

Conceptos esenciales de la EPOC, prevalencia e impacto en América Latina

Essential Concepts, Prevalence, and Impact of COPD in Latin America / Conceitos essenciais da EPOC, prevalência e impacto na América Latina

Sara Botero Mesa¹, Daniel Alejandro Restrepo¹

Fecha de recibido:

28 de julio de 2014

Fecha de aprobación:

5 de mayo de 2015

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un proceso frecuente, prevenible y tratable. Se caracteriza por la limitación del flujo aéreo progresiva y parcialmente reversible que puede o no estar acompañada de síntomas, exacerbaciones y comorbilidades; su tratamiento implica tomar medidas farmacológicas y no farmacológicas, busca aliviar síntomas y retrasar la progresión y prevenir las exacerbaciones, estas últimas, en su mayoría, de origen infeccioso, deterioran la calidad de vida, la función pulmonar y aumentan la mortalidad y los costos. Constituye un problema mayor de salud pública y una de las principales causas de morbilidad cuya carga se extiende más allá de los pacientes, es también una de las principales causas de años de vida ajustados a discapacidad. Se calcula que 80 millones de personas en el mundo padecen formas moderadas y severas y más de tres millones de personas murieron por la misma en 2005. Las exacerbaciones son especialmente significativas pues deterioran el pronóstico del paciente y su calidad de vida de manera proporcional a la severidad de la exacerbación tanto a corto como a largo plazo, pues se asocian con un más acelerado deterioro de la función pulmonar y con una recuperación más retardada e interrumpida, y, aumentan la necesidad de consultas no programadas y hospitalizaciones y con ello los costos. En EE.UU se proyecta que los costos totales por EPOC para 2010 fueron de 49.9 billones de dólares, en Colombia se ha estimado un costo promedio por exacerbación de 98 dólares que pueden ascender a casi 700 dólares en las hospitalizaciones.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; recurrencia; calidad de vida; evaluación en salud.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease is a frequent, preventable, and treatable process. It is characterized by progressive, partially reversible airway flow obstruction that can be associated with symptoms, exacerbations, and comorbidities. Its treatment involves both pharmacologic and non-pharmacologic measures and aims to alleviate symptoms, delay disease progression, and prevent exacerbations; the latter are mainly infectious in origin and deteriorate pulmonary function, life quality, and increase mortality and costs. Globally, it constitutes a major public health issue and is one of the main causes of morbidity in which the burden extends beyond the patients; it is also one of the main causes of disability-adjusted life years in developed and in developing countries. It has been estimated that 80 million people in the world have moderate to severe forms of COPD while over 3 million died of this cause in 2005. Exacerbations are especially significant because the deterioration of the patient's prognosis and quality of life is proportional to the severity of the exacerbation. In the US, it has been projected that the total costs of COPD for 2010 were about 49.9 billion dollars, while in Colombia it

Forma de citar este artículo:

Botero S, Restrepo DA. Conceptos esenciales de la EPOC, prevención e impacto en América Latina. Med U.P.B. 2015;34(1):49-60

1. Médicos. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

Dirección de

correspondencia: Daniel Alejandro Restrepo. Correo electrónico: dar957@hotmail.com

has been estimated that the average cost for an exacerbation is about 98 dollars and can rise up to nearly 700 dollars when hospitalization is required.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive; recurrence; quality of life; health evaluation.

RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crónica é um processo frequente, evitável e tratável. Se caracteriza pela limitação do fluxo aéreo progressiva e parcialmente reversível que pode ou não estar acompanhada de sintomas, exacerbações e co-morbilidades; seu tratamento implica tomar medidas farmacológicas e não farmacológicas, busca aliviar sintomas e retrasar a progressão e prevenir as exacerbações, estas últimas, em sua maioria, de origem infeccioso, deterioram a qualidade de vida, a função pulmonar e aumentam a mortalidade e os custos. Constitui um problema maior de saúde pública e uma das principais causas de morbimortalidade cuja carga se estende além dos pacientes, é também uma das principais causas de anos de vida ajustados a incapacidade. Se calcula que 80 milhões de pessoas no mundo padecem formas moderadas e severas e mais de três milhões de pessoas morreram pela mesma em 2005. As exacerbações são especialmente significativas pois deterioram o pronóstico do paciente e sua qualidade de vida de maneira proporcional à severidade da exacerbação tanto a curto como a longo prazo, pois se associam com um mais acelerado deterioro da função pulmonar e com uma recuperação mais retardada e interrompida, e, aumentam a necessidade de consultas não programadas e hospitalizações e com isto os custos. Nos E.U.A se proyecta que os custos totais por EPOC para 2010 foram de 49.9 bilhões de dólares, na Colômbia se há estimado um custo médio por exacerbação de 98 dólares que podem ascender a quase 700 dólares nas hospitalizações.

Palavras chave: doença pulmonar obstrutiva crónica; recorrência; qualidade de vida; avaliação em saúde.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un proceso frecuente, prevenible y tratable. Se caracteriza por la limitación del flujo aéreo por lo general progresiva y parcialmente reversible, asociada con una respuesta inflamatoria anómala del pulmón a partículas o gases nocivos que puede estar o no acompañada de síntomas (disnea, tos y expectoración), exacerbaciones, efectos extra-pulmonares y enfermedades concomitantes^{1,2}.

