

Estudio farmacoeconómico del tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC en Latinoamérica

M. Miravittles^a, J.R. Jardim^b, T. Zitto^c, J.E. Rodrigues^d y H. López^c

^aServei de Pneumologia. Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Toràcica (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bServiço de Neumologia y Grupo de Farmacoeconomía en EPOC. Universidade Federal de São Paulo. São Paulo. Brasil.

^cCentro de Infectología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

^dGrupo de Farmacoeconomía en EPOC. Universidade Federal de São Paulo. São Paulo. Brasil.

La bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son enfermedades de elevada prevalencia. Los estudios destinados a conocer el impacto económico de estas enfermedades en países de Latinoamérica son inexistentes. En el presente trabajo se analizan los costes sanitarios directos originados por la atención a los pacientes con agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC, mediante las estimaciones de tratamiento y evolución obtenidas a partir de un estudio realizado en el ámbito de la atención primaria en España, y aplicando los costes reales de los fármacos y las actuaciones sanitarias de los siguientes países: Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, México, Perú y Venezuela.

El coste sanitario directo medio osciló desde los 98 dólares americanos en Colombia hasta los 329 de Argentina. La parte más importante del coste correspondió al fracaso terapéutico, que en conjunto supuso el 52% del coste de la agudización, con un mínimo del 28,6% para Colombia y un máximo del 59,3% para Ecuador. El coste del tratamiento antibiótico representó globalmente el 19% del coste total; el resto se debió a los otros fármacos y a la visita médica.

Las agudizaciones originan un coste importante para los sistemas de salud. Existen importantes variaciones debidas sobre todo a diferencias en los sistemas sanitarios. El tratamiento antibiótico constituye una pequeña parte del coste global. La utilización de antibióticos más eficaces puede ser una estrategia coste-efectiva si logran reducir la tasa de fracasos.

Palabras clave: Bronquitis crónica. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Agudizaciones. Antibióticos. Costes. Farmacoeconomía.

Introducción

Las enfermedades pulmonares crónicas, fundamentalmente la bronquitis crónica y la enfermedad pulmo-

Pharmacoeconomic Study of Antibiotic Therapy for Exacerbations of Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Latin America

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic bronchitis are highly prevalent diseases. Studies designed to analyze the economic impact of these diseases in Latin American countries have not previously been published. In the present study we analyzed the direct health care costs of treating patients with exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Argentina, Brazil, Colombia, Ecuador, Mexico, Peru, and Venezuela, applying the real cost of drugs and medical acts in those 7 countries to the pattern of treatment and outcomes obtained from a study carried out in primary care settings in Spain. The mean direct health care cost ranged from US \$98 in Colombia to \$329 in Argentina. Most of the cost was related to failure of therapy, which accounted for 52% of the total cost of exacerbation, with the lowest rate in Colombia at 28.6% and the highest in Ecuador at 59.3%. The cost of antibiotic therapy represented 19% of the total cost; the rest was owing to other drugs or medical visits.

Exacerbations generate significant costs for health care systems. There are considerable variations related mainly to differences between systems. Antibiotic therapy represents a small part of the overall cost. The use of more effective antibiotics, if they can reduce failure rates, may be a cost-effective strategy.

Key words: Chronic bronchitis. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Exacerbations. Antibiotics. Costs. Pharmacoeconomics.

nar obstructiva crónica (EPOC), constituyen una de las principales causas de demanda asistencial en atención primaria. Estudios recientes en España han estimado que hasta un 8-10% de la población mayor de 40 años puede estar afectada de EPOC^{1,2}, cifras que pueden elevarse hasta un 20% en los varones mayores de 65 años². Un estudio poblacional realizado en Brasil demostró una prevalencia de bronquitis crónica del 12,7% en mayores de 40 años³. No existen estudios epidemiológicos en muchos países latinoamericanos, pero las estadísti-

El presente trabajo ha sido financiado por QF Bayer.

