



ALAT

Asociación Latinoamericana de Tórax
Associação Latino-americana do Tórax

Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (**EPOC**)



Índice de contenidos

Introducción	04
● Capítulo 1 Definición, epidemiología, factores de riesgo y patogenia	05
● Capítulo 2 Curso clínico, diagnóstico espirométrico y estratificación de la gravedad	11
● Capítulo 3 Tratamiento de la EPOC estable	19
● Capítulo 4 Definición, diagnóstico y tratamiento de la exacerbación de la EPOC (E-EPOC)	29
● Bibliografía	39

Lista de figuras en el texto

Figura 1. Prevalencia de EPOC en Latinoamérica	07
Figura 2. Patogenia de la EPOC	09
Figura 3. Proceso diagnóstico de la EPOC	12
Figura 4. Esquema general del tratamiento de la EPOC	20
Figura 5. Aproximación de las 5 As en cesación tabáquica	22
Figura 6. Antibióticos recomendados en el tratamiento de la E-EPOC	34
Figura 7. Esquema de manejo hospitalario de la E-EPOC	36

Lista de tablas en el texto

Tabla 1. Criterios de interconsulta al especialista en neumología en pacientes con EPOC	13
Tabla 2. Escala de disnea mMRC	14
Tabla 3. Gravedad de la obstrucción según el VEF ₁	16
Tabla 4. Estratificación de la gravedad de la EPOC	18
Tabla 5. Tratamiento farmacológico para cesación tabáquica	23
Tabla 6. Dosis y frecuencia recomendadas para la administración de broncodilatadores y esteroides inhalados para el tratamiento de la EPOC	24
Tabla 7. Recomendaciones de oxígenoterapia continua domiciliaria a nivel del mar	27
Tabla 8. Etiología de las E-EPOC	31
Tabla 9. Criterios de hospitalización en la E-EPOC	32
Tabla 10. Broncodilatadores para el tratamiento de la E-EPOC	33
Tabla 11. Factores de riesgo de infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34
Tabla 12. Selección de pacientes para VMNI	37
Tabla 13. Criterios de intubación y ventilación invasiva	38



Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el problema respiratorio de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo a pesar de ser una enfermedad potencialmente prevenible. Por su elevada frecuencia, su curso clínico progresivo y sus requerimientos asistenciales constituye un problema médico de primer orden, siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial y consumiendo elevados recursos sanitarios. Los resultados del estudio PLATINO (Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar) y PREPOCOL (Prevalencia de EPOC en Colombia) indican una prevalencia de la EPOC en individuos mayores de 40 años de 14.5 y 8.9%, respectivamente. Otros datos de PLATINO indican que esta enfermedad es con frecuencia sub-diagnosticada, mal diagnosticada y sub-tratada. Uno de los principales factores relacionado con estos problemas es la subutilización de la espirometría como herramienta diagnóstica fundamental de la EPOC.

Estos datos requieren respuestas efectivas de los especialistas en el área respiratoria dirigidas a implementar medidas que mejoren la prevención, detección temprana, diagnóstico correcto y tratamiento de los sujetos que padecen este problema. Reconociendo esta realidad, la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) ha realizado estas “Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC”, con el objetivo de divulgar y mejorar el conocimiento de los criterios diagnósticos y estrategias de manejo de esta enfermedad entre los colegas latinoamericanos.

Emprendimientos de este tipo son de gran importancia para el desarrollo de la Medicina Respiratoria Latinoamericana y son posibles gracias a la colaboración desinteresada de un grupo de colegas latinoamericanos expertos en esta patología, miembros del Departamento de EPOC de ALAT y el patrocinio de la industria farmacéutica.



María Montes de Oca

Hospital Universitario de Caracas, UCV.
Vicepresidenta de ALAT

Capítulo 1

Definición, epidemiología, factores de riesgo y patogenia

MARÍA VICTORINA LÓPEZ VARELA

Universidad de la República, Hospital Maciel, Montevideo. Uruguay.

JOSÉ JARDIM

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo. Brasil.

EDUARDO SCHIAVI

Hospital de Rehabilitación Respiratoria "María Ferrer", Buenos Aires.
Argentina.

06 Definición

06 Epidemiología

07 Factores de Riesgo

09 Patogenia



Para recordar

- La EPOC es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable.
- Dos estudios (PLATINO y PREPOCOL) proporcionan datos sobre prevalencia de la EPOC en Latinoamérica.
- Existe un importante subdiagnóstico (89%) y diagnóstico errado (64%) de la EPOC debido al bajo uso de la espirometría (menor al 20%).

Definición

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es frecuente, prevenible y tratable. Se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo por lo general progresiva y parcialmente reversible, asociada a una reacción inflamatoria pulmonar persistente principalmente frente al humo del tabaco y leña, que puede estar o no acompañada de síntomas (disnea, tos y expectoración), exacerbaciones, efectos extra-pulmonares y enfermedades concomitantes¹⁻³.

Para el diagnóstico de la enfermedad es imprescindible realizar una espirometría que permita confirmar la presencia de obstrucción al flujo aéreo, que se mide al establecer una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada que sea < 0.70 posterior al uso de un broncodilatador inhalado ($VEF_1/CVF < 0.70$ post-BD).

Epidemiología

La EPOC es una causa mayor de morbilidad y mortalidad con importante impacto socio-económico y constituye un problema de salud pública de primer orden a nivel mundial. Es la cuarta causa de mortalidad en el mundo, y, se estima que en el 2020 será la tercera⁴. Es la única enfermedad crónica cuya morbi-mortalidad mantiene un incremento sostenido.

Datos provenientes de estudios epidemiológicos realizados en distintas regiones⁵⁻⁸ permiten estimar la prevalencia global de EPOC en 10% para individuos mayores de 40 años⁹.

Los datos de prevalencia en Latinoamérica provienen de dos estudios: PLATINO¹⁰ y PREPOCOL¹¹ (Figura 1). PLATINO (Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar) es un estudio epidemiológico sobre prevalencia de EPOC en individuos de 40 años y más, realizado en cinco ciudades de Latinoamérica: Ciudad de México (Méjico), San Pablo (Brasil), Montevideo (Uruguay), Santiago de Chile (Chile), y Caracas (Venezuela). PREPOCOL es un estudio epidemiológico de prevalencia en cinco ciudades de Colombia¹¹.

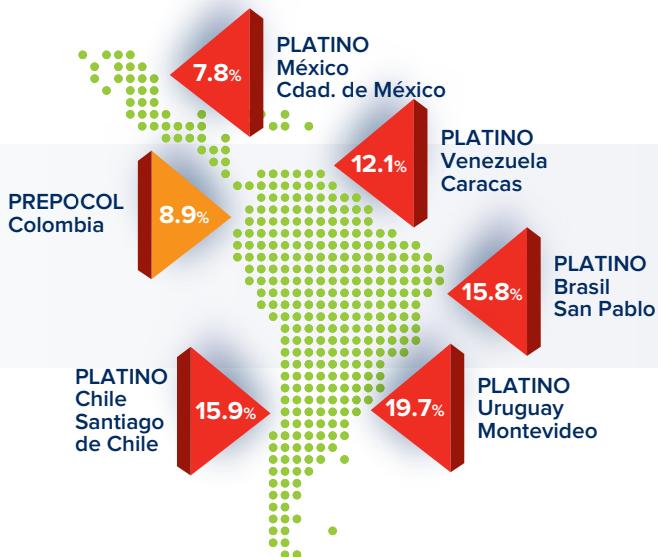


Figura 1.

Prevalencia de EPOC en Latinoamérica.

Utilizando como criterio diagnóstico la relación $VEF_1/CVF < 0.70$ post-BD la prevalencia global de la enfermedad en PLATINO es de 14.3% (desde 7.8% en Ciudad de México a 19.7% en Montevideo). Si en lugar de utilizar la relación $VEF_1/CVF < 0.70$ se emplea el límite inferior de la normalidad (LIN) de la relación¹² la prevalencia global de EPOC en PLATINO se ubica en 11.7%. La prevalencia es menor todavía si al criterio diagnóstico de la relación $VEF_1/CVF < 0.70$ post-BD se agrega el valor de $VEF_1 < 80\%$.

PREPOCOL reporta una prevalencia media de 8.9% con un rango entre 6.2% en Barranquilla y 13.5% en Medellín, ilustrando las diferencias que puede haber en un mismo país.

El sub-diagnóstico y el diagnóstico errado constituyen un problema central en EPOC. En PLATINO, 89% de los individuos diagnosticados como EPOC no tenían diagnóstico previo de la enfermedad (sub-diagnóstico) y 64% de los individuos que manifestaban tener EPOC no tenían limitación al flujo aéreo (diagnóstico errado)¹³, lo que sugiere que la principal causa de diagnóstico erróneo es la subutilización de la espirometría como herramienta diagnóstica. Sólo 20% de los individuos encuestados en PLATINO habían realizado una espirometría alguna vez en su vida.