El factor de riesgo más frecuente y de mayor responsabilidad para el desarrollo de la enfermedad en todo el mundo es el tabaquismo. En Colombia, se estima una tasa de tabaquismo del 18.3%, que es más baja a la observada en algunos países desarrollados; sin embargo, en Medellín se alcanza una tasa del 29.9%³.

Diagnóstico y valoración de la EPOC

El diagnóstico clínico de EPOC debe ser considerado en cualquier paciente con disnea, tos crónica o producción de esputo o antecedentes de exposición a factores de riesgo para la enfermedad; sin embargo, para confirmar este diagnóstico se requiere de una espirometría y la presencia de un VEF1/CVF post-broncodilatador <0.70 (70%), corrobora la presencia de limitación constante al flujo de aire y, por lo tanto, de la EPOC¹.

GOLD, en diciembre de 2011, propone una valoración más integral del paciente con EPOC, encaminada a determinar la severidad de la limitación al flujo de aire, el impacto sobre el estado de salud del paciente, el riesgo de eventos futuros (por ejemplo exacerbaciones) y establecer una terapia guiada adecuada.

Los aspectos de la enfermedad que se deben tener en cuenta para una valoración

adecuada son: nivel actual de los síntomas del paciente, severidad de la obstrucción al flujo de aire determinada por espirómetro, frecuencia de las exacerbaciones y presencia de comorbilidades¹.

a) Evaluación de los síntomas

Los síntomas característicos de la EPOC son disnea crónica y progresiva, tos y producción de esputo; la evaluación de los síntomas para la valoración del paciente con EPOC se debe realizar con el CAT (CODP Assessment Test) o el mMRC (escala de disnea)¹.

b) Evaluación de la obstrucción al flujo aéreo (con espirometría post broncodilatador, Tabla 1)

c) Evaluación del riesgo de exacerbación

La evaluación de este aspecto se hace con el historial de exacerbaciones y la espirometría. Dos o más exacerbaciones en el último año o un $VEF_1 < 50\%$ del valor predicho son indicadores de alto riesgo¹.

La valoración combinada de la EPOC resulta de combinar los tres aspectos evaluados de la enfermedad (Tabla 2).

Tratamiento de la EPOC estable

Los objetivos del tratamiento son aliviar síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio, mejorar el estado de salud, disminuir la inflamación y obstrucción crónica de la vía aérea, retrasar la progresión y prevenir las exacerbaciones, reducir la mortalidad e incluye medidas no farmacológicas y farmacológicas¹.

a) Tratamiento no farmacológico. (Tabla 3).

- Cesación tabáquica: el abandono del tabaquismo es la intervención más efectiva, y rentable, para reducir el riesgo de desarrollar EPOC y retrasar su progresión⁴.
- Rehabilitación pulmonar: sus objetivos son reducir síntomas, mejorar la calidad de vida e incrementar la participación física y emocional en las actividades diarias^{5,6}. Todos los pacientes con EPOC se benefician de esta

Tabla 1. Clasificación de la severidad de la obstrucción al flujo de aire en EPOC¹.

GOLD 1: Leve	GOLD 2: Moderada	GOLD 3: Grave	GOLD 4: Muy grave
$VEF_1/CVF < 0.70$ $VEF_1 \geq$ al 80% del valor predicho	$VEF_1/CVF < 0.70$ $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ del predicho	$VEF_1/CVF < 0.70$ $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ del predicho	$VEF_1/CVF < 0.70$ $VEF_1 < 30\%$ del predicho

Tabla 2. Evaluación combinada de la EPOC¹.

Paciente	Característica	Clasificación espirométrica	Exacerbaciones por año	mMRC	CAT
A	Bajo riesgo Menos síntomas	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	<10
B	Bajo riesgo Mas síntomas	GOLD 1-2	≤ 1	>2	>10
C	Bajo riesgo Menos síntomas	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	<10
D	Bajo riesgo Mas síntomas	GOLD 3-4	>2	>2	>10

Tabla 3. Tratamiento no farmacológico¹.

Paciente	Esencial	Recomendado	Según condiciones locales
A	Abandonar el cigarrillo (puede incluir tratamiento farmacológico)	Actividad física	Vacuna antigripal y contra neumococo
B,C,D	Abandonar el cigarrillo (puede incluir tratamiento farmacológico) Rehabilitación pulmonar	Actividad física	Vacuna antigripal y contra neumococo

medida no farmacológica, ya que, además de mejorar la tolerancia al esfuerzo y síntomas como la disnea y la fatiga, integra al manejo de la EPOC condiciones no pulmonares tales como des-acondicionamiento físico, pérdida de peso, atrofia muscular, aislamiento social, alteraciones del estado de ánimo (principalmente depresión); que también contribuyen al desgaste físico y al emocional de las personas que la padecen¹. La duración para que un programa sea efectivo es de seis semanas y cuanto más prolongado mejor son los resultados⁷⁻¹⁰.