Correspondencia: Dr. M. Miravittles.
Servei de Pneumologia. Hospital Clínic.
Villarroyel, 170 (UVIR, esc. 2, planta 3). 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: marcm@clinic.ub.es

Recibido: 10-4-2003; aceptado para su publicación: 29-7-2003.

cas de mortalidad señalan a la EPOC como una de las causas más importantes de fallecimiento detrás de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer⁴.

Tanto la bronquitis crónica como la EPOC pueden ver alterado su curso por crisis de empeoramiento de los síntomas respiratorios habituales; es lo que conocemos como las agudizaciones, la mayoría de ellas de causa infecciosa⁵. Para el tratamiento de las agudizaciones infecciosas de la bronquitis crónica y la EPOC es importante administrar un antibiótico que posea un espectro de acción adecuado, junto a una fácil posología y un coste razonable. Además se debe evaluar el resultado derivado de la aplicación de diferentes antibióticos en el tratamiento de las agudizaciones para establecer cuáles son las opciones más coste-efectivas. El aumento imparable de los costes de la atención sanitaria en los últimos años frente a unos recursos necesariamente limitados hace preciso que se estudien los aspectos económicos de los tratamientos farmacológicos⁶. Aplicar este tipo de estudios a la bronquitis crónica y la EPOC tiene una gran trascendencia sociosanitaria ya que un estudio reciente ha demostrado que los pacientes con EPOC sufren un promedio de 2 agudizaciones anuales, de las que un 90% son tratadas con antibióticos y que en un 10% de los casos desembocan en un ingreso hospitalario⁷.

En un entorno como el latinoamericano, las consideraciones farmacoeconómicas adquieren una especial relevancia por la difícil situación económica de algunos de estos países. Por este motivo es importante identificar los determinantes del coste sanitario y con ello poder establecer estrategias destinadas a una utilización más eficiente de los recursos⁸. El presente estudio realiza una estimación del coste sanitario directo derivado de la atención a las agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC en diversos países de Latinoamérica utilizando los datos económicos obtenidos en cada región y los resultados de un reciente estudio farmacoeconómico llevado a cabo en España⁹.

Método

Se trata de un estudio farmacoeconómico realizado utilizando los datos de un análisis de costes sanitarios directos derivados de la atención a los pacientes con bronquitis crónica o EPOC agudizada. Sobre estos datos se han realizado las estimaciones de costes en diversos países de Latinoamérica –Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, México, Perú y Venezuela–, mediante la aplicación de los costes reales de los fármacos y los recursos sanitarios en cada uno de los países, como se describe a continuación.

Para el análisis farmacoeconómico se partió de la utilización de recursos sanitarios obtenida en un estudio sobre agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC realizado en atención primaria en España⁹. En el mencionado estudio se describen los tratamientos utilizados, así como el porcentaje de fracaso terapéutico, el porcentaje de nuevas visitas médicas, atenciones en urgencias hospitalarias e ingresos derivados de la atención a los pacientes agudizados, tal como se presenta en la tabla I. Cada fármaco tiene un “peso” derivado de su porcentaje de utilización en el tratamiento de las agudizaciones; de forma similar, las nuevas acciones sanitarias también poseen un “peso” derivado de su frecuencia. Debido a la inexistencia de estudios sobre la utilización de recursos en las

agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC en Latinoamérica, se han aplicado estos supuestos para el cálculo de los costes en los distintos países. Según ellos, la tasa global de fracaso sería del 21%, el número de vistas a urgencias sería del 6,7% y un 3,4% de los pacientes requerirían ingreso hospitalario^{9,10}. Estos supuestos pueden alejarse de la práctica asistencial habitual en alguna zona; sin embargo, su utilización en cada país permite la comparación de costes de la agudización y del fracaso terapéutico derivados de los precios de los diversos recursos sanitarios en los países, sin que influyan aspectos como las características de los pacientes o del manejo de la enfermedad.

