

# Comorbilidad infecciosa en el paciente con EPOC

J. Barquero Romero

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Servicio Extremeño de Salud. Badajoz.

## Introducción

Nuestra concepción actual de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la de un proceso inflamatorio, predominantemente pulmonar, que aparece secundariamente a una exposición respiratoria repetida a partículas o gases nocivos, especialmente los contenidos en el humo del tabaco<sup>1-3</sup>. Además, es un proceso al que cada vez más se le reconocen efectos extrapulmonares o sistémicos<sup>2,4</sup>.

El concepto de comorbilidad en la EPOC, dentro de la cual se incluye la comorbilidad infecciosa, no tiene una definición universalmente aceptada, aunque se incluirían todos aquellos procesos que aparecen añadidos a la EPOC sin valorar si están o no directamente relacionados con ella, pero excluyendo aquellos que forman parte de la propia historia natural de la enfermedad<sup>5</sup>.

Hemos querido desarrollar este artículo abarcando la patología infecciosa en la EPOC, incluyendo aspectos como la colonización bronquial o la agudización, aunque atendiendo a los criterios anteriores no serían considerados en el momento actual como comorbilidad y sí como elementos propios de la enfermedad<sup>4,5</sup>.

Desde un plano hipotético es muy razonable pensar que los pacientes con EPOC tengan un riesgo aumentado para contraer y desarrollar infecciones:

1) La propia enfermedad se acompaña de alteraciones funcionales y estructurales que reducen la capacidad defensiva del pulmón.

2) El consumo de tabaco, que es el principal factor de riesgo para desarrollar EPOC, se ha revelado como factor favorecedor de infecciones respiratorias.

3) Algunos tratamientos habituales para la EPOC, como los antibióticos o los glucocorticoides alteran la flora microbiana habitual o provocan disminución de las defensas<sup>6,8</sup>.

4) La prevalencia de la EPOC es mayor en edades avanzadas, ya que aparece tras muchos años de exposición prolongada a los agentes causales, fundamentalmente el humo del tabaco, y por tanto esta población presentará todos aquellos factores de riesgo asociados a su edad avanzada y también la coexistencia de otros procesos crónicos como insuficiencia cardíaca, diabetes, etc.<sup>9</sup>.

La tabla 1 recoge los factores de la comorbilidad infecciosa en la EPOC.

TABLA 1  
**Factores favorecedores de comorbilidad infecciosa en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**

A.	Factores del sujeto y del ambiente: Edad Tabaco Polución
B.	Factores de la propia EPOC: Alteración de los mecanismos de defensa pulmonar (cilios, etc.) Alteración de la deglución Colonización bronquial Complicaciones y otras comorbilidades como neoplasias, diabetes, etc.
C.	Por el tratamiento: Inmunosupresores especialmente por glucocorticoides Fármacos vía inhalada/aerosolizada Uso de antibióticos y selección de cepas con resistencia

La experiencia permite comprobar que la población con EPOC presenta un mayor riesgo de infecciones, especialmente en los individuos con grados de enfermedad más severos y mayor obstrucción<sup>5</sup>. Los estudios poblacionales dirigidos a conocer este aspecto son muy escasos y recientes, ya que el gran interés que suscita esta enfermedad tiene poco más de 10 años<sup>1</sup>. El estudio de Soriano et al<sup>10</sup> compara la comorbilidad infecciosa de una población con EPOC de reciente diagnóstico con una población sin EPOC durante el período de un año. Los resultados muestran mayores cifras de enfermedades infecciosas en los pacientes con EPOC, siendo éstas el segundo factor de comorbilidad más frecuente, sólo superadas por las cardíacas. Comparada con la de pacientes sin EPOC, la cohorte EPOC tuvo un riesgo incrementado de neumonía y de infección respiratoria, ambas muy superiores a infarto de miocardio o angina.

En relación con las infecciones extra-respiratorias en pacientes con EPOC (Medline 1966-2006 «Comorbidity» [MeSH] AND «Pulmonary Disease, Chronic Obstructive» [MeSH] AND «Infection» [MeSH] ) no hemos encontrado estudios específicos.