- Apoyo nutricional: las alteraciones nutricionales son frecuentes en la EPOC¹¹. En el caso de obesidad es importante ayudar al paciente a perder peso con dieta hipocalórica y ejercicio para mejorar la disnea y disminuir la probabilidad de presentar síndrome de apnea obstructiva del sueño asociado. Se ha demostrado que un IMC <20 kg/m² se asocia con mayor mortalidad, sobre todo en pacientes con VEF1 <50%¹².
- Actividad física: un nivel de actividad física regular, por lo menos tres veces por semana, durante 30 minutos al menos, reduce significativamente el riesgo de exacerbación y la mortalidad¹³.
- Vacunación: se recomienda la vacunación antigripal y antineumocócica a todos los pacientes con EPOC¹². La vacuna antigripal (influenza) disminuye las neumonías bacterianas, los ingresos hospitalarios y la mortalidad⁹. La indicación de ambas vacunas produce un efecto aditivo y reduce las exacerbaciones en forma más eficaz que cualquiera de las vacunas por separado¹⁰. Alfageme *et al*⁴, realizaron un estudio en el que se administró la vacuna polivalente neumocócica (23 serotipos) a 600 pacientes. Cuando se hizo un subanálisis a pacientes con EPOC, observaron que esa vacuna era efectiva sobre todo cuando se administra a los menores de 65

años y a aquellos con FEV1 <50 % en la prevención de la neumonía comunitaria. Lee *et al*¹⁵. concuerda con el estudio de Alfageme *et al*⁴. En esta serie de Lee *et al*¹⁵. de más de 16 000 pacientes, en la que más del 85% de la población estaba compuesta por pacientes con EPOC, quedó demostrada la disminución en la frecuencia de neumonía comunitaria en los pacientes vacunados más recientes.

- Uso de oxígeno: debe ser administrado por un tiempo mayor a 15 horas diarias y en las siguientes condiciones:
 - SatO₂ <80% con o sin hipercapnia.
 - SatO₂ más hipertensión pulmonar o edema periférico por falla cardíaca o policitemia¹.

b) Tratamiento farmacológico (Tabla 4 y Tabla 5).

Puede controlar y prevenir los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, mejorar el estado de salud y aumentar la tolerancia al ejercicio; sin embargo, ninguno de los medicamentos existentes para la EPOC ha demostrado mejorar la función pulmonar¹.

Exacerbación de la EPOC

La exacerbación es un evento agudo en el curso natural de la EPOC caracterizado por aumento en la disnea, tos o expectoración (volumen o purulencia) basal del paciente más allá de la variabilidad diaria y suficiente para requerir modificación del tratamiento regular^{1,16,17}.

Las exacerbaciones de la EPOC (E-EPOC) empeoran el curso natural de la enfermedad, deterioran la calidad de vida y la función pulmonar, aumentan la mortalidad e incrementan los costos por utilización de servicios de salud^{18,19}.

Tabla 4. Tratamiento farmacológico en el EPOC¹.

Medicamentos en EPOC
Beta2-agonistas
Beta2-agonistas de acción corta (SABA)
Beta2-agonistas de acción prolongada (LABA)
Anticolinérgicos
Anticolinérgicos de acción corta
Anticolinérgicos de acción prolongada
Combinación beta2-agonistas de acción corta + anticolinérgicos en un inhalador
Metilxantinas
Corticoesteroides inhalados (ICS)
Combinación de beta2-agonistas de acción prolongada + corticosteroides en un inhalador
Systemic corticosteroids
Inhibidores de la 4 fosfodiesterasa

Tabla 5. Etiología de las exacerbaciones de la EPOC^{20,21}.

Infecciosa (80%)	Bacterianas (50%)	<i>Haemophilus influenza</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catharralis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (enfermedad avanzada)
	Virales (30%)	Rinovirus Parainfluenza Influenza Virus sincicial respiratorio Metapneumovirus humano Adenovirus
	Otros (20%)	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
No infecciosas (20%)	Contaminación ambiental Exposición a bajas temperaturas Mala adherencia al tratamiento Causa desconocida	

El 80% de las exacerbaciones de la EPOC corresponde a una etiología infecciosa mientras que el 20% restante a una etiología no infecciosa. A su vez, las de origen infeccioso se distribuyen entre bacterianas (50%), virales (30%) y otros (20%)^{20, 21} Como se observa en la Tabla 5.

No existe un criterio absoluto para clasificar las E-EPOC. Sin embargo, una forma práctica es utilizar el nivel de atención requerida por el paciente: ambulatorio, hospitalizado en sala general o en la unidad de cuidados intensivos (UCI)^{16,22,23}.

La guía GOLD 2013 recomienda hacer la valoración de las E-EPOC y se basa en los datos de la historia clínica (anamnesis) y la presencia o no de signos de severidad. Con lo cual, finalmente, se definirá si el manejo del paciente debe ser ambulatorio, hospitalario o en UCE/UCI⁴.