Análisis farmacoeconómico

Los costes que se tuvieron en cuenta fueron los denominados “costes directos”, es decir, aquellos que estaban relacionados con el consumo de recursos del sistema de atención sanitaria. Desde esta óptica, lo que interesa es conocer las variaciones en los recursos consumidos que pertenecen al sistema. No se incorporaron, por ejemplo, los costes que pudo suponer para el paciente el transporte hasta la consulta o el tiempo perdido por tener que acudir a ella. Es decir, el consumo de recursos que se ha contemplado ha sido el determinado por el coste del tratamiento de la agudización, así como el coste provocado por su fracaso, estimando este coste reducido a los 3 elementos siguientes: nueva visita ambulatoria, urgencia hospitalaria o estancia hospitalaria.

El esquema o modelo que se ha utilizado se representa en la figura 1 y es el que se ha usado en estudios recientes sobre costes derivados de la atención a las agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC⁹.

Los costes que se incorporaron al análisis fueron los siguientes: a) los costes de cada una de las opciones de tratamiento incluidas en el punto 1 de la figura 1; b) el coste de la visita médica ambulatoria; c) el coste de la urgencia hospitalaria, y d) el coste de la hospitalización.

Para calcular los costes asociados a las visitas ambulatorias, visitas a urgencias e ingresos hospitalarios se han utilizado los costes oficiales aportados por las autoridades sanitarias o los obtenidos de centros sanitarios públicos de referencia. En el caso de la urgencia hospitalaria se ha considerado que incluía una radiografía de tórax en una proyección y un hemograma. Al carecer de estudios que determinen la estancia media hospitalaria por agudización de la EPOC en los distintos países,

TABLA I
Pesos adjudicados a cada una de las variables consideradas en el análisis farmacoeconómico

Recurso	Peso (%)
<i>Fármacos</i>	
Agonistas beta inhalados corta duración	74,6
Agonistas beta inhalados larga duración	45
Agonistas beta orales	9,4
Bromuro de ipratropio	35
Teofilinas	46,5
Esteroides inhalados	52,8
Esteroides orales	25
Antibióticos	99
Oxigenoterapia	11,3
<i>Visitas</i>	
Nueva visita ambulatoria	14,3
Visita a urgencias	6,7
Hospitalización	3,4

Tomada de Miravittles et al^{9,10}.

se ha calculado para 8 días según estudios publicados^{11,12}. El coste asociado al tratamiento farmacológico se ha obtenido de los precios oficiales registrados para los diversos principios activos en cada país.

La forma de obtener el resultado final "coste/paciente" fue la siguiente:

$$\frac{v1*cv + u1*cu + h1*8*ce}{p1} = \text{coste/paciente}$$

donde *v1* es el número de visitas ambulatorias; *cv*, el coste unitario de la visita ambulatoria; *u1*, el número de urgencias hospitalarias; *cu*, el coste unitario de una urgencia hospitalaria; *h1*, el número de hospitalizaciones; *ce*, el coste diario de la estancia hospitalaria en un servicio de neumología (se considera una estancia de 8 días), y *p1*, el número de pacientes.

Por último, el coste asociado al fracaso terapéutico se calculó como:

$$(v/fr)*cv + (u/fr)*cu + (h/fr)*8*ce = \text{coste del fracaso}$$

donde *v* es el número de visitas ambulatorias; *fr*, el número de fracasos; *cv*, el coste unitario de la visita ambulatoria; *u*, el número de urgencias hospitalarias; *cu*, el coste unitario de la urgencia hospitalaria; *h*, el número de hospitalizaciones, y *ce*, el coste diario de la estancia (se considera una estancia de 8 días).

Los costes aportados corresponden al año 2001. Para facilitar las comparaciones se presentan todos los costes en dólares de EE.UU. (\$) al cambio vigente a mitad del año 2002.

Para el cálculo porcentual de los diferentes factores implicados en los costes directos del tratamiento de la agudización, se han sumado los costes obtenidos en los distintos países y se ha calculado el porcentaje que representan sobre ese total los distintos determinantes del coste: visita médica, antibióticos, otros fármacos y fracaso, que incluye una nueva visita ambulatoria, una atención en urgencias o un ingreso hospitalario.