Factores de riesgo

- El principal factor de riesgo es el tabaquismo.
- Otros factores: exposición a biomasa, ambientales, laboral, bajo nivel socioeconómico, antecedente de tuberculosis, enfermedades respiratorias en la infancia, factores genéticos y de género.

Para recordar



El principal factor de riesgo para la EPOC es el tabaquismo. En países en vía de desarrollo, factores como la exposición a biomasa (principalmente al humo de la leña para cocinar o calentar el ambiente), otras exposiciones ambientales y laborales así como el antecedente de tuberculosis tienen un impacto muy significativo sobre el riesgo de EPOC^{14,15}.

Capítulo I

Tabaquismo: La prevalencia de tabaquismo varía ampliamente según las regiones¹⁶.

Los datos de PLATINO¹⁷ muestran que la prevalencia de tabaquismo varía considerablemente entre ciudades desde 23.9% en San Pablo a 38.5% en Santiago de Chile predominando en hombres. La incidencia más alta de inicio de consumo se observó entre 10-19 años de edad en los hombres y mujeres de todos los centros¹⁷. Es conocido que el riesgo para EPOC es dosis-dependiente respecto al tabaco pero el hecho de que no todos los fumadores desarrollos EPOC sugiere que el factor genético tiene un papel en este proceso.

La exposición al humo de tabaco de segunda mano es factor de riesgo para la EPOC en individuos no fumadores¹⁴.

Exposición a biomasa: La exposición a biomasa y el riesgo de enfermedad respiratoria es un problema creciente tanto en Latinoamérica^{18,19} como en extensas regiones de Asia²⁰. El estudio PREPOCOL encontró en individuos con exposición al humo de leña ≥ 10 años un mayor riesgo de desarrollo de EPOC. Otros estudios en Latinoamérica muestran datos similares.

Antecedente de tuberculosis:

Datos del estudio PLATINO muestran una prevalencia de EPOC de 30.7% entre los individuos con historia de tuberculosis en comparación a 13% entre aquellos sin historia previa²¹.

Infecciones respiratorias ytos recurrente en la infancia: Las infecciones del tracto respiratorio inferior en la infancia^{14,22} se asocian con la presencia de síntomas respiratorios en la edad adulta y aumento de la probabilidad de desarrollo de EPOC.

Los eventos respiratorios que ocurren en etapas tempranas de la vida limitan el desarrollo del aparato respiratorio y la función pulmonar y son un factor de riesgo independiente para la EPOC. En este sentido, la historia natural de la enfermedad podría empezar mucho antes de que el sujeto comenzara a fumar²³.

Contaminación ambiental y exposición laboral: La exposición a gases²⁴, vapores o polvos orgánicos o inorgánicos derivados de procesos industriales, combustión de motores o calefacciones constituyen un factor de riesgo para la exacerbación de la EPOC. Menos conocido es su papel en el desarrollo de la enfermedad.

Déficit de α_1 -antitripsina: Los individuos con déficit de α_1 -antitripsina y fumadores desarrollan enfisema precozmente²⁵. Esta enzima tiene una participación importante en la protección de las estructuras pulmonares como inhibidora de las proteasas.

Genética: La importancia de un factor genético o susceptibilidad para la enfermedad surge a partir de datos sobre la mayor probabilidad de EPOC en hermanos fumadores²⁶.

Bajo nivel socioeconómico: Existe una relación inversa entre el nivel socioeconómico y la prevalencia de EPOC. Se discute si esta prevalencia está asociada a contaminantes ambientales y baja condición de prevención de enfermedad.

Género: Existen diferencias de género en la EPOC²⁷ y algunos estudios sugieren una mayor susceptibilidad en mujeres, aunque los datos no son concluyentes.

Patogenia

- La EPOC es una enfermedad inflamatoria que afecta la vía aérea, los alvéolos y la circulación pulmonar.
- La inflamación crónica produce: engrosamiento de la pared bronquial con disminución de calibre y destrucción alveolar con agrandamiento de los espacios aéreos y pérdida de los anclajes bronquiales.
- Las consecuencias funcionales son obstrucción al flujo aéreo, colapso inspiratorio del árbol bronquial y pérdida del retroceso elástico.

Para recordar



La EPOC es una enfermedad inflamatoria que afecta la vía aérea en todas sus dimensiones, los alvéolos y la circulación pulmonar. El sitio principal de afectación son los bronquios de diámetro menor a 2 mm y el esqueleto elástico de los pulmones²⁸. El daño de estas estructuras es precoz en la evolución de la enfermedad y lleva a todas las alteraciones funcionales del aparato respiratorio y sus manifestaciones clínicas. Al mismo tiempo y por diversos mecanismos se activan manifestaciones sistémicas de la enfermedad que provocan efectos extra-pulmonares (músculo esquelético, grasa corporal, etc.)^{29,30}. La Figura 2 muestra las interrelaciones entre la inflamación y la EPOC.

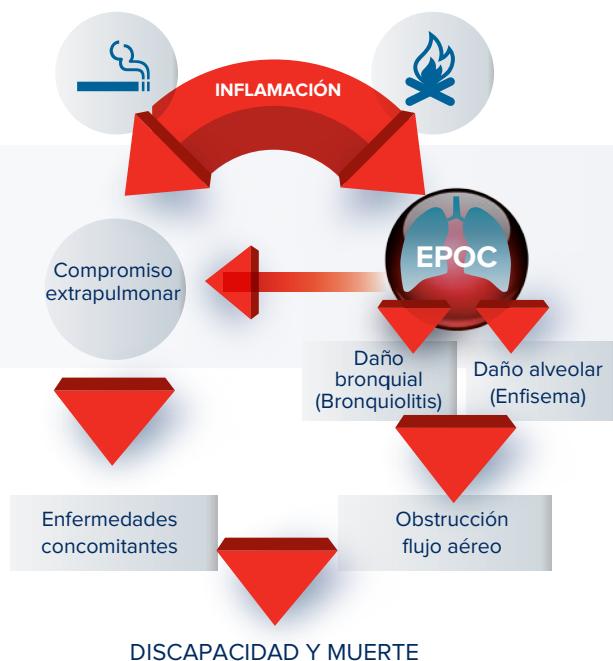


Figura 2.

Patogenia de la EPOC.

Los mecanismos patogénicos mejor estudiados son los provocados por el humo del cigarrillo mientras que todavía hay muy pocos trabajos relacionados con la inhalación de productos derivados de la combustión de biomasa u otros inhalantes. Los diferentes agresores inhalados desencadenan un proceso inflamatorio crónico persistente en el tiempo³¹. La interrelación entre la infla-

Capítulo I

mación producida por los agentes nocivos del cigarrillo y las infecciones respiratorias contribuye a potenciar el daño.

El resultado final de la inflamación crónica es el engrosamiento de la pared bronquial con disminución de calibre y la destrucción alveolar con agrandamiento de los espacios aéreos y pérdida de los anclajes bronquiales. Las consecuencias funcionales son la obstrucción al flujo aéreo, el colapso espiratorio del árbol bronquial y la pérdida del retroceso elástico.

La inflamación es un mecanismo activo y progresivo con picos de aumento durante las exacerbaciones de la EPOC. La desactivación de este mecanismo es cada vez más difícil a medida que la enfermedad progresá y se establece el daño estructural³². El efecto de dejar de fumar es más efectivo en las etapas tempranas de la enfermedad³³⁻³⁵.

Si bien las lesiones de la vía aérea y el parénquima pulmonar suelen coexistir, la distribución y combinación de las mismas son variables en diferentes zonas del aparato respiratorio y de un sujeto a otro. Los estudios con imágenes muestran que hay pacientes con daño predominante en la vía aérea y otros con daño predominante en los alvéolos. Las mujeres tienen más compromiso bronquial y los hombres más compromiso alveolar a igualdad de exposición y esto es más notable en las personas que siguen fumando³⁶⁻³⁸.

Los pacientes con EPOC tienen además evidencias de inflamación sistémica con aumento en sangre circulante de citoquinas (IL-8, factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 β), quemoquinas (CXCL8), proteínas de fase aguda (PCR) y cambios en el número y la funcionalidad de las células circulantes (neutrófilos, monocitos, linfocitos)³⁰. No está bien establecida la relación de estos cambios con otros efectos extra-pulmonares importantes de la enfermedad como la pérdida de peso y masa muscular o enfermedades concomitantes como la enfermedad coronaria.

Capítulo 2

Curso clínico, diagnóstico espirométrico y estratificación de la gravedad

ALEJANDRO CASAS
Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia.