## Colonización, agudización y neumonía

### Colonización

En condiciones normales, las vías aéreas inferiores son estériles; sin embargo, entre un 25 y un 50% de los pacientes con EPOC en fase estable se pueden encontrar microorganismos, dando lugar a lo que se denomina colonización, que parece derivarse de un mecanismo fisiopatológico básico de la enfermedad y que se conoce como el «círculo vicioso de la EPOC»: el

Correspondencia: J. Barquero Romero.  
Plaza de las Américas. Edif. Argentina, portal 5, esc. 9. 6.ªA.  
06011 Badajoz.

Correo electrónico: pepebarquero@yahoo.es

TABLA 2  
Principales escalas para agudizaciones

1. **Anthonisen:**  
Agudización tipo 1: presencia de aumento de disnea y de aumento de volumen y de la purulencia del esputo  
Agudización tipo 2: cuando sólo están presentes 2 síntomas  
Agudización tipo 3: cuando sólo está presente uno de los síntomas y al menos uno de los siguientes: infección de las vías respiratorias altas en los cinco días previos, fiebre sin otra causa, aumento de tos o pitos o aumento del 20% de la frecuencia cardíaca o respiratoria respecto a su situación basal.
2. **Aspen Workshop:**  
Empeoramiento mantenido (más de un día) en el estado basal del paciente, más allá de la variabilidad normal, de instauración aguda y que requiere un cambio en la medicación habitual.
3. **Cohorte de East London:**  
Criterios principales (aumento de la tos, volumen de esputo, la purulencia y la disnea) y criterios secundarios (sibilancias, fiebre, síntomas de resfriado), definiendo agudización como la suma de dos principales o uno principal y otro secundario durante al menos dos días).

humo del tabaco inicia el proceso alterando la mucosa bronquial, estimulando la secreción de moco y enlenteciendo el aclaramiento mucociliar; esto facilita la adhesión de los patógenos que despiertan una reacción inflamatoria local que incrementa el daño de la mucosa, favoreciendo el anclaje y la proliferación de más gérmenes; perpetuándose el proceso<sup>11</sup>.

Esta colonización bronquial es más probable cuanto mayor sea el deterioro de la función pulmonar y los gérmenes «colonizadores» más frecuentemente encontrados son los mismos que provocan las infecciones respiratorias: *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus parainfluenzae*, etc., aunque la respuesta inflamatoria que desencadena cada uno de ellos tiene una intensidad diferente: es mayor con *Pseudomonas* y *H. influenzae*, y menos intensa con *Moraxella catarrhalis* y *H. parainfluenzae*<sup>12,13</sup>.

### Agudización

La agudización se refiere a los episodios de incremento de expresividad clínica de la enfermedad (especialmente la disnea) que interrumpen el curso crónico y lentamente progresivo de la enfermedad<sup>1,3,14-16</sup>. Como se dijo anteriormente, las agudizaciones son consideradas como parte de la historia natural de la enfermedad, encontrando la presencia de colonización bronquial como el principal factor de riesgo para su desarrollo<sup>13,15,16</sup>.

En el momento actual, dentro del interés despertado por la EPOC, las agudizaciones son uno de los principales campos de investigación y nuestros conocimientos sobre las mismas están en continua evolución. Los principales aspectos a tener en cuenta de las agudizaciones son:

- 1) Tienen un gran peso tanto en la morbilidad como en la determinación de la calidad de vida relacionada a la salud en estos pacientes<sup>1,3,15</sup>.
- 2) La frecuencia de las agudizaciones crece según aumenta la gravedad de la enfermedad: capacidad vital forzada (FVC) superior al 60% 1,6; FVC entre

TABLA 3  
Criterios para la valoración radiológica torácica en pacientes con agudización

Sospecha clínica de un neumotórax  
Sospecha clínica de neumonía  
Fiebre alta  
Postración  
Mala evolución a pesar de un tratamiento correcto

el 40-60% 1,9; FVC inferior al 40% 2,3 agudizaciones al año. Con su repetición cada vez son más sintomáticas, tardan más en resolverse y provocan un incremento en la caída anual del volumen espiratorio máximo por segundo (FEV<sub>1</sub>)<sup>1,2,5,11,14,15</sup>.