Resultados

Los países de los que se dispone de datos son los siguientes: Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, México, Perú y Venezuela. Los costes de los recursos sanitarios para cada uno de los países se detallan en la tabla II. Se observa una importante variabilidad en los costes de los recursos sanitarios, derivada de los distintos sistemas de atención sanitaria, de los niveles de precios y de desarrollo, y también dependientes de las oscilaciones de cambio con respecto al dólar. El precio más elevado de la visita ambulatoria corresponde a Perú con 124 \$, el de la atención en urgencias corresponde a Venezuela con 310,48 \$ y el mayor coste de hospitalización lo tiene Argentina con 3.120 \$. El coste de la visita médica ambulatoria para España es sensiblemente inferior debido al tipo de sistema sanitario, que abarata de forma importante la atención ambulatoria.

Evaluación farmacoeconómica

En el análisis del consumo de recursos se contabiliza el coste provocado por el fracaso del tratamiento de la agudización evaluado durante los 30 primeros días de seguimiento. En este coste se estiman tres elementos: una nueva visita ambulatoria, una visita al servicio de urgencias hospitalarias y la estancia hospitalaria. El consumo de recursos en dólares se presenta en la tabla

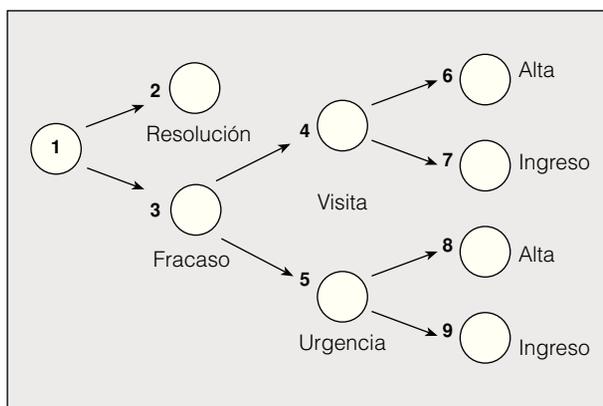


Fig. 1. Esquema de actuación ante una agudización. 1. Se inicia el tratamiento del paciente agudizado. 2. En los 30 días siguientes no se produce fracaso y, por tanto, no se detecta nueva visita ni ambulatoria ni hospitalaria. 3. Se produce un fracaso, lo cual implica que se demandará una actuación al sistema sanitario. 4. Una posibilidad de actuación es una visita ambulatoria. 5. Otra posibilidad es la asistencia a un servicio de urgencia hospitalaria. 6. La visita ambulatoria puede controlar el problema sin hospitalización. 7. La visita ambulatoria deriva en internamiento hospitalario. 8. La urgencia hospitalaria controla el problema sin posterior hospitalización. 9. La urgencia hospitalaria deriva en internamiento en el hospital.

III. El coste del fracaso oscila entre los 28 \$ de Colombia, que representan el 28,6% del total del coste al paciente agudizado, hasta los 136 \$ de Venezuela, que constituyen el 48% del coste de la agudización. Sin embargo, el porcentaje de coste más elevado atribuido al

TABLA II
Coste en dólares (de EE.UU.) de las diferentes actividades sanitarias en los países estudiados

País	Visita ambulatoria	Visita a urgencias	Hospitalización
Argentina	40	97,6	3.120
Brasil	25	65,5	2.761,1
Colombia	17,1	52,7	641,3
Ecuador	30	82	2.800
México	32	240	2.595
Perú	124	225	1.688
Venezuela	70,1	310,5	3.086
España*	7,5	103,6	2.652,6

El coste de la visita en urgencias incluye la realización de una radiografía de tórax en una proyección y un hemograma. El coste de hospitalización se supone en sala de neumología durante una media de 7 días.

*Obtenido de Miravittles et al⁹.