Los datos de la historia clínica para la valoración de la E-EPOC son: gravedad de la EPOC basado en grado de limitación al flujo de aire, duración de la exacerbación, hospitalizaciones previas por episodios similares, comorbilidades, régimen de tratamiento actual, uso previo de ventilación mecánica. Son considerados signos clínicos sugestivos de E-EPOC severa: uso de músculos respiratorios accesorios, movimiento paradójico del tórax, empeoramiento o aparición de cianosis central, presencia de edema bpalpebral, inestabilidad hemodinámica y deterioro del estado mental^{1,24,25}. La Tabla 6 se presenta los aspectos relevantes en la evaluación de las exacerbaciones.

Las potenciales indicaciones para admisión o valoración hospitalaria del paciente con E-EPOC son^{1,8}:

- Paciente sin capacidad de auto cuidado.

- Disnea intensa mMRC 4.
- Disnea grave que no mejora con tratamiento óptimo*.
- Fracaso de tratamiento ambulatorio.
- Comorbilidades importantes (diabetes o cardiovasculares).
- Antecedente de tres o más exacerbaciones/ hospitalizaciones en el último año.
- Taquipnea (FR >30).
- Estado de conciencia alterado*.
- Uso de músculos accesorios.
- Respiración paradójica*.
- Inestabilidad hemodinámica*.
- Aumento de edema periférico.
- Hipoxemia severa (SaO₂ <90%).
- Hipercapnia con acidosis respiratoria*.

Ante la presencia de alguna de las variables señaladas con asterisco (*) considerar ingreso a UCI.

Tratamiento de la EPOC exacerbada

Broncodilatadores de acción corta: se recomienda aumentar la frecuencia de la terapia broncodilatadora con broncodilatadores de acción corta⁸.

Antibióticos: el uso de antibióticos en exacerbaciones es controversial, el centro de esta incertidumbre radica en el hecho de que los estudios no diferencian entre Bronquitis (exacerbación aguda de bronquitis crónica) y EPOC exacerbada¹. Entiéndase por Exacerbación aguda de bronquitis crónica aquella que cumple con los siguientes requisitos: clasificación de Anthonisen tipo I o II sin evidencia radiográfica de NAC)²⁶ o que bien

Tabla 6. Valoración de las exacerbaciones de la EPOC.

Anamnesis			
Comorbilidad significativa	+	++	+++
Historia de exacerbaciones frecuentes	+	++	+++
Gravedad de la EPOC	Leve/moderada	Moderada/grave	Grave
Examen físico			
Evaluación hemodinámica	Estable	Estable	Inestable
Uso de músculos accesorios/ Taquipnea	+	++	+++
Manifestaciones clínicas persistentes después del inicio del tratamiento	No	++	+++
Lugar de tratamiento	Ambulatorio	Hospitalario	UCE/UCI

son estudios sin control-placebo¹. Sin embargo, hay evidencia que soporta el uso de antibióticos cuando los pacientes tienen signos clínicos de infección tales como incremento en la purulencia del esputo^{24,27}. La mejor evidencia para el inicio de terapia antibiótica en pacientes con E-EPOC, está dada para quienes presenten los tres síntomas cardinales de exacerbación (empeoramiento de la disnea, aumento del volumen y purulencia del esputo) y para quienes requieran ventilación mecánica (para ambos casos, evidencia B)²⁷.

La elección del antibiótico depende de la epidemiología local y busca cubrir los agentes etiológicos más frecuentes de acuerdo con patrones de resistencia previamente establecidos^{20,23,24}. El tratamiento empírico inicial puede ser guiado según las características clínicas del paciente así⁸:

- Pacientes sin factores de riesgo. Edad <65, VEF1 >50%, <3 exacerbaciones en el año previo, sin cardiopatía:
 - Amoxicilina-Clavulánico 875-125mg bid (7-10 días).
 - Ampicilina-sulbactam 750mg bid (7-10 días).
 - Azitromicina 500mg al día por 5-6 días.
 - Claritromicina 500mg bid (7-10 días).
 - Cefuroxima 500 mg bid (7-10 días).
 - Uso de antibióticos en los tres meses previos: rotar antibióticos.
- Uno o más factores de riesgo. Edad ≥65, VEF1 ≤50%, ≥3 exacerbaciones en el año previo, cardiopatía:
 - Moxifloxacina 400 mg al día.
 - Levofloxacina 500-750 mg bid.
 - Amoxicilina-clavulánico 875-125 mg bid (7-10 días).
 - Si se sospecha *Pseudomonas*: ciprofloxacina 750 mg bid, 10-14 días.

En pacientes con exacerbaciones frecuentes, limitación severa del flujo o exacerbaciones que han requerido ventilación mecánica, cultivo positivo para bacterias gram-negativas (ej: *Pseudomonas*) o bacterias resistentes deberá considerarse vía IV¹.

Corticoesteroides: la administración de glucocorticoides sistémicos es útil en las exacerbaciones puesto que acortan el periodo de recuperación, mejoran la función pulmonar y la hipoxemia, en especial en aquellos pacientes con EPOC grave o cuando existe aumento significativo de la disnea (evidencia A). También reduce el riesgo de recaída temprana, falla al tratamiento, y días de hospitalización. Se recomienda una dosis de prednisona vía oral 30-40 mg/día por 7-14 días^{25,28-33}.