3) Incrementan la mortalidad, influyendo negativamente en el pronóstico de forma independiente. La mortalidad encontrada es de un 8-10% durante el ingreso, entre un 22-43% después de un año y entre un 36-49% después de dos años, dependiendo de la gravedad de los pacientes estudiados<sup>17,18</sup>.

4) Desde el punto de vista pronóstico, el número de agudizaciones experimentadas en el pasado es uno de los mejores predictores de riesgo para presentarlas en el futuro<sup>12</sup>.

5) Generan un alto consumo de recursos. Se calcula que cerca del 60% del coste global de la enfermedad está asociado a los episodios de agudización, especialmente las más severas, que requieren ingreso hospitalario (entre un 7 y un 9% requieren ingreso hospitalario). Por tanto, gran parte de los gastos generados por la EPOC provienen del subgrupo de pacientes con mayor afectación funcional y la principal partida es para las exacerbaciones<sup>15,19</sup>.

No existe ningún marcador biológico que permita establecer el diagnóstico de agudización, por lo que su diagnóstico se realiza por criterios clínicos, entre los que destacan la aparición o incremento de la disnea, el aumento en la producción de esputo, la aparición de expectoración purulenta y otros síntomas menores como fiebre o febrícula<sup>15</sup>. Son varias las escalas desarrolladas para el diagnóstico de agudización, la tabla 2 recoge las principales escalas de agudización de la EPOC empleadas en los estudios. La utilización de otras técnicas diagnósticas en la práctica clínica habitual debe estar individualizada. El estudio microbiológico del esputo con tinción de gram y el cultivo se indicará en pacientes graves o que han sufrido fracasos terapéuticos previos y se tendrá en cuenta que la utilidad de este tipo de muestras viene marcado por la necesidad de conseguir una muestra no contaminada, es decir, de buena calidad y representativa de las vías aéreas inferiores<sup>15</sup>. Lo mismo cabe decir de la realización de la radiografía de tórax, su uso debe ser individualizado, fundamentalmente por el riesgo de dosis acumulativa de radiación en pacientes que presentarán episodios de agudización repetidos. La tabla 3 recoge los criterios que recomiendan la realización de una radiografía de tórax en un paciente con agudización de la EPOC. La espirometría en estos pacientes debe hacerse de forma sistemática, en fase de estabilidad y siguiendo las normas estandarizadas. En los pacientes graves,

la gasometría arterial se realizará en la evaluación del momento agudo para valorar la existencia y la gravedad de la insuficiencia respiratoria, y posteriormente, para establecer la necesidad de oxigenoterapia crónica domiciliaria.

Desde el punto de vista de la etiología, aunque en la práctica clínica la presencia de agudización se equipara con la de infección bronquial, esto sólo se cumple en el 50-70% de los casos<sup>13,16,20</sup>. Más aún, la etiología infecciosa de la agudización tampoco es sinónimo de etiología bacteriana (y por tanto de terapéutica antibiótica), ya que aunque las bacterias son los gérmenes más frecuentemente implicados, un porcentaje importante son causadas por virus. No es posible con los criterios clínicos diferenciar la causa de una agudización. La gravedad del cuadro y los criterios desarrollados por Anthonisen hace una década son las únicas guías de las que se dispone en la asistencia habitual para decidir «infección bacteriana ¿sí o no?» o desde el punto de vista terapéutico «antibióticos ¿sí o no?»<sup>15,21</sup>. El mejor signo de infección bacteriana es la coloración amarillo-verdosa del esputo<sup>15</sup>. Las principales bacterias implicadas en las agudizaciones son las mismas que citábamos cuando hablábamos de «colonización»: *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *H. parainfluenzae* y *Pseudomonas*<sup>1,13,15,20</sup>, lo cual se reconoce como un aspecto controvertido dentro del conocimiento actual de la enfermedad. Los hallazgos actuales indican<sup>11</sup>:

- 1) El número de pacientes con gérmenes patógenos en las secreciones respiratorias es mayor durante la fase de agudización que en las de estabilidad clínica.
- 2) La presencia de agudización se relaciona tanto con la persistencia de bacterias tras la agudización como con la adquisición de una cepa nueva.
- 3) En pacientes colonizados, el número de unidades formadoras de colonias aumentan durante la agudización.
- 4) Los pacientes con colonización bacteriana sufren más agudizaciones y tienen un mayor grado de inflamación y, quizás, un deterioro más rápido de la función pulmonar.

Con estos hallazgos la teoría *fall and rise* o teoría cuantitativa<sup>11,22</sup> propone que la agudización se pone de manifiesto cuando el incremento de la carga bacteriana presente en el bronquio provoca tanta inflamación que supera un determinado umbral o dintel clínico, que es variable según la presencia de distintos elementos modificadores y que aparecen recogidos en la tabla 4. Esta teoría, en cuanto a la eficacia antibiótica, explicaría cómo los antibióticos actúan sobre las bacterias y reducen la carga bronquial, reduciendo la respuesta inflamatoria baja y la mejoría del paciente. Cuando el antibiótico reduce pero no erradica la carga bacteriana, el tiempo necesario para la próxima reagudización será mucho menor que cuando la erradicación es completa<sup>11,22,23</sup>. Las bacterias denominadas atípicas, entre las que se incluyen *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* spp., parecen tener cada vez un mayor peso en la etiología de las agudizaciones<sup>15</sup>.

Las infecciones virales, particularmente los virus influenza, parainfluenza, rinovirus y adenovirus pueden ser

TABLA 4  
**Factores que modifican el umbral de agudización bacteriana de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**

**Factores intrínsecos**

Alteración de la función pulmonar  
Tabaquismo activo  
Hiperreactividad bronquial  
Hipersecreción gástrica  
Alteración de los mecanismos defensivos  
Factores inespecíficos: edad avanzada, comorbilidad

**Factores extrínsecos**

Tipo de germen implicado  
Baja temperatura ambiental  
Contaminación atmosférica  
Tratamiento de la EPOC estable y de las agudizaciones previas.

responsables de hasta el 30% de los episodios de exacerbación infecciosa y, lo que es más importante, pueden facilitar las infecciones bacterianas explicando el incremento del número de exacerbaciones en las temporadas frías<sup>15,24</sup>.

Si, como hemos visto, la aparición de agudizaciones implica más carga de enfermedad, más mortalidad y mayor consumo de recursos, el control de las mismas, en términos de número, gravedad y duración debe ser un objetivo prioritario en el abordaje de la EPOC<sup>3,11</sup>. Para ello las tres líneas estratégicas básicas deben ser: a) prevenir su aparición; b) reconocerlas y tratarlas de forma precoz cuando aparezcan y c) asegurar la curación con intento de erradicación bacteriana cuando sea posible. El tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la EPOC se realiza mayoritariamente de forma empírica y en régimen ambulatorio (menos de un 10% de las agudizaciones precisan de ingreso)<sup>15</sup>. El inicio de tratamiento antibiótico se basa en los resultados de los estudios de Anthonisen, de entre los 3 criterios de aumento de esputo, aumento de disnea y/o cambio en la coloración del esputo, la existencia de dos o más de ellos hace más probable la etiología bacteriana de la infección. Otras consideraciones cardinales a tener en cuenta son:

- 1) El beneficio del tratamiento antibiótico es mayor en los pacientes con mayor gravedad<sup>11</sup>.
- 2) La elección del antibiótico debe orientarse, principalmente, atendiendo al grado de deterioro funcional de los pacientes, de tal forma que aquellos con FEV<sub>1</sub> inferior al 50% tienen 6 veces más probabilidades de estar causadas por los gérmenes con mayor virulencia: *Haemophilus influenzae* o *Pseudomonas aeruginosa*<sup>9,15</sup>.
- 3) Los criterios de curación son mucho más amplios que la propia mejoría clínica y debe incluir la prolongación del período sin exacerbaciones, ya que en la actualidad no se han establecido criterios analíticos o microbiológicos que demuestren la erradicación bacteriana del bronquio<sup>11,15</sup>.