TABLA III
Coste sanitario directo estimado en dólares (de EE.UU.) de la agudización y del fracaso terapéutico

País	Coste del fracaso	Coste de la agudización	Porcentaje del fracaso*
Argentina	118	329	35,8
Brasil	102	211	48,3
Colombia	28	98	28,6
Ecuador	105	177	59,3
México	109	215	50,7
Perú	90	302	29,8
Venezuela	136	283	48,0
España**	100	159	62,8

*Porcentaje del coste total atribuido al fracaso terapéutico; **obtenido de Miravittles et al⁹.

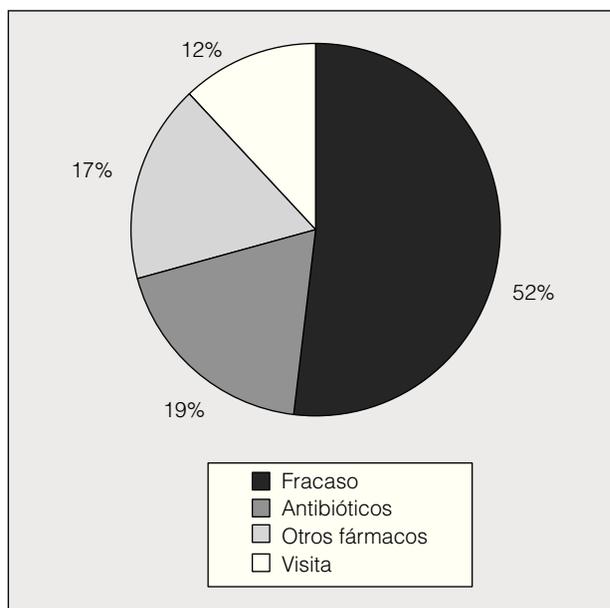


Fig. 2. Distribución de los costes sanitarios directos derivados de la atención a pacientes agudizados.

fracaso se observa en Ecuador, donde constituye el 59,3%. En comparación, merece destacarse que en España el fracaso representa el 62,8% del total del coste de la agudización. Esto es debido a la desproporción entre el elevado coste de la atención hospitalaria y el bajo coste de la atención ambulatoria en España, desproporción que es muy superior a la existente en los países del área latinoamericana⁹.

Desglosando los costes para el conjunto de los países del área latinoamericana se observa cómo el fracaso terapéutico es el responsable de la mayor parte del coste con el 51,9% del total, el tratamiento antibiótico consume el 19,7% de los recursos, el resto de fármacos administrados el 16,3% y la visita médica inicial el 11,9% (fig. 2).

Discusión

El presente trabajo aborda por primera vez un análisis farmacoeconómico sobre las agudizaciones de la EPOC en diversos países de Latinoamérica. A pesar de la importancia creciente de los gastos sanitarios en todos los países y singularmente en aquéllos con una economía más debilitada, son muy escasos o inexistentes los trabajos que analizan las fuentes de costes para orientar estrategias dirigidas a optimizar la utilización de recursos⁸. Además, la inclusión de datos de diversos países de una misma área geográfica aporta una visión comparativa que puede ser de utilidad para detectar ineficiencias del sistema.

La primera observación que surge del presente trabajo es la desigual carga económica derivada de las actuaciones sanitarias en los diversos países. Destaca el bajo coste medio por hospitalización en Colombia, que ocasiona que el fracaso terapéutico sólo represente el 28,6% del coste total de las agudizaciones. En cambio, en Argentina es donde la hospitalización alcanza un

precio medio superior. Estas diferencias pueden deberse a múltiples factores, como la diferente utilización de tecnología por los hospitales, su política de adquisición de fármacos, las diferencias salariales del personal y también factores dependientes de las circunstancias de la economía de cada país, como su inflación y su tipo de cambio respecto al dólar de EE.UU. Diversas combinaciones de estos factores u otros no identificados explicarían las diferencias halladas entre países. Se debe hacer constar que se han utilizado precios medios en cada país y que las oscilaciones pueden ser muy importantes dependiendo del tipo de centro (público o privado); por tanto, estos resultados pueden no ser de aplicación en un centro concreto, sino que deben verse como una aproximación al conjunto del país.