Soporte respiratorio

Oxigenoterapia: es esencial en el manejo de la E-EPOC y se indica cuando el paciente presente SaO₂ entre 88% y 92%³². A los 30 o 60 minutos de iniciada la oxigenación deben ser medidos los gases arteriales para asegurar que se esté dando una adecuada oxigenación sin retención de CO₂ o acidosis¹.

Ventilación mecánica no invasiva (VMNI): en pacientes con falla respiratoria hipercápnica que no responden a terapia convencional (pH >7.25 y <7.35). Pacientes con enfermedad grave o que no responden a la VMNI deben intubarse e iniciar ventilación mecánica invasiva¹.

Criterios de alta hospitalaria

El alta hospitalaria se considerará cuando se ha producido la estabilidad clínica y gasométrica que le permita al paciente controlar su enfermedad en el domicilio, aunque persista hipoxemia leve o hipercapnia sin alteración del pH³⁴.

Siempre será recomendable una visita médica a las dos semanas siguientes al alta, ya que en este período una cuarta parte de los pacientes puede presentar un empeoramiento con mayor riesgo de readmisiones^{35,36}.

Epidemiología de la EPOC

La EPOC es un problema mayor de salud pública y una de las principales causas de morbilidad mundial cuya carga se extiende más allá de los pacientes, al sistema de salud y la sociedad en general. Estimaciones de la OMS la ubican actualmente como la sexta causa de muerte en el mundo en países en desarrollo y abarca el 4.9% de las muertes totales y la quinta causa en países industrializados con el 3.8% de las muertes totales. Se calcula que son la séptima y décima causa de años de vida ajustados a discapacidad en países desarrollados y en desarrollo, respectivamente³⁷⁻⁴⁰. Se calcula que en Estados Unidos 15 millones de personas padecen alguna forma de EPOC^{41,42}, en el mundo esta cifra se ha estimado en 210 millones, de los cuales 80 millones padecen formas moderadas y severas^{37,43}. Más de 3 millones de personas murieron por causa de la misma en 2005, es decir, el 5% de las muertes mundiales. La OMS predice también que para el 2020 la EPOC se convertirá en la tercera causa de muerte en el mundo, estimación atribuida especialmente a la modificación en configuración etárea de la población por el aumento en la expectativa de vida que conlleva un aumento en la proporción de personas de edad avanzada y a la continua exposición a factores de riesgo en Latinoamérica y es importante la exposición a combustibles de biomasa^{37,40,41,44}.

Según datos del 3rd National Health and Nutrition Examination Survey (Nhanes III) con la definición GOLD, se calcula que la EPOC afecta a 23.6 millones de adultos en EE.UU, aunque, sin embargo, solo 14 millones estaban diagnosticados, y, actualmente la EPOC es la cuarta causa de muerte en ese mismo país³⁷ en el que se ha calculado que durante el año 2000 la EPOC abarcó 1.5 millones de visitas a urgencias y 726 mil hospitalizaciones^{38,44}.

A pesar de su evidente, ingente y global impacto en la salud pública, y a que todas las predicciones afirman un aumento en su prevalencia e impacto en las próximas décadas, la EPOC continúa como una entidad subdiagnosticada hasta en un 90%⁴⁵, y estimaciones rigurosas de su prevalencia son escasas en la mayor parte del mundo^{40,44,46,47}. Este fenómeno se ha atribuido a diversos factores, en primer lugar a una real diferencia en la prevalencia de la condición en las diferentes poblaciones, aunque se ha observado que es, en gran parte, por las definiciones conflictivas de EPOC que pueden llegar a alterar las cifras entre poblaciones hasta en un 200%⁴⁸⁻⁵⁰ junto a un alto porcentaje de diagnósticos retrasados y dificultad para realizar los mismos como ocurre en áreas en las que la espirometría no es ampliamente disponible³⁸. De igual forma, tal subdiagnóstico y falta de consenso ha generado alta heterogeneidad en la estimación de la prevalencia

global. Esta ha sido más rigurosamente estimada por el estudio BOLD que ha calculado la prevalencia global de EPOC fisiológicamente definido de aproximadamente 10%. Esta ha sido más rigurosamente estimada por estudios como el BOLD⁵¹ y revisiones como la de Halbert *et al*⁴⁷ que han calculado la prevalencia global de EPOC fisiológicamente definido de aproximadamente 10% en todo el mundo. Estos trabajos lograron estimar una prevalencia y han evidenciado una alta heterogeneidad en los registros que pueden atribuirse al mencionado subdiagnóstico y, en especial, a las diferentes definiciones clínicas de EPOC^{47,51}. En Latinoamérica las estimaciones rigurosas de la prevalencia son más escasas, aunque se han realizado estudios como el Platino, en el que se incluye Colombia y el estudio Prepolcol ha sido el más grande trabajo en el que se ha buscado establecer la prevalencia.