*Neumonía adquirida en la comunidad*

La neumonía o infección aguda del parénquima pulmonar es un proceso de alta prevalencia en la población general.

La relación entre la neumonía y la EPOC ha despertado un gran interés, pero como se ha comentado al hablar de la agudización, en tiempos muy recientes<sup>25</sup>, por lo que los estudios tampoco son muy numerosos.

Los datos de que se disponen apuntan a que la neumonía adquirida en la comunidad es más frecuente entre los pacientes con EPOC: en el estudio de Soriano la neumonía era una comorbilidad de primer orden en la población con EPOC; Merino-Sánchez et al, en nuestro entorno, han comunicado cifras 55 casos por 1.000 pacientes con EPOC y año, unas cifras mucho más altas que las manejadas para la población general<sup>26</sup>. Estos autores encuentran un incremento del riesgo de desarrollar neumonía en los pacientes con EPOC que presentan un índice de masa corporal bajo y enfermedad cardíaca asociada<sup>26</sup>.

Por su parte, en los pacientes con neumonía la EPOC es una comorbilidad muy frecuente (entre el 25-50%) pero no fue incluida en el *Pneumonia Severity Index* (PSI) de Fine como comorbilidad que incrementara la mortalidad<sup>25-27</sup>.

Los pacientes con EPOC y neumonía, en comparación con los que presentan una agudización sin condensación experimentan un empeoramiento más acusado de la tos y la disnea y con mayor frecuencia presentan dolor torácico y fiebre. El diagnóstico de neumonía debe confirmarse con la radiografía de tórax.

La determinación de la etiología de la neumonía en condiciones de práctica clínica habitual es generalmente difícil; en la población con EPOC en particular pueden ser especialmente importantes, por ejemplo por la dificultad de obtener una muestra adecuada de esputo en algunos pacientes, por la identificación en el esputo de microorganismos colonizantes que no son los verdaderos patógenos, por la inviabilidad de estudios invasivos rutinarios, etc. En los estudios el diagnóstico etiológico es de uno de cada 4 casos aproximadamente<sup>26</sup>.

En nuestro medio el *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente responsable de la neumonía en el paciente con EPOC. El segundo orden de frecuencia es ocupado por el *Haemophilus influenzae*. Las neumonías producidas por las bacterias atípicas (*Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*) están cobrando protagonismo en los pacientes con EPOC en los últimos tiempos.

El pronóstico de los pacientes con EPOC y neumonía está poco investigado. Se ha observado que estos pacientes se encuentran con mayor frecuencia en los grados de severidad más altos<sup>28</sup>, pero su mortalidad a corto plazo no es mayor que la del resto de los pacientes analizándolos por grupos de gravedad. Sí es mayor la mortalidad en los pacientes con EPOC cuando las poblaciones analizadas son pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En cuanto a la mortalidad a largo plazo, los datos indican que es mayor para los pacientes con EPOC durante los primeros meses después de la neumonía<sup>25,26,29</sup>.

La etiología vírica de la neumonía debe ser sospechada en el contexto de procesos de perfil atípico, durante las epidemias gripales y en los pacientes con tratamiento prolongado con glucocorticoides sistémicos.

No se han encontrado referencias específicas a estos procesos.

### Otros agentes. Otras localizaciones

Los pacientes con EPOC pueden sufrir infecciones por gérmenes que podíamos definir como inhabituales, y que aparecen recogidos en la bibliografía como casos únicos o pequeñas series de casos, lo que implica un bajo nivel de evidencia. Por otra parte, en estudios sobre población general, dada la prevalencia de la EPOC, los pacientes con EPOC aparecen caracterizados y son analizados de forma independiente. En estos estudios, además de su frecuente carácter retrospectivo, hay que tener en cuenta que no se definen los criterios de EPOC, sino que se incluyen bajo este supuesto pacientes que «arrastran» este diagnóstico o que podría serlo por su clínica. Todas estas consideraciones son fundamentales a la hora de extrapolar resultados a la población con EPOC definida con propiedad.