Al evaluar las fuentes de coste sanitario directo derivado de la atención al paciente con EPOC agudizada se observa que la mayor proporción del coste se deriva de la atención a los pacientes que fracasan en el tratamiento ambulatorio. Esta observación ya fue documentada en un estudio anterior realizado en España⁹. El fracaso terapéutico en las agudizaciones de la EPOC ha sido un tema poco estudiado hasta hace poco tiempo; sin embargo, estudio realizados al principio de la década de 1990 en el Reino Unido demostraron que hasta un 25% de los pacientes volvía a consultar a su médico general antes de un mes debido a una insuficiente mejoría clínica; además, a la mayoría se les volvía a prescribir nuevas tandas de antibióticos¹³. Otros estudios llevados a cabo con posterioridad han demostrado que la cifra de fracaso en el tratamiento ambulatorio de las agudizaciones de la EPOC oscila entre el 15 y el 25%¹⁴. En un estudio realizado en España se observó que la mayor alteración en la función respiratoria, la edad avanzada y la comorbilidad cardíaca eran los factores asociados de forma significativa e independiente con el fracaso terapéutico¹⁰. Por otra parte, el riesgo de hospitalización, que es el mayor condicionante del gasto sanitario, se ha relacionado con un número elevado de agudizaciones previas, una función pulmonar más deteriorada, la no utilización de oxigenoterapia domiciliaria cuando estaba indicada y la comorbilidad cardíaca^{15,16}. Es importante mencionar que estos factores sólo explican una pequeña parte del riesgo, por lo que probablemente la parte más importante sea debida a las infecciones¹⁵.

El tratamiento antibiótico representa el 19,7% del coste de las agudizaciones. Aunque puede parecer una cifra importante, debemos ponerla en perspectiva recordando que el coste del fracaso significa el 51,9%. Esta diferencia tan importante refleja que existe un amplio espacio para diseñar estrategias coste-efectivas. Si logramos reducir la tasa de fracaso, el coste total de las agudizaciones disminuirá de forma importante por ser el fracaso el mayor determinante del coste total. Esto se puede lograr utilizando antibióticos con un precio de adquisición superior, si se demuestra que son más eficaces. Esta estrategia ya ha sido probada en estudios de coste-efectividad del tratamiento de las agudizaciones, como el realizado en Canadá con ciprofloxacino frente a otros antibióticos¹⁷. Este trabajo observó que en un subgrupo de pacientes graves con múltiples factores de

riesgo el ciprofloxacino era una alternativa coste-efectiva, probablemente debido al diferente espectro de gérmenes causantes de las agudizaciones en estos pacientes más graves¹⁸. Por este motivo, la elección correcta del antibiótico, a pesar de reportar ocasionalmente un mayor coste inicial, puede permitir ahorrar recursos al mostrar mayor efectividad, ya que reducirá el número de fracasos, mucho más costosos que el propio fármaco.