Platino (Proyecto latinoamericano de investigación en obstrucción pulmonar): el estudio Platino es un estudio epidemiológico sobre prevalencia de EPOC en individuos de 40 años y más, realizado en cinco ciudades de Latinoamérica: Ciudad de México (México), San Pablo (Brasil), Montevideo (Uruguay), Santiago de Chile (Chile), y Caracas (Venezuela); se usó como criterio diagnóstico la relación $VeF1/CVF < 0.70$ post-BD de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). La prevalencia global de la enfermedad en Platino es de 14.3% (desde 7.8% en Ciudad de México a 19.7% en Montevideo)¹¹. Uno de los aspectos más relevantes en los resultados de este estudio fue evidenciar que la EPOC es una enfermedad infradiagnosticada en Latinoamérica, pues solo el 11.3% del total de pacientes con resultado espirométrico confirmatorio de EPOC, había sido diagnosticado previamente por un médico¹¹.

Prepolcol: en Colombia, el registro epidemiológico más grande sobre EPOC ha sido el realizado en el estudio Prepolcol (*Prevalence of COPD in 5 Colombian Cities Situated at Low, Medium and High Altitude*), en el que se determinó una prevalencia global de EPOC definido espirométricamente de 8.9%, que es notablemente mayor en hombres (13.6%) que en mujeres (6.6%). Dicha prevalencia fue inferior a la estimada en las demás ciudades latinoamericanas en el estudio Platino; sin embargo, la prevalencia en la ciudad de Medellín que se estimó en (13.5%) fue mayor no solo que las otras ciudades colombianas sino también de otras ciudades latinoamericanas como Caracas y Ciudad de México³.

Siguiendo la tendencia de lo evidenciado en el estudio BOLD, las cifras de prevalencia variaron significativamente según el tipo de definición y mostraron valores de 2.87%-3.3% en las definiciones clínicas contrastado con el 8.9% de las espirométricas. También se evidenció la presencia de subdiagnóstico reportada en otros estudios

hasta alcanzar el preocupante porcentaje de 87.4% ya que solo el 12% de los sujetos en el estudio había sido diagnosticado previamente por un médico³.

Prevalencia de factores de riesgo para EPOC en Colombia: Colombia, como la mayoría de naciones latinoamericanas, registra una alta prevalencia de factores de riesgo para EPOC, especialmente en lo que refiere a exposición a combustibles de biomasa⁴⁵, razón por la cual se espera un mayor impacto en las próximas décadas⁴⁴. En lo que respecta al factor de riesgo de mayor importancia, el cigarrillo, la prevalencia global fue del 18.3% más alta en hombres (24.4%) que en mujeres (15.3%), y se observa la mayor prevalencia en Medellín (29.9%) seguida por Bogotá (17.5%), Cali (17%), Barranquilla (13.9%) y Bucaramanga (13%). La prevalencia de EPOC por cualquier definición fue significativamente mayor en fumadores. La prevalencia en nunca fumadores fue del 5.2%. En Medellín no solo se presentó la mayor prevalencia de fumadores, también se presentó la mayor prevalencia de EPOC (13.5%) lo que confirma la asociación entre el consumo de cigarrillo con aumento de la prevalencia de la EPOC³.

Humo de leña: una gran proporción de los sujetos (60.7%) usó leña para cocinar alimentos en algún momento, 39.3% lo hizo durante 10 años. En estos sujetos se observó una prevalencia de EPOC por cualquier definición significativamente mayor, especialmente en quienes habían sido expuestos por 10 o más años³.

El análisis de regresión logística evidenció que en Colombia las variables significativamente asociadas con la prevalencia de EPOC fueron: edad >60 años, sexo masculino, historia de TBC pulmonar, fumadores activos o pasivos, exposición a humo de leña >10 años y muy bajo nivel escolar³.

Calidad de vida

Numerosas investigaciones han evidenciado las múltiples y serias implicaciones negativas de las exacerbaciones de EPOC en el estado de salud de estos pacientes y en su calidad de vida tanto aguda como crónicamente^{49,52,53}. Al instaurarse un episodio de exacerbación el deterioro súbito de la función pulmonar y los síntomas asociados deterioran notablemente la calidad de vida del paciente y aumentan su necesidad de intervenciones para el cuidado de salud como consultas médicas no programadas y hospitalizaciones. El síntoma que más impacta en el estado de salud de estos pacientes es el empeoramiento abrupto de la disnea evidenciado por un descenso igualmente abrupto en la tasa de flujo espiratorio pico. El empeoramiento de la función pulmonar no solo impacta en la calidad de vida debido a la exacerbación de los síntomas, sino por la tardía recuperación de la función pulmonar previa debido a la prolongada y gradual recuperación de

una exacerbación que en promedio tarda seis días para una recuperación del flujo pico previo y a que el 75% de las exacerbaciones tarda alrededor de 40 días para remitir completamente^{52,54}.

A largo plazo, se ha evidenciado que episodios repetidos se asocian con un más acelerado deterioro de la función pulmonar y con una recuperación más retardada e interrumpida luego de una exacerbación, que produce un deterioro cada vez mayor en el estado de salud del paciente y ejerce un impacto directo y progresivo sobre la calidad de vida^{52,54}. Este impacto tanto a corto como a largo plazo ha sido evidenciado y definido por estudios como el de Aron *et al*^{52,54}. Allí se demostró el impacto significativo de recurrencias en los primeros 10 días luego de tratamiento en urgencias de una exacerbación y el cambio longitudinal en los puntajes del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) con datos obtenidos a partir de los resultados del ensayo Globe. Se observó que luego del control de la exacerbación los pacientes que no presentaron una segunda exacerbación refirieron mejoría de alrededor de 11 puntos, cambio tres veces mayor que lo clínicamente significativo. Esta mejoría se mantuvo evidente hasta el día 26, mientras que los que padecieron una segunda exacerbación solo empezaron a presentar mejoría al alcanzar la cuarta semana para luego entrar en un estado de meseta^{52,54,55}.