Las características básicas de estas infecciones inhabituales en el paciente EPOC son:

- 1) La casi totalidad de los pacientes presentan EPOC severa.
- 2) La casi totalidad de los casos son pacientes inmunodeprimidos, especialmente por el tratamiento glucocorticoideo prolongado o corto pero muy repetido.
- 3) Su verdadera incidencia es desconocida.
- 4) La clínica habitual es muchas veces indistinguible de la agudización, pero la evolución y el patrón radiológico no son los habituales.
- 5) El aislamiento e identificación son generalmente problemáticos; muchas veces obligan a la realización de técnicas invasivas, las cuales en caso de sospecha deben realizarse tempranamente, ya que el retraso del tratamiento adecuado se asocia a un alto grado de mortalidad. La tabla 5 recoge alguno de estos procesos inhabituales.

### La reducción de la comorbilidad infecciosa en la EPOC

Una reducción de la patología infecciosa en el paciente con EPOC supondría un gran avance en el control de la enfermedad e incluso una modificación sustancial de su historia natural tal y como la conocemos hoy. El control de número y la gravedad de las agudizaciones es un objetivo primordial reconocido a todos los niveles<sup>1,2,3,15</sup>.

Desde la asistencia clínica habitual algunas estrategias a desarrollar podían ser:

- 1) Mejorar la información que se recoge de los pacientes con agudización y basándose en ella mejorar nuestros conocimientos sobre las mismas en diferentes campos (diagnóstico, epidemiología, microbiología, gestión, etc.).
- 2) Optimizar la asistencia, procurando a estos pacientes un abordaje integral y atención interdisciplinar, incluyendo una muy estrecha coordinación del primer nivel asistencial con el nivel hospitalario.

TABLA 5

**Técnicas a realizar precozmente en caso de sospecha de colonización por un germen poco habitual**

Germen	Especie	Factores asociados	Diagnóstico	Radiología característica
Nocardia <sup>32</sup>	<i>Nocardia asteroides</i>	Esteroides	Aislamiento esputo	Condensación única o múltiple
Actinomices <sup>33,34</sup>	<i>Actinomyces israeli</i>	Higiene dental, diabetes mellitus, carcinoma, cuerpo extraño endobronquial	Biopsia pulmonar	Consolidación alveolar Tumor solitario o múltiple
Hongos <sup>35-37</sup>	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Mucormicosis</i>	Esteroides Antibióticos	Biopsia pulmonar	Grandes infiltrados pulmonares
Micobacterias atípicas <sup>38-39</sup>	<i>M. kansasii</i> <i>M. Avium complex</i>	Corticoides Tabaquismo	Cultivo de secreciones respiratorias	Cavitación, patrón difuso y derrame pleural

3) Utilizar, basándose en los conocimientos actuales, aquellos recursos que han demostrado ser útiles para prevenir o mejorar este aspecto de la enfermedad:

— Inmunización. La inmunización antigripal anual reduce la mortalidad y disminuye los ingresos hospitalarios por agudización de la EPOC<sup>24</sup>. La vacunación antineumocócica con antígenos capsulares purificados en los pacientes mayores incrementa la protección frente a la enfermedad invasiva por neumococo.

— Incluir en el tratamiento de los pacientes de riesgo, mientras se encuentran en fase estable, los fármacos que han demostrado reducir las agudizaciones, que hasta este momento son tiotropio, beta-2 agonistas de acción larga y glucocorticoides inhalados, que han reducido hasta un 20–25% de las mismas<sup>30</sup>.

— Ante la sospecha de infección bacteriana, elegir entre los antimicrobianos indicados los que tengan mayor capacidad de erradicación bacteriana<sup>22</sup>.