Estos datos ya se tienen en cuenta en diversas normativas —como las de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)— sobre el tratamiento de las agudizaciones infecciosas de la EPOC, que señalan las ventajas de los nuevos antibióticos como las fluoroquinolonas (moxifloxacino, gatifloxacino y levofloxacino) sobre los que se utilizaban habitualmente (tetraciclinas, cotrimoxazol, amoxicilina, eritromicina, claritromicina)⁴. Estas ventajas son: mayor capacidad de erradicación, sobre todo frente a *Haemophilus influenzae*^{19,20}, mayor rapidez de acción bactericida^{20,21} y adecuado espectro de actividad antibacteriana²². Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos con antibióticos en las agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC se realizan con el objetivo de registrar el producto y lograr su autorización por las autoridades sanitarias, con lo que se limitan a demostrar equivalencia frente a los antibióticos utilizados habitualmente²³. Esto implica que sean escasas aún las evidencias a favor de la superioridad de los nuevos antibióticos; sin embargo, existen estudios que demuestran cómo las nuevas fluoroquinolonas son superiores a otros antibióticos empleados habitualmente en el tratamiento de las infecciones respiratorias^{24,25}. Es de esperar que los nuevos trabajos en esta patología vayan destinados a remarcar la superioridad de unos antibióticos frente a otros, y el campo de la farmacoeconomía es un terreno muy sensible para detectar beneficios reales derivados de una mejor y más rápida actividad antibacteriana^{6,26}. Con estas estrategias deberíamos conseguir reducir la carga económica asociada a la EPOC, que se ha cifrado en un coste medio anual de 1.876 \$ por paciente, de los cuales el 43,8% son costes derivados de la atención hospitalaria²⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Miravittles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF, Jiménez CA, et al. Estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC): reclutamiento y trabajo de campo. Arch Bronconeumol 1999;35:152-8.
- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest 2000;118:981-9.
- Menezes AMB, Victoria CG, Rigatto M. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis in Pelotas, RS, Brazil: a population-based study. Thorax 1994;49:1217-21.
- Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Recomendaciones ALAT sobre exacerbación infecciosa de la EPOC. Arch Bronconeumol 2001;37:349-57.
- Miravittles M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Clin Pulm Med 2002;9:191-7.
- Davey PG, Malek MM, Parker SE. Pharmacoeconomics of antibacterial treatment. PharmacoEconomics 1992;1:409-37.
- Miravittles M, Mayordomo C, Artés T, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, and the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. Respir Med 1999;93:173-9.
- Miravittles M, Figueras M. El coste de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España. Opciones para una optimización de recursos. Arch Bronconeumol 2001;37:388-93.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R, on behalf of the DAFNE study group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. Chest 2002;121:1449-55.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, on behalf of the DAFNE Study Group. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. A prospective multicenter study in the community. Eur Respir J 2001;17: 928-33.
- Hernández C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Ferrero E, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J 2003;21:58-67.
- Roberts CM, Ryland I, Lowe D, Kelly Y, Bucknall CE, Pearson MG. Audit of acute admissions of COPD: standards of care and management in the hospital setting. Eur Respir J 2001;17:343-9.
- MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. Lancet 1993;341:511-4.
- Miravittles M. El fracaso en el tratamiento de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Factores de riesgo e importancia clínica. Med Clin (Barc) 2002;119:304-14.
- García-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarrabill J, Féliz MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1002-7.
- Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, on behalf of the EOLO Group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. Respiration 2000;67:495-501.
- Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D, Eastwood C, Cook R, LaForge J, et al. A 1-year community-based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 1998;113:131-41.
- Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M, and Study Group of Bacterial Infection in COPD. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Chest 1999;116:40-6.
- Wilson R, Kubin R, Ballin I, Deppermann KM, Bassaris HP, Leophonte P, et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1999;44: 501-13.
- DeAbate CA, Mathew CP, Warner JH, Heyd A, Churh D. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir Med 2000;94:1029-37.
- Miravittles M, Ros F, Cobos A, Kubin R, Tillotson G. The efficacy of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis; a Spanish physician and patient experience. Int J Clin Pract 2001; 55:437-41.
- Woodcock JM, Andrews JM, Boswell FJ, Brenwald NP, Wise R. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:101-6.
- Miravittles M. Designing future clinical trials for acute exacerbations of chronic bronchitis. En: Allegra L, Blasi F, editors. Mechanisms and management of COPD exacerbations. Milano: Springer-Verlag, 2000; p. 88-99.
- Finch R, Schürmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbers H, et al. A randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1746-54.
- Miravittles M, Zalacain R, Murio C, Álvarez-Sala JL, Masa JF, Vereá H, et al, on behalf of the IMPAC study group. Speed of recovery from acute exacerbations of COPD after treatment with moxifloxacin: results of a two-year study. Clin Drug Invest 2003; 23:439-50.
- Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. Med Clin (Barc) 1994;103:143-9.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R, on behalf of the DAFNE study group. Costs of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. Chest 2003;123:784-91.