Otros estudios han demostrado también la asociación entre la frecuencia de las exacerbaciones de EPOC y el deterioro de la calidad de vida. El estudio Isolde mostró que exacerbaciones frecuentes (>1.65/año) se asociaban con un mayor deterioro del SGRQ (2.6 unidades por año) mientras que investigadores del Lung Health Study estimaron que para los pacientes que luego de una exacerbación continuaron como fumadores la pérdida de volumen del VEF1 con cada consulta fue de 7ml, cifra que se torna clínicamente significativa cuando el número de exacerbaciones por año era ≥ 2 ⁵².

Costos de la EPOC

Las exacerbaciones de la EPOC han demostrado no solo importantes consecuencias en la salud y calidad de vida de los pacientes porque se consideran factores clave en términos de aumento de las visitas médicas y hospitalizaciones que crean un sustancial impacto económico en los sistemas de salud de todo el mundo⁵². Se han hecho múltiples estimaciones mundiales que confirman esta aseveración⁵³, estudios como el elaborado por Anderson *et al.* en Suecia mostraron que las exacerbaciones representaban entre el 35%-45% de los costos médicos de la EPOC en ese país⁵⁶; en Canadá se ha estimado que el costo total para esa nación de exacerbaciones moderadas y severas oscila entre 646 y 736 millones de dólares

canadienses, valor que subestima el costo real debido al subdiagnóstico de la EPOC, y, en EE.UU se proyecta que los costos totales por EPOC para 2010 fueron de 49.9 billones de dólares³⁸ con un costo por paciente que podía oscilar entre 2 700 y 5 900 dólares^{39,40}.

Las elevadas cifras, en su mayor parte, se deben al costo de las hospitalizaciones que, aunque comprenden una menor proporción de pacientes, representan casi siempre más de la mitad de los costos de las exacerbaciones^{39,53,57}. No es imprevisible que los costos sean directamente proporcionales a la severidad de la exacerbación (que pueden oscilar entre menos de los 100 hasta decenas de miles de dólares) ya que mientras mayor sea se requerirán no solo intervenciones más complejas y prolongadas sino una estadía mayor en un centro hospitalario de alta complejidad^{52,53}. En EE.UU esto se evidencia ya que son las hospitalizaciones (en el caso de las exacerbaciones severas) las mayores fuentes de gastos médicos en EPOC porque representan un poco menos del 70% de los costos totales de la enfermedad. Tanto así que un 20% de los pacientes con EPOC abarca casi un 80% de los recursos. En ese mismo país, en el 2003 fueron hospitalizados 600 000 pacientes con un promedio de estancia de cinco días con un costo promedio de 16 000 dólares por hospitalización y costos agregados de aproximadamente 10 billones de dólares; para ese mismo año el US National Heart, lung and blood institute estimó que los costos totales de la EPOC alcanzaban los 32.1 billones de dólares con costos directos de 18 billones⁵². Por su parte, en Canadá se estima que la estancia promedio es de 10 días para las exacerbaciones severas, es decir, el 73% del costo de las exacerbaciones que representa un costo de 9 557 por episodio⁴⁰; en Holanda y Bélgica los costos por hospitalización superan los 5 000 dólares, mientras que en Francia las hospitalizaciones abarcan el 60% de los recursos destinados para la EPOC^{53,58}. En Latinoa-

mérica Miravittles *et al.* han estimado el costo promedio de las exacerbaciones de EPOC en ocho países, entre ellos Colombia, en el que se observó un costo promedio por exacerbación de 98 dólares pero que podía ascender a casi a 700 dólares en los episodios que requirieron hospitalización^{53,59}.

El elevadísimo costo de las exacerbaciones de EPOC también se explica porque, una vez hospitalizados (especialmente si son admitidos a UCI), los pacientes permanecen con un alto riesgo de readmisión o muerte. Esto se evidencia en múltiples estudios de cohorte como el "Support" (*Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment*) en el que se observó que de 1 016 hospitalizados por EPOC, el 44% requirió hospitalizarse nuevamente y el 33% murió en un período de seis meses posterior a ser dados de alta^{52,60}.

CONCLUSIONES

La EPOC es una entidad frecuente, prevenible y tratable. Su tratamiento implica tomar medidas farmacológicas y no farmacológicas, busca aliviar síntomas, retrasar la progresión y prevenir las exacerbaciones que en su mayoría son de origen infeccioso. Constituye un problema importante para la salud pública y una de las principales causas de morbimortalidad cuya carga se extiende más allá de los pacientes y genera importantes costos para la atención en salud. Es también una de las principales causas de años de vida ajustados a discapacidad. Se calcula que 80 millones de personas en el mundo padecen formas moderadas y severas. En EE.UU se proyecta que los costos totales por EPOC para 2010 fueron de 49.9 billones de dólares, en Colombia se ha estimado un costo promedio por exacerbación de 98 dólares que pueden ascender a casi 700 durante las hospitalizaciones.