Los efectos directos de estos esfuerzos mejorarían la calidad de vida de los pacientes, reducirían su mortalidad y, además, desde una visión más global nos permitirían mejorar el coste-oportunidad del proceso, entendido como una inversión de los recursos que ahora se destinan a las infecciones y sus consecuencias, a otros aspectos de la enfermedad, como la educación, la rehabilitación, etc., consiguiendo con ello evitar en el futuro mayores gastos<sup>31</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care*. 2001;46: 798-825.
- Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax*. 2004;59Suppl1.
- Rennard SI. Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364:791-802.
- Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28:1245-57.
- Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:627-43.
- Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, González CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population based case-control study. *Eur Respir J*. 1999;13:349-55.

8. Cunha BA. Infecciones relacionadas con corticosteroides en las enfermedades reumatológicas. En: Picazo JJ, Bouza E, editores. *Infección* 2002. Servisistem 2000 S.L.; 2002. p. 177-88.

9. Meyer KC. Aging. *Proc Am Thorac*. 2005;2:433-9.

10. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128:2099-107.

11. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J*. 2002;20: 9s-19s.

12. 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.

13. Monsó E. Bronchial colonization in chronic obstructive pulmonary disease: what's hiding under the rug. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:543-6.

14. Rodríguez Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117(5)Suppl2:S398-401.

15. Miravittles M; Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Update to the Latin American Thoracic Association (ALAT) Recommendations on Infectious Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:315-25.

16. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14: 336-63.

17. 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.

18. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124:459-67.

19. Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest*. 2000;118:1278-85.

20. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax*. 2006; 61:250-8.

21. Carrera M, Sala E, Cosio BG, Agusti AG. Hospital treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: an evidence-based review. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:220-9.

22. Miravittles M, Torres A. Antibiotics in exacerbations of COPD: lessons from the past. *Eur Respir J*. 2004;24:896-7.

23. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002;57:759-64.

24. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(2):115-20.

25. Torres A, Menéndez R. Mortality in COPD patients with community-acquired pneumonia: who is the third partner? *Eur Respir J*. 2006;28:262-3.

26. Merino-Sánchez M, Alfageme-Michavila I, Reyes-Núñez N, Lima-Alvarez J. Prognosis in patients with pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:607-11.

27. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;28:346-51.

28. Ruiz De Ona JM, Gómez Fernández M, Celdrán J, Puente-Maestu L. Pneumonia in the patient with chronic obstructive pulmonary disease. Levels of severity and risk classification. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:101-5.

29. Rello J, Rodríguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27:1210-6.

30. Miravittles M, Torres A. Antibiotics in exacerbations of COPD: lessons from the past. *Eur Respir J*. 2004;24:896-7.

31. Izquierdo Alonso JL. Calidad de vida y EPOC. *Rev Esp Econ Salud*. 2005; 4:111-5.

32. Díez-García MJ, Andreu AL, Chiner E. Bronchopneumonia due to *Nocardia asteroides* in a man with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:642-3.
33. Mabeza GF, Macfarlane J. Pulmonary actinomycosis. *Eur respir J.* 2003; 21:545-51.
34. Blanco Pérez JJ, García Pazos JM, Abal Arca J, Rodríguez Canal A, Tumbreiro Novo M, Miranda Vallina C. Actinomicosis torácica. *Pneuma.* 2006;5: 108-11.
35. Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:427-29.
36. Buipa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, González MR, Evrard PA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med.* 2001;27: 59-67.
37. Benekli M, Crane JK, Conti RR, Kremzier JE, Bidani R. Pulmonary mucormycosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis by fine needle aspiration cytology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127: 588-9.
38. Martínez-Moragon E, Menéndez R, Palasi P, Santos M, Lopez Aldeguer J. Environmental mycobacterial diseases in patients with and without HIV infection: epidemiology and clinical course. *Arch Bronconeumol.* 2001;37:281-6.
39. Leal Arranz MV, Gaafar A, Unzaga Baranano MJ, Crespo Notario JA, Cisterna Cancer R, García Cebrian F. Clinical and epidemiological study of disease caused by *Mycobacterium kansasii* in the metropolitan area of Bilbao, Spain. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:189-96.