RAUL SANSORES
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias,
Ciudad de México, México.

ANTONIO TOKUMOTO
Hospital Central Fuerza Aérea del Perú, Lima, Perú.

- 12 Curso clínico**
- 13 Sospecha clínica (síntomas y signos)**
- 15 Diagnóstico y estudio del paciente**
- 17 Estratificación de la gravedad**

Curso clínico



Para recordar

- La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable, por lo que el diagnóstico precoz en etapas tempranas de la enfermedad es vital para determinar su pronóstico.
- Todo paciente con historia de tabaquismo, exposición a biomasa u otro factor de riesgo aún siendo asintomático, puede tener EPOC y debe ser estudiado.

El curso clínico se caracteriza por una lenta evolución que puede llegar a incapacitar al paciente para realizar actividades de la vida diaria y se acompaña de episodios de empeoramiento de los síntomas (exacerbaciones) que pueden obligar al enfermo a consultar los servicios de urgencias y/o internarse. Este comportamiento explica el enorme impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y el altísimo costo para los sistemas de salud.

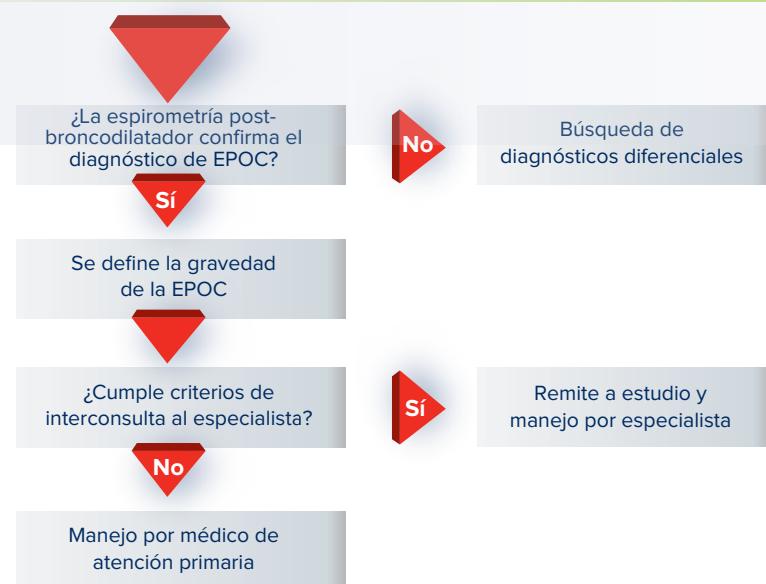
Los “fumadores susceptibles” pueden tener una caída acelerada de la función pulmonar que suele manifestarse clínicamente como EPOC a partir de la cuarta década de la vida. En aquellos pacientes con enfermedad leve a moderada que dejan de fumar en forma temprana disminuye la velocidad de caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) y la mortalidad mientras que en aquellos que persisten fumando la enfermedad progresará de forma más acelerada^{32,39}. El diagnóstico precoz es de importancia fundamental para intentar modificar el curso clínico de la EPOC.

El proceso diagnóstico de la EPOC se resume en la Figura 3: A todo paciente con historia de exposición a factor de riesgo, con o sin síntomas respiratorios, se le debe solicitar una espirometría con broncodilatador para descartar o confirmar el diagnóstico de EPOC. El grado de obstrucción espirométrica sumado al impacto de la enfermedad nos permiten definir la gravedad de la EPOC y el nivel de asistencia médica requerida.

Figura 3

Proceso diagnóstico de la EPOC.

Historia de exposición a factor de riesgo de EPOC, con o sin síntomas presentes



Capítulo 2

Diagnóstico diferencial: Ningún síntoma o signo clínico es patognomónico de la EPOC; otras enfermedades se manifiestan con síntomas semejantes y limitación crónica al flujo aéreo tales como asma, tuberculosis o sus secuelas, neumoconiosis, bronquiectasias, bronquiolitis constrictiva y obstrucción de la vía aérea alta. Algunas de ellas pueden coexistir al mismo tiempo con la EPOC, principalmente en ancianos. La edad de inicio de los síntomas, intermitencia de la disnea, presencia de síntomas alérgicos asociados, aumento progresivo en el volumen del esputo o los antecedentes personales y familiares de enfermedad respiratoria pueden ayudar a confirmar o descartar la sospecha diagnóstica. El diagnóstico diferencial con asma bronquial es muy importante porque a pesar de sus similitudes, el pronóstico y el enfoque terapéutico son diferentes.

Los criterios para referir un paciente al especialista en neumología se describen en la Tabla 1.

Criterios de interconsulta al especialista en neumología en pacientes con EPOC

Tabla 1

- Pacientes con EPOC catalogados como moderados o graves.
- Descenso acelerado de la función pulmonar (caída del VEF₁ > 50 ml/año).
- Pacientes con exacerbaciones recurrentes y/o elevada utilización de recursos asistenciales.
- Sospecha de EPOC en sujetos jóvenes con deterioro de la función pulmonar.
- Para confirmar o excluir diagnósticos diferenciales (asma, otras enfermedades crónicas).
- Necesidad de reforzar y apoyar con medicamentos la cesación de tabaquismo.
- Tratar complicaciones de la EPOC, como el cor pulmonale.
- Pacientes con EPOC y síntomas desproporcionados para el compromiso de la función pulmonar.
- Si hay sospecha de hipoventilación alveolar y/o trastornos del sueño asociados.
- Valoración de incapacidad laboral por evidencia de EPOC de origen ocupacional.
- Pacientes con EPOC grave candidatos a tratamiento quirúrgico (reducción de volumen o transplante).

Sospecha clínica (síntomas y signos)

- La presencia de síntomas o signos clínicos apoyan el diagnóstico de EPOC, pero su ausencia cuando hay un factor de riesgo evidente no excluye la enfermedad.
- La disnea de esfuerzo es el síntoma de consulta más frecuente y su intensidad está asociada estrechamente con mayor gravedad de la enfermedad y peor pronóstico.
- Los pacientes con EPOC adoptan estilos de vida sedentarios para reducir la disnea.
- Los signos clínicos se presentan usualmente en estadios avanzados de la EPOC.

Para recordar



Capítulo 2

Síntomas: La EPOC se caracteriza con frecuencia por un período asintomático por lo que pueden pasar varios años entre la aparición de la limitación al flujo aéreo y el desarrollo de las manifestaciones clínicas. Por esta razón, el médico debe buscar sistemáticamente la presencia de síntomas que puedan pasar inadvertidos para el paciente, ser atribuidos a la edad, al sedentarismo o al mismo hecho de fumar.

La disnea, tos y expectoración son los síntomas cardinales de la EPOC. Cuando la enfermedad progresiona, aumenta la intensidad de la disnea, la tos, la expectoración y se hace más frecuente la presencia de sibilancias.

La disnea de esfuerzo es el motivo de consulta más frecuente y por lo general se asocia con diagnóstico tardío de la enfermedad; los pacientes con disnea grave y persistente generalmente tienen mayor grado de obstrucción y peor pronóstico. Ante la progresión de la disnea, los pacientes adoptan un estilo de vida sedentario que progresivamente se asocia a disfunción de músculos periféricos y miopatía. La presencia de disnea progresiva en un adulto joven con historia familiar de EPOC puede sugerir deficiencia congénita de α_1 -antitripsina.

La percepción de la disnea tiene variaciones de un sujeto a otro por lo que es importante estandarizar su medición con escalas indirectas como la escala modificada del Medical Research Council (mMRC)^{40,41} (Tabla 2).

Tabla 2

Escala de disnea mMRC

Grado 0	• Ahogo o falta de aire ante actividad física o ejercicio intenso.
Grado 1	• Ahogo o falta de aire al caminar rápido en lo plano o al subir una escalera o una pendiente suave.
Grado 2	• Ahogo o falta de aire que le hace caminar en lo plano más despacio que otra persona de la misma edad o debe detenerse por disnea al caminar a su propio paso en lo plano.
Grado 3	• Ahogo o falta de aire que obliga a detenerse al caminar una cuadra (100m) o después de unos minutos en lo plano.
Grado 4	• Ahogo o falta de aire al bañarse o vestirse que no le permite salir de casa.

La tos crónica es frecuentemente productiva con expectoración mucosa de predominio matutino. A medida que la enfermedad progresiona la intensidad de la tos y la expectoración aumentan; esta última puede ser marrón en los grandes fumadores y durante las exacerbaciones se hace purulenta, viscosa y más abundante. Un volumen de expectoración excesivo sugiere la presencia de bronquiectasias.

Otros síntomas como la anorexia y la pérdida de peso son más frecuentes en la enfermedad avanzada y se asocian a peor pronóstico^{42,43}. El ronquido nocturno y la somnolencia diurna excesiva sugieren trastornos respiratorios del sueño que pueden o no estar asociados a la EPOC.

Signos: El examen físico puede ser normal en las fases iniciales de la enfermedad. La presencia e intensidad de los signos clínicos (cianosis, respiración con labios fruncidos, uso de músculos accesorios, tiempo espiratorio prolongado, tórax en tonel y limitación para la expansibilidad del tórax) se asocian generalmente con mayor obstrucción e hiperinflación pulmonar y con la presencia de compromiso del ventrículo derecho por hipertensión pulmonar (edema de extremidades inferiores, cor pulmonale). No siempre la intensidad de los signos clínicos se asocia con mayor gravedad de la enfermedad.

Diagnóstico y estudio del paciente

- Por definición, es necesario demostrar la presencia de limitación al flujo aéreo (obstrucción) que persiste después de la administración del broncodilatador.
- Una espirometría que demuestre una relación VEF₁/CVF menor a 0.70 post-broncodilatador, confirma la limitación al flujo aéreo.
- Otras evaluaciones contribuyen a definir la gravedad de la enfermedad, descartar diagnósticos diferenciales o hacer un seguimiento al tratamiento establecido.

Para recordar



A partir de la sospecha de EPOC, la evaluación clínica y funcional del paciente debe incluir:

- a- Historia clínica detallada que incluya factores de riesgo, presencia o ausencia de los síntomas cardinales (disnea, tos, expectoración) y de los signos clínicos descritos.
- b- Medición del índice de masa corporal (IMC=peso [kg]/talla [m]²), teniendo en cuenta que valores menores a 20 kg/m² se han asociado con mal pronóstico en la EPOC.
- c- Evaluación de la frecuencia e impacto de las exacerbaciones y hospitalizaciones en el año anterior, así como la coexistencia de comorbilidades.
- d- Determinación de la gravedad de la disnea con la escala mMRC.
- e- Oximetría de pulso en reposo que mide la saturación de oxígeno de la hemoglobina sanguínea (SaO₂) y la frecuencia cardíaca (FC); además, permite evaluar el efecto de la administración de oxígeno.
- f- Espirometría pre y posterior al broncodilatador (400 µg de salbutamol o equivalente).

La evaluación funcional espirométrica realizada a todo sujeto con sospecha de EPOC permite descartar o confirmar el diagnóstico y ayuda a definir la gravedad de la obstrucción. El diagnóstico se confirma con la presencia de limitación al flujo aéreo, caracterizada por una relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo / capacidad vital forzada (VEF₁/CVF) < 0.70 después de la administración de un broncodilatador inhalado, generalmente un β₂ adrenérgico. Es importante aclarar que este criterio de relación fija puede subdiagnosticar la presencia de obstrucción en jóvenes con factores de riesgo y sobrediagnosticarla en personas mayores de 65 años sin factores de riesgo.

Capítulo 2

El VEF₁, expresado como porcentaje del valor esperado, es la variable funcional espirométrica que define la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo en la EPOC; se puede determinar fácilmente y tiene menos variabilidad que otras medidas de la dinámica de las vías aéreas. La tabla 3 muestra los criterios para estratificar la gravedad de la obstrucción espirométrica.

Tabla 3

Gravedad de la obstrucción según el VEF₁

Gravedad	VEF ₁ (% del esperado)*
Leve	• ≥ 80%
Moderada	• < 80% y ≥ 50
Grave	• < 50% y ≥ 30
Muy grave	• < 30%

* Siempre y cuando haya obstrucción definida por una relación VEF₁/CVF < 0.70

En algunos pacientes con EPOC se puede observar aumento de la CVF y el VEF₁ después de la inhalación de broncodilatadores. Se considera un cambio significativo cuando la CVF y/o el VEF₁ aumentan 12% y más de 200 mL⁴⁴. Una respuesta menor no descarta que el paciente se beneficie con el uso crónico de broncodilatadores, puesto que su administración puede producir mejoría sintomática sin cambios significativos en la función pulmonar. Una espirometría con una relación basal VEF₁/CVF < 0.70 pre-broncodilatador pero ≥ 0.70 después del broncodilatador sugiere una obstrucción reversible y la posibilidad de asma en presencia de un cuadro clínico compatible.

Confirmado el diagnóstico de EPOC se sugiere, de forma individualizada, complementar la evaluación con algunos estudios adicionales, que además pueden ser útiles en el seguimiento del tratamiento instaurado:

- a- Radiografía del tórax. No se debe utilizar para hacer el diagnóstico de EPOC por cuanto puede ser normal en etapas iniciales de la enfermedad y ningún signo radiológico se ha correlacionado con la gravedad o el pronóstico de la enfermedad. Es recomendable en la evaluación inicial para excluir otras enfermedades relativamente frecuentes como cáncer de pulmón, tuberculosis y enfermedad ocupacional. Puede sugerir la presencia de hiperinflación, hipertrofia de cavidades derechas e hipertensión pulmonar.
- b- Gasometría arterial. Está indicada en la evaluación inicial de los pacientes con obstrucción grave o muy grave y en aquellos con manifestaciones clínicas de hipoxemia (cianosis, cor pulmonale e hipertensión pulmonar) para determinar la necesidad de oxigenoterapia ambulatoria. En etapas avanzadas la hipoxemia se asocia con frecuencia a hipercapnia, otro marcador de gravedad de la EPOC.
- c- Hemoglobina y hematocrito para descartar policitemia asociada a hipoxemia.
- d- Prueba de marcha o caminata de 6 minutos (C6M). Su expresión como la mayor distancia recorrida (en metros) en ese período de tiempo, refleja la capacidad funcional del paciente⁴⁵⁻⁴⁷.

Se utiliza para evaluar la tolerancia al ejercicio, medir el efecto del entrenamiento en los programas de rehabilitación pulmonar y otras intervenciones terapéuticas, para prescribir oxígeno durante el ejercicio, y estimar pronóstico⁴⁸⁻⁵¹.

- e- Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). La disminución de la DLCO se correlaciona muy bien con la gravedad del enfisema evaluada anatómicamente con una tomografía del tórax de alta resolución (TACAR). La prueba no es específica ni detecta grados incipientes de enfisema pero es muy útil para determinar el grado de contribución del enfisema cuando se acompaña de bronquitis en el paciente con EPOC. Para el diagnóstico diferencial con asma, son útiles la DLCO y los volúmenes pulmonares.
- f- Electrocardiograma y ecocardiograma. Si hay evidencia clínica de hipertensión pulmonar manifestada por cor pulmonale o por radiología debe solicitarse un electrocardiograma y si hay disponibilidad un ecocardiograma.
- g- Índice BODE. La confluencia de algunas de las variables ya expuestas, se puede expresar en el índice multidimensional BODE (acrónimo que incluye las iniciales B= índice de masa corporal [IMC], O=obstrucción al flujo aéreo medido como el porcentaje del VEF₁ esperado, D=disnea en la escala mMRC y E= esfuerzo con los metros recorridos en la C6M). El BODE se desarrolló como respuesta al interés de encontrar un modelo multidimensional para predecir con mayor certeza la mortalidad en la EPOC comparado con el VEF₁ de manera independiente. En una escala de 1 a 10 se puede predecir la probabilidad de sobrevida⁵².

Estratificación de la gravedad

- La gravedad de la EPOC se debe definir de acuerdo a la magnitud de la disnea, número de exacerbaciones, hospitalizaciones, el grado de la obstrucción al flujo aéreo medido por espirometría y la presencia de signos de insuficiencia respiratoria.

Para recordar



Tradicionalmente se ha estratificado la gravedad de la EPOC de acuerdo al grado de obstrucción al flujo aéreo medido con el VEF₁ en porcentaje del valor esperado. Aunque este parámetro se correlaciona de manera aceptable con la mortalidad, su relación es débil con algunos indicadores clínicos como la disnea, capacidad de ejercicio, necesidad de oxigenoterapia y calidad de vida. De allí que la definición de gravedad de la EPOC usando un solo parámetro resulte insuficiente y se prefiera definirla usando otras variables además del VEF₁ que evalúen otros componentes de la enfermedad. Entre éstas, la disnea⁵³ y la frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones asociadas en el año anterior⁵⁴⁻⁵⁷ tienen un importante impacto sobre el curso clínico y pronóstico de la EPOC y pueden medirse fácilmente. Otras variables, como la presencia de hipoxemia, hipertensión pulmonar y/o cor pulmonale e hipercapnia, son marcadores de gravedad de la enfermedad⁵⁸ (Tabla 4).

Esta forma de evaluar la gravedad le permite al clínico tomar decisiones más ajustadas a la verdadera situación de cada paciente y determinar el tipo de tratamiento.

Capítulo 2

Tabla 4

Estratificación de la gravedad de la EPOC

	Leve	Moderado	Grave	
Disnea (escala mMRC) mMRC: Medical Research Council modificada	0-2	3	4	
Exacerbaciones en el año anterior	0	1-2	3 o más	
Hospitalizaciones por exacerbaciones en el año anterior	0	1	2 o más	
Estratificación de la gravedad de la obstrucción (VEF ₁ % del esperado)	Leve ≥ 80%	Moderada < 80% y ≥ 50%	Grave < 50% y ≥ 30%	Muy grave < 30%

La presencia de cualquiera de estos factores es indicación de Enfermedad Grave:

- Hipoxemia y necesidad de oxigenoterapia crónica
- Clínica de hipertensión pulmonar y/o cor pulmonale
- Insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica

Capítulo 3

Tratamiento de la EPOC estable

ALEJANDRA RAMÍREZ-VENEGAS

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Ciudad de México, México.

ALEJANDRA REY

Universidad de la República, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay.

AQUILES CAMELIER. Universidade Federal da Bahia e Escola Bahiana de Medicina, Salvador, Brasil.

MARÍA MONTES DE OCA. Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

- 20 Esquema de tratamiento**
- 21 Medidas generales y de prevención en el tratamiento**
- 24 Tratamiento farmacológico**
- 27 Tratamiento no farmacológico**
- 28 Cuidados paliativos en etapas finales**



Para recordar

- Indicar tratamiento progresivo y escalonado, en el mismo sentido que la enfermedad prograse.
- Las medidas generales y de prevención** (educación, cesación tabáquica, vacunación, apoyo nutricional, actividad física) se recomiendan en todos los pacientes con EPOC.

Esquema de tratamiento

El tratamiento de la EPOC se realiza en forma progresiva y escalonada de acuerdo a la gravedad de la enfermedad y puede ser modificado en función de la respuesta al mismo. La Figura 4 muestra el esquema general del tratamiento.

Figura 4

Esquema general del tratamiento de la EPOC.

	Leve	Moderado	Grave	
Disnea (escala mMRC) mMRC: Medical Research Council modificada	0-2	3	4	
Exacerbaciones en el año anterior	0	1-2	3 o más	
Hospitalizaciones por exacerbaciones en el año anterior	0	1	2 o más	
Estratificación de la gravedad de la obstrucción (VEF ₁ % del esperado)	Leve ≥ 80%	Moderada < 80% y ≥ 50%	Grave < 50% y ≥ 30%	Muy grave < 30%

La presencia de cualquiera de estos factores es indicación de Enfermedad Grave:

- Hipoxemia y necesidad de oxigenoterapia crónica
- Clínica de hipertensión pulmonar y/o cor pulmonale
- Insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica



Medidas generales y de prevención

Educación

La transmisión de conceptos específicos sobre la enfermedad a través de la educación del paciente y su familia debe ser considerada como un pilar del tratamiento⁵⁹. La educación puede ser individualizada o grupal y debe abordar conceptos relacionados con el conocimiento de la EPOC, su tratamiento, uso correcto de inhaladores, reconocimiento de las exacerbaciones, estrategias para minimizar la disnea, complicaciones y en pacientes más graves el uso de oxígeno y recomendaciones para el estadio final de la enfermedad.

Cesación Tabáquica

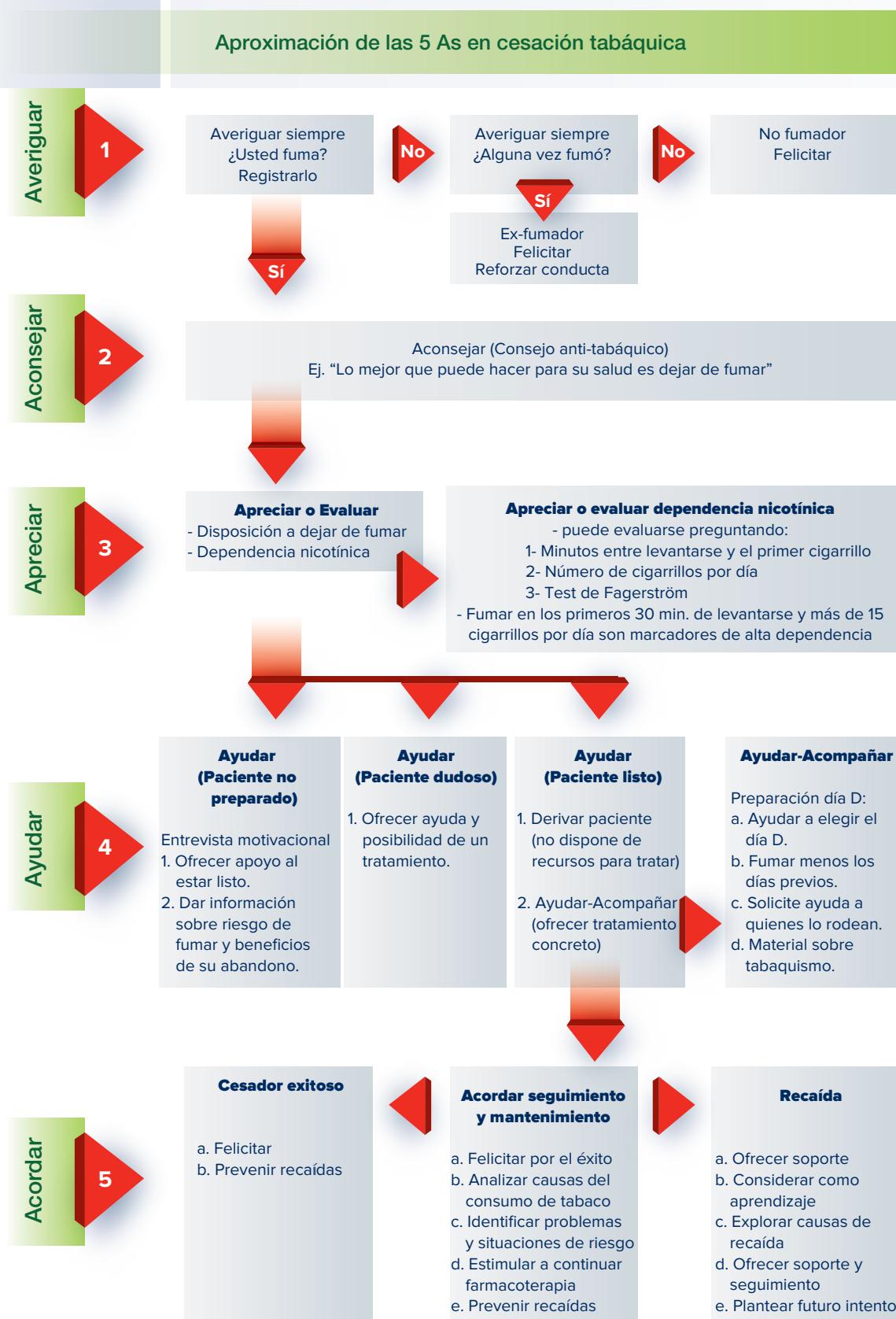
La EPOC es una enfermedad prevenible. Dejar de fumar es la intervención más costo-efectiva en la prevención del desarrollo y progresión de la EPOC. También reduce la mortalidad por otras causas, muchas de las cuales son comorbilidades asociadas a la EPOC.

El tabaquismo es una enfermedad crónica y recurrente que puede tratarse con herramientas de demostrada efectividad. La intervención mínima (consejo médico), que dura al menos 3 minutos, debe aplicarse a todo fumador en cada visita médica. Esta intervención debe incluir una explicación de por qué es necesario dejar de fumar, enfatizando que el tabaquismo es una enfermedad crónica condicionada por la adicción a la nicotina.

La Figura 5 muestra los pasos a seguir para la cesación tabáquica⁶⁰. La dependencia a la nicotina puede ser evaluada con las siguientes preguntas: ¿Cuántos minutos transcurren entre levantarse y el consumo del primer cigarrillo?; ¿Cuántos cigarrillos consume por día? Fumar en los primeros 30 minutos después de levantarse y más de 15 cigarrillos/día son marcadores de alta dependencia. En pacientes con dependencia nicotínica moderada o alta es aconsejable iniciar terapia farmacológica con sustitutos de nicotina, bupropión, o varenicline⁶⁰⁻⁶².

La Tabla 5 resume las dosis, modo de acción y beneficios de los medicamentos de primera línea para dejar de fumar.

Figura 5



Tratamiento farmacológico para cesación tabáquica

Tabla 5

TIPO DE MEDICAMENTOS	VARENICLINE	BUPROPIÓN	NICOTINA (Parches)	NICOTINA (Tabletas masticables)
Mecanismo de acción	Agonista parcial de receptores nicotínicos $\alpha_4 \beta_2$	Aumenta la concentración de dopamina en el cerebro. Actúa en locus coeruleus.	Actúa a nivel de receptores nicotínicos del SNC.	Actúa a nivel de receptores nicotínicos del SNC.
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Día 1-3 (0.5 mg c/24 hs). • Día 4-7 (0.5 mg c/12 hs). • Día 8-Sem. 12 (1 mg c/12 hs). 	<ul style="list-style-type: none"> • 150 mg/día x 3 días. • Al 4º día 150mg c/12 hs por 7-12 sem. 	<ul style="list-style-type: none"> 21 mg x 4 sem. 14 mg x 2 sem. 7 mg x 2 sem. 	<ul style="list-style-type: none"> Presentación 4 y 2 mg. • Hasta 20 tab. al día (4 mg) x 8-12 sem.
Contraindicaciones	Alergia a la sal, tendencias suicidas, depresión.	Crisis convulsivas, traumatismos craneoencefálicos.	Infarto al miocardio un mes antes, reacción local.	Infarto al miocardio un mes antes, problemas de articulación mandibular.

Exposición al humo de biomasa

Debe evitarse la exposición al humo de biomasa mediante la colocación de extractores o preparación de la cocción en ambientes abiertos. Al igual que con el tabaquismo, el dejar de exponerse al humo de leña tiene un impacto favorable sobre los síntomas respiratorios y la función pulmonar⁶³.

Vacunación

Se recomienda la vacunación antigripal y antineumocócica a todos los pacientes con EPOC. La vacuna antigripal (influenza) disminuye las neumonías bacterianas, los ingresos hospitalarios y la mortalidad⁶⁴.

La indicación de ambas vacunas produce un efecto aditivo reduciendo las exacerbaciones en forma más eficaz que cualquiera de las vacunas por separado⁶⁵.

Apoyo nutricional

Las alteraciones nutricionales son frecuentes en la EPOC⁶⁶. En el caso de obesidad es importante ayudar al paciente a perder peso con dieta hipocalórica y ejercicio, mejorando así la disnea y disminuyendo 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%. La educación nutricional y una adecuada alimentación son importantes en estos pacientes. No hay evidencias que indiquen que el suplemento nutricional mejore las medidas antropométricas, función pulmonar o tolerancia al ejercicio⁶⁷.

Actividad física

Un nivel de actividad física regular, por lo menos tres veces por semana, al menos 30 minutos, reduce significativamente el riesgo de exacerbación y la mortalidad⁶⁸.

Tratamiento farmacológico

La Tabla 6 muestra la dosis y frecuencia recomendada de los broncodilatadores y de la combinación de β_2 -agonistas de acción prolongada (LABA) con esteroides inhalados (EI) para el tratamiento de la EPOC.

Tabla 6

Dosis y frecuencias recomendadas para la administración de los broncodilatadores y esteroides inhalados para el tratamiento de la EPOC

TIPO	PRESENTACIÓN (μg por inhalación)	DOSIS MEDIA (μg)	DURACIÓN ACCIÓN (hs)
Broncodilatador Acción corta			
Salbutamol	IDM, 100 $\mu\text{g}/\text{inh}$	200 μg c/4-6 hs	4-6
Ipratropio	IDM, 20 $\mu\text{g}/\text{inh}$	40-80 μg c/6-8 hs	6-8
Broncodilatador Acción prolongada			
Formoterol	IPS, 4.5-12 $\mu\text{g}/\text{inh}$	9-12 μg c/12 hs	+12
Salmeterol	IPS, 25-50 $\mu\text{g}/\text{inh}$	50 μg c/12 hs	+12
Indacaterol	IPS, 150-300 $\mu\text{g}/\text{inh}$	150-300 μg c/24 hs	+24
Tiotropio	IPS, 18 $\mu\text{g}/\text{inh}$	18 μg c/24 hs	+24
Combinación LABA/EI			
Formoterol/Budesonida	IPS, 4.5/160 $\mu\text{g}/\text{inh}$ IPS, 9/320 $\mu\text{g}/\text{inh}$ IDM, 4.5/160 $\mu\text{g}/\text{inh}$ IDM, 9/320 $\mu\text{g}/\text{inh}$	9/320 μg c/12 hs	+12
Salmeterol/Fluticasona	IPS, 50/100 $\mu\text{g}/\text{inh}$ IPS, 50/250 $\mu\text{g}/\text{inh}$ IPS, 50/500 $\mu\text{g}/\text{inh}$ IDM, 25/50 $\mu\text{g}/\text{inh}$ IDM, 25/125 $\mu\text{g}/\text{inh}$ IDM, 25/250 $\mu\text{g}/\text{inh}$	50/250-500 μg c/12 hs	+12

IDM: Inhalador de dosis medida o aerosol; **IPS:** Inhalador de polvo seco; **LABA:** β_2 -agonistas de acción prolongada; **EI:** Esteroide inhalado.



Para recordar

- El tratamiento es individualizado de acuerdo a la gravedad y respuesta al mismo.
- La gravedad se define de acuerdo a la magnitud de la disnea, número de exacerbaciones, hospitalizaciones, el grado de la obstrucción al flujo aéreo medido por espirometría y la presencia de signos de insuficiencia respiratoria.
- Los broncodilatadores son centrales en el tratamiento de la EPOC. La monoterapia con un broncodilatador de preferencia de acción prolongada es el tratamiento inicial recomendado en aquellos pacientes sintomáticos que requieren terapia de forma regular.
- La combinación de dos broncodilatadores de acción prolongada (terapia doble) con distintos modos de acción está indicada conforme la enfermedad progresó en los pacientes que con el uso regular de un broncodilatador tienen control limitado de los síntomas o en aquellos con disnea mMRC > 2.
- Los agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) asociados a esteroides inhalados (terapia doble), se recomiendan en pacientes con exacerbaciones frecuentes (2 o más en el año anterior).
- La asociación de LABA con esteroides inhalados más tiotropio (terapia triple) se recomienda en pacientes graves o en aquellos con control inadecuado de los síntomas con el uso de terapia doble.

BRONCODILATADORES

Son los medicamentos más importantes en el manejo de la EPOC. Mejoran la disnea, tolerancia al ejercicio, calidad de vida y reducen las exacerbaciones^{1,2}. De acuerdo a la duración de acción se clasifican en broncodilatadores de acción corta y acción prolongada y por el modo de acción en anticolinérgicos y β_2 -agonistas⁶⁹.

Broncodilatadores de acción corta

El inicio de acción rápido de estos medicamentos (salbutamol, ipratropio, fenoterol, terbutalina) permite utilizarlos como medicación de rescate en cualquier etapa de la enfermedad² aún cuando el paciente utilice broncodilatadores de acción prolongada en forma regular. La combinación de broncodilatadores de diferentes mecanismos de acción produce mayor broncodilatación⁷⁰. Estos broncodilatadores se pueden usar en forma regular en caso de no estar disponible los de acción prolongada.

Broncodilatadores de acción prolongada

En pacientes sintomáticos se recomienda el uso de broncodilatadores de acción prolongada en forma regular. Los β_2 agonistas de acción prolongada (LABA) y el tiotropio (anticolinérgico de acción prolongada) mejoran la limitación del flujo aéreo, la hiperinflación pulmonar, disnea, tolerancia al ejercicio, calidad de vida, número de exacerbaciones, hospitalizaciones y uso de recursos sanitarios en pacientes con EPOC^{2,71-79}. Su acción prolongada facilita la adherencia al tratamiento.

β_2 -agonistas de acción prolongada (LABA): Estos medicamentos incrementan la concentración intracelular de AMP-c, lo que favorece la relajación del músculo liso de la vía aérea. Los LABA con mayor disponibilidad en el mercado son el formoterol y el salmeterol. La eficacia de estos fármacos reside en su vida media prolongada (> 12 hs) y la mayor selectividad sobre los receptores β_2 respecto a los β_2 -agonistas de acción corta⁸⁰. El formoterol adicionalmente tiene un inicio de acción más rápido (similar al salbutamol) comparado con el salmeterol⁸¹. Estos medicamentos han demostrado tener un amplio rango de seguridad a dosis terapéuticas. Sin embargo, es conveniente vigilar el sistema cardiovascular ya que la estimulación de los receptores β_2 puede producir efectos adversos en pacientes susceptibles.

El indacaterol es un nuevo LABA de 24 horas de duración e inicio de acción rápido con demostrada efectividad en pacientes con EPOC, que está disponible en algunos países de América Latina⁸²⁻⁸⁵.

Anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA): Estos fármacos bloquean los receptores muscarínicos, lo cual inhibe la acción de la acetilcolina e induce broncodilatación⁸⁶. El tiotropio, a diferencia del ipratropio, tiene una vida media mayor y su acción se mantiene durante más de 24 horas lo que permite administrarlo una vez al día⁸⁶. El tiotropio ha demostrado contar con un buen perfil de seguridad y tolerancia en pacientes con EPOC⁸⁷.

Inhibidores de la fosfodiesterasa (metilxantinas y roflumilast): La teofilina es un inhibidor no específico de la fosfodiesterasa, que incrementa el AMP-c intracelular, relajando así el músculo liso de la vía aérea. Tiene un discreto efecto broncodilatador. Existe un estrecho margen entre el nivel terapéutico y la toxicidad de la droga, lo que hace que su uso sea limitado (medicamento de cuarta línea). En la actualidad, se recomienda monitorear los niveles séricos de teofilina y utilizar rangos más bajos que los aceptados previamente (8 a 13 mg/dl), los cuales han mostrado efecto terapéutico con mayor perfil de seguridad^{1,2}.

El inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 4 roflumilast, no disponible en todos los países, puede mejorar la función pulmonar y reducir la frecuencia de las exacerbaciones en algunos pacientes con EPOC, especialmente cuando se suma a un broncodilatador de acción prolongada. Estudios clínicos recientes han demostrado pequeña mejoría en la función pulmonar en un amplio rango de pacientes. El beneficio mayor parece estar relacionado con la reducción de exacerbaciones y la mejoría de la función pulmonar en pacientes con EPOC grave ($VEF_1 < 50\%$) con antecedentes de exacerbaciones y síntomas de bronquitis crónica⁸⁸.

Monoterapia: ¿Con qué broncodilatador comenzar?

La monoterapia con un broncodilatador de preferencia de acción prolongada está indicada en aquellos pacientes sintomáticos que requieren tratamiento regular. No existe suficiente evidencia que soporte la preferencia de algún broncodilatador en particular (LABA o LAMA) como monoterapia broncodilatadora de inicio^{1,2} por lo que la selección inicial se basa fundamentalmente en la condición particular del paciente y la disponibilidad local de los fármacos.

Terapia Doble: Asociación de dos broncodilatadores de acción prolongada o de un LABA con Esteroides Inhalados

En pacientes con control limitado de los síntomas ó exacerbaciones frecuentes se recomienda el uso de terapia doble.

- a- **Asociación de dos Broncodilatadores de Acción Prolongada con diferente modo de acción (LABA + LAMA):** Se recomienda su uso en aquellos pacientes con disnea persistente a pesar del uso de un broncodilatador de acción prolongada en forma regular o disnea mMRC > 2. La asociación de un LABA con tiotropio consigue mayor efecto broncodilatador que el empleo individual de cada uno de estos fármacos⁸⁹.
- b- **Asociación de un LABA con Esteroides Inhalados (LABA + EI):** Se recomienda su uso en pacientes con enfermedad moderada que presentan exacerbaciones frecuentes (2 o más en el año anterior)^{2,90}. Actualmente existen dos presentaciones con combinación fija: budesonida/formoterol y fluticasona/salmeterol. Ambas combinaciones producen mayores beneficios sobre los síntomas, función pulmonar y calidad de vida en comparación con el uso de sus componentes de forma independiente^{91,92}.

Terapia Triple: Asociación de LABA, esteroides inhalados y tiotropio

Se recomienda su uso en aquellos pacientes en los que no se logra un control adecuado de la enfermedad con la terapia doble (enfermedad grave)^{1,2}. La combinación de budesonida/formoterol o fluticasona/salmeterol con tiotropio ha demostrado beneficios significativos sobre la función pulmonar, los síntomas respiratorios, calidad de vida y frecuencia de hospitalización. La reducción del riesgo de exacerbaciones graves solo se ha reportado con el uso de la terapia triple budesonida/formoterol y tiotropio⁹³⁻⁹⁶.

Otros tratamientos farmacológicos

No existen evidencias para recomendar el uso de estimulantes respiratorios, antibióticos profilácticos o antileucotrienos en la EPOC¹. El uso de agentes mucolíticos-antioxidantes como la carbocisteína podría causar alguna reducción de la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC⁹⁷. La administración de N-acetilcisteína puede disminuir la frecuencia de exacerbaciones sólo en pacientes que no reciben esteroides inhalados⁹⁸. Debido a los pocos estudios disponibles con este tipo de medicamentos su uso todavía no es una recomendación general.

Un grupo importante de pacientes con EPOC presentan exacerbaciones infecciosas frecuentes que empeoran el curso natural de la enfermedad, calidad de vida, función pulmonar, y aumentan la mortalidad. En estos casos la administración profiláctica de moxifloxacina en forma de pulsos (cada 8 semanas) parece disminuir la frecuencia de exacerbaciones⁹⁹.

Tratamiento no farmacológico

Oxigenoterapia

El tratamiento con oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) aumenta la sobrevida de los pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria^{1,2,100,101}. La Tabla 7 muestra las indicaciones de OCD en pacientes con EPOC. El objetivo es mantener una $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ o $\text{SaO}_2 > 90\%$. Los valores de gases arteriales son necesarios para establecer la indicación. El efecto de la OCD depende de la duración de su administración. Se recomienda usar al menos 15 horas al día.

Recomendaciones de oxigenoterapia continua domiciliaria a nivel del mar

Tabla 7

- $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ o $\text{SaO}_2 < 88\%$ con o sin hipercapnia.
- $\text{PaO}_2 55-60 \text{ mmHg}$ o $\text{SaO}_2 89\%$ asociado a: hipertensión pulmonar, y/o edema periférico sugestivo de insuficiencia cardíaca congestiva o policitemia ($\text{hematócrito} > 55\%$).

Debe evaluarse si hay indicación de oxigenoterapia en todo paciente con enfermedad grave.

El objetivo es incrementar PaO_2 al menos a 60 mmHg al nivel del mar en reposo, y/o $\text{SaO}_2 \geq 90\%$. Se recomienda un uso no menor de 15 hs al día.

La oximetría de pulso puede usarse para excluir hipoxemia y ajustar los flujos de O_2 .

El estándar clínico para iniciar tratamiento con O_2 debe ser la medición de la PaO_2 después de 30 minutos de respirar aire ambiente en condición estable y bajo tratamiento óptimo.

En ausencia de criterios de OCD, la oxigenoterapia durante el ejercicio está indicada si consigue mejoría clínica en pacientes con limitación física por disnea y durante el sueño si además de desaturaciones prolongadas existe poliglobulia o signos de insuficiencia cardiaca derecha.

Rehabilitación Pulmonar

La rehabilitación pulmonar es una intervención integral multidisciplinaria, basada en evidencia, para pacientes sintomáticos (principalmente disnea) a pesar de un tratamiento médico óptimo. La rehabilitación pulmonar está diseñada para reducir síntomas, optimizar el estado funcional, mejorar calidad de vida y reducir los costos sanitarios^{1,2,102}. Los componentes de un programa de rehabilitación son: entrenamiento físico, educación, apoyo psicológico y consejo nutricional. Los programas deben incluir entrenamiento de extremidades inferiores y superiores^{1,2}. Las guías sobre rehabilitación recomiendan programas con duración mínima de 8 a 12 semanas (al menos 24 sesiones en total). Esto permite mantener el efecto del entrenamiento hasta por 12 meses luego de haber finalizado el programa. Las sesiones de entrenamiento deben realizarse al menos 3 veces por semana con una duración promedio de 2 horas, idealmente a moderada o alta intensidad. Durante el entrenamiento los pacientes que requieren oxígeno deberán ser entrenados con oxígeno suplementario manteniendo la saturación por encima de 90%.

Tratamiento en etapas avanzadas de la enfermedad

A pesar de recibir tratamiento óptimo, incluyendo rehabilitación pulmonar, los pacientes en etapas avanzadas pueden experimentar importante limitación en las actividades diarias debido a la disnea. En este grupo de pacientes se deben considerar la cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP), el transplante pulmonar y la ventilación no invasiva domiciliaria.

Cirugía de reducción de volumen y transplante pulmonar

La CRVP se considera una alternativa después de haber usado la terapia farmacológica óptima y antes de ofrecer el transplante pulmonar. Este procedimiento quirúrgico consiste en la resección del 20 al 30% de cada pulmón con más lesiones enfisematosas y atrapamiento aéreo.

En algunos pacientes apropiadamente seleccionados para esta cirugía (enfisema heterogéneo de predominio en lóbulos superiores con VEF_1 y $DLCO > 20\%$), se ha descrito mejoría en la función pulmonar, tolerancia al esfuerzo y calidad de vida. En el subgrupo de pacientes con enfisema grave a predominio de los lóbulos superiores y baja tolerancia al esfuerzo luego de rehabilitación pulmonar también aumenta la sobrevida^{1,2,103,104}. Desafortunadamente son pocos los pacientes que se pueden beneficiar de esta cirugía bien sea porque no cumplen los criterios de selección para este procedimiento o porque no existen suficientes centros capacitados para realizar la misma¹⁰⁴.

El transplante pulmonar en pacientes seleccionados produce mejoría significativa en la función pulmonar, intercambio de gases, tolerancia al esfuerzo y calidad de vida. Existe controversia si mejora la sobrevida en la EPOC. Si se considera el transplante pulmonar como opción, deberán cumplirse las recomendaciones nacionales e internacionales (indicaciones y contraindicaciones) para dicho procedimiento^{1,2}.

Ventilación domiciliaria no invasiva

La ventilación domiciliaria en pacientes con EPOC estable puede aplicarse en forma no invasiva (VMNI). Por sus menores efectos secundarios y comodidad, en la actualidad se considera una buena elección la VMNI con presión positiva. Existen pocos ensayos clínicos disponibles en pacientes graves que sugieren un ligero beneficio sobre variables como la disnea, calidad de vida, pero sin impacto en la mortalidad, por lo que no puede recomendarse de manera generalizada^{1,2,105,106}.

Cuidados paliativos en las fases finales de la enfermedad

El paciente en estado avanzado de la enfermedad, con disnea marcada, importante limitación de las actividades diarias, obstrucción grave y/o uso de OCD, debe ser abordado junto con sus familiares por un grupo multidisciplinario de profesionales de la salud (médico, psicólogo, especialista en cuidados paliativos, entre otros) para planificar con suficiente antelación las acciones a seguir en el manejo de su enfermedad^{107,108}. Para ello, el paciente debe estar en situación clínica estable, tener buena capacidad cognitiva, disponer de información adecuada sobre el estado actual de su problema, dimensiones de la enfermedad, alternativas terapéuticas, posibles complicaciones y aspectos sociales.

Capítulo 4

Definición, diagnóstico y tratamiento de la exacerbación de la EPOC estable

CARMEN LISBOA Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile.

SANTIAGO GUZMÁN Hospital José Gregorio Hernández, Seguro Social, Caracas, Venezuela.

MARK COHEN Hospital Centro Médico, Guatemala.

MIGUEL BERGNA Hospital Dr. Antonio Cetrángolo, Vicente López, Buenos Aires, Argentina.

MARÍA MONTES DE OCA Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

- 30 Definición e impacto**
- 30 Prevención**
- 30 Etiología**
- 31 Diagnóstico diferencial**
- 31 Clasificación de la gravedad de la exacerbación**
- 32 Factores a considerar para decidir la hospitalización**
- 32 Exacerbación de la EPOC de manejo ambulatorio**
- 35 Exacerbación de la EPOC de manejo intrahospitalario**
- 37 Criterios de alta hospitalaria**



Para recordar

- La exacerbación de la EPOC es un evento agudo caracterizado por aumento en la disnea, tos y/o expectoración (volumen o purulencia).
- Las exacerbaciones empeoran el curso natural de la enfermedad.
- La principal causa de exacerbación es la infección respiratoria.

Definición e impacto

La exacerbación es un evento agudo en el curso natural de la EPOC caracterizado por aumento en la disnea, tos y/o expectoración (volumen o purulencia) basal del paciente más allá de la variabilidad diaria y suficiente para requerir modificación del tratamiento regular^{109,110}.

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^{54,111-113}.

Prevención

La cesación tabáquica, ejercicio físico y rehabilitación, son medidas de eficacia demostrada en la prevención de exacerbaciones¹¹⁴. Igualmente, el adecuado tratamiento de la EPOC estable reduce el riesgo de exacerbaciones. Los fármacos con demostrada efectividad son los broncodilatadores de acción prolongada (tiotropio, formoterol, y salmeterol) y la terapia combinada (budesonida/formoterol, y fluticasona/salmeterol)^{77,91,115,116}. También las inmunizaciones (influenza y neumococo)^{64,117} y la cirugía de reducción de volumen pulmonar, en casos seleccionados, han demostrado disminuir las exacerbaciones¹¹⁴. Los programas de auto-cuidado reducen el riesgo de hospitalización en EPOC^{118,119}.

Etiología

La principal causa de exacerbación es la infección respiratoria (Tabla 8)^{120,121}. La mala adherencia al tratamiento y los factores ambientales como la exposición a dióxido de azufre, ozono, y otras partículas, así como las bajas temperaturas son responsables del resto^{122,123}. En algunos casos no es posible identificar la causa de la E-EPOC¹²⁰.



Diagnóstico Diferencial

- **Enfermedades pulmonares:** Neumonía, derrame pleural, neumotórax, tromboembolismo pulmonar, obstrucción de la vía aérea alta, aspiración recurrente.
- **Enfermedades no pulmonares:** Arritmias cardiacas, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, trastornos de ansiedad o pánico.
- **Otros:** Drogas tales como β bloqueantes no selectivos o sedantes.

Clasificación de la Gravedad de la Exacerbación

- No existe un criterio absoluto para clasificar la gravedad de la E-EPOC.
- Una forma práctica de clasificación es el nivel de atención requerida para su manejo: ambulatorio, hospitalizado en sala general o en cuidados intensivos (UCI).
- Existen criterios de hospitalización e ingreso a UCI en la E-EPOC.

Para recordar



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)^{109,124}.

Factores a considerar para decidir la hospitalización

La Tabla 9 muestra las variables a evaluar en la anamnesis y el examen físico, para decidir dónde se recomienda manejar el paciente con E-EPOC. No todas estas variables deben estar presentes y la decisión debe ser individualizada. La ausencia de estos criterios define el manejo ambulatorio de la E-EPOC.

Tabla 9

Criterios de hospitalización en la E-EPOC

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 ($\text{SaO}_2 < 90\%$)
Hipercapnia con acidosis respiratoria*

*Ante la presencia de alguna de estas variables considerar ingreso a UCI.

Exacerbación de la EPOC de manejo ambulatorio



Para recordar

- En todas las E-EPOC aumentar la frecuencia de broncodilatadores de acción corta (salbutamol, ipratropio o combinación) en aerosol o nebulización.
- En presencia de aumento del volumen y purulencia del esputo usar antibióticos.
- Ante el empeoramiento de la disnea agregar prednisona vía oral (30-40 mg/día por 7-14 días) o su equivalente.
- La consulta y tratamiento precoz con antibióticos y esteroides sistémicos acortan el periodo de recuperación de la E-EPOC.

Condiciones generales en los pacientes con E-EPOC de manejo ambulatorio

- La intensidad de los síntomas no pone en peligro la vida del paciente.
- No tiene enfermedad concomitante o si la tiene está bien controlada.
- No ha tenido hospitalizaciones por EPOC en los seis meses anteriores.
- Tiene apoyo domiciliario adecuado.
- Tolera bien la vía oral.

Tratamiento ambulatorio de la exacerbación de la EPOC

- Se recomienda aumentar la frecuencia de la terapia broncodilatadora con broncodilatadores de acción corta (salbutamol, ipratropio o combinación de ambos) vía aerosol presurizado idealmente o nebulizados. No existe evidencia de que este último sistema sea mejor¹²⁵. La Tabla 10 muestra las dosis recomendadas de los broncodilatadores de acción corta para el tratamiento de la E-EPOC.

Broncodilatadores para el tratamiento de la E-EPOC

Tabla 10

Terapia broncodilatadora	Inhalador de dosis medida (aerosol)	Nebulización (en 3 ml de suero fisiológico)
Salbutamol	Inicio: 200 - 400 µg c/ 30 min. hasta por 3 veces Mantenimiento: 200 - 400 µg c/ 4-6 hs	Inicio: 2.5 - 5 mg c/ 30 min. hasta por 3 veces Mantenimiento: 2.5 - 5 mg c/ 4-6 hs
Ipratropio	40 - 80 µg c/ 6-8 hs	0.25 - 0.5 mg c/ 6-8 hs
Fenoterol + Ipratropio	100 - 200 + 40 - 80 µg c/ 4-6 hs	0.5 + 0.25 mg c/ 4-6 hs
Salbutamol + Ipratropio	200 - 400 + 40 - 80 µg c/ 4-6 hs	5 + 0.25 mg c/ 4-6 hs

- Cuando la expectoración es purulenta se recomienda usar antibióticos que cubran los agentes etiológicos más frecuentes de acuerdo a los patrones de resistencia locales (Figura 6)^{121,126-128}. No se recomienda hacer estudio bacteriológico rutinariamente. La Tabla 11 muestra los factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

Figura 6

Antibióticos recomendados en el tratamiento de la E-EPOC.

Selección del antibiótico en la E-EPOC