REFERENCIAS

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD [Internet]. Global initiative for chronic obstructive lung disease updated January 2014; 2014 [fecha de acceso 20 febrero de 2014]. Disponible en: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_
2. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. [Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT)]. Arch Bronconeumol. 2008;44(5):271-81.
3. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). Chest. 2008;133(2):343-9.
4. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(6):532-55.

5. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1390-413.
6. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2007;131(5 Suppl):4S-42S.
7. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jörres RA, Magnussen H. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2000;94(12):1184-91.
8. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2001;56(2):143-5.
9. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD002733.
10. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine.* 2008;26(33):4284-9.
11. Montes de Oca M, Tálamo C, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med.* 2008;102(5):642-50.
12. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Barcelona: SEPAR; 2011
13. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax.* 2006;61(9):772-8.
14. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax.* 2006;61(3):189-95.
15. Lee TA, Weaver FM, Weiss KB. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J Gen Intern Med.* 2007;22(1):62-7.
16. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1224-38.
17. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
18. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925-31.
19. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R; DAFNE Study Group. Decisiones sobre Antibioticoterapia y Farmacoeconomía en la EPOC. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest.* 2002;121(5):1449-55.
20. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(22):2355-65.
21. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J.* 1997;10(5):1064-71.
22. Jones P, Higenbottam T. Quantifying of severity of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: adaptations to the definition to allow quantification. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(8):597-601.
23. Jones P, Higenbottam T. Quantifying of severity of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: adaptations to the definition to allow quantification. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(8):597-601.
24. Soler N, Agusti C, Angrill J, Puig J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62: 29-35.
25. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2618-25.
26. File TM Jr, Monte SV, Schentag JJ, Paladino JA, Klugman KP, Lavin B, et al. A disease model descriptive of progression between chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and community-acquired pneumonia: roles for underlying lung disease and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the antibiotic. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(1):58-64.
27. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2000;117(6):1638-45.
28. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Orqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2005;26(6):1138-80.
29. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;354(9177):456-60.

30. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(25):1941-7.
31. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2618-25.
32. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010;341:c5462.
33. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2008;133(3):756-66.
34. Kwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, Bushell D, Parker S, et al. Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2000;55(11):907-12.
35. Sala E, Alegre L, Carrera M, Ibars M, Orriols FJ, Blanco ML, et al. Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalized because of an exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2001;17(6):1138-42.
36. Sin DD, Bell NR, Svenson LW, Man SF. The impact of follow-up physician visits on emergency readmissions for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Am J Med.* 2002;112(2):120-5.
37. Reilly JJ, Silverman EK, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Longo D, Fauci AS, Kasper D, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18 ed. New York: McGraw Hill; 2011.p. 2151-2152.
38. Bates CG, Cydulka RK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, et al. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide.* 7ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
39. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* 2007;370(9589):765-73.
40. Mittmann N, Kuramoto L, Seung SJ, Haddon JM, Bradley-Kennedy C, Fitzgerald JM. The cost of moderate and severe COPD exacerbations to the Canadian healthcare system. *Respir Med.* 2008;102(3):413-21.
41. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic obstructive pulmonary disease among adults--United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(46):938-43.
43. Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Viegi G, Cruz AA, Khaltaev N, et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J.* 2010;36(5):995-1001.
44. Romieu I, Riojas-Rodríguez H, Marrón-Mares AT, Schilman A, Perez-Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(7):649-56.
45. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2009;374(9691):721-32.
46. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J.* 2006;27(2):397-412.
47. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28(3):523-32.
48. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J.* 2003;22(2):268-73.
49. Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Llagostera M, Valero C, Bayona X, et al. Factors associated with changes in quality of life of COPD patients: a prospective study in primary care. *Respir Med.* 2013;107(10):1589-97.
50. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest.* 2003;123(5):1684-92.
51. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design. *COPD.* 2005;2(2):277-83.
52. Niewoehner DE. The impact of severe exacerbations on quality of life and the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 2006;119(10 Suppl 1):38-45.
53. Martínez FJ. Acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: definition and impact. *Hot Topics in Respiratory Medicine* 2006;1: 7-12.
54. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1608-13.
55. Spencer S, Jones PW; GLOBE Study Group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 2003;58(7):589-93.
56. Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prütz C, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2002;96(9):700-8.

57. Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, Swensen AR, Duh MS. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD*. 2010;7(3):214-28.
58. Pechevis M, Fagnani F, Brin S, De Zelicourt M, Morales M. [Recurrent respiratory infections in patients with chronic obstructive bronchitis: medical treatment and costs]. *Rev Mal Respir*. 1996;13(5):507-12.
59. Miravittles M, Jardim JR, Zitto T, Rodrigues JE, López H. [Pharmacoeconomic study of antibiotic therapy for exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in Latin America]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(12):549-53.
60. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(4 Pt 1):959-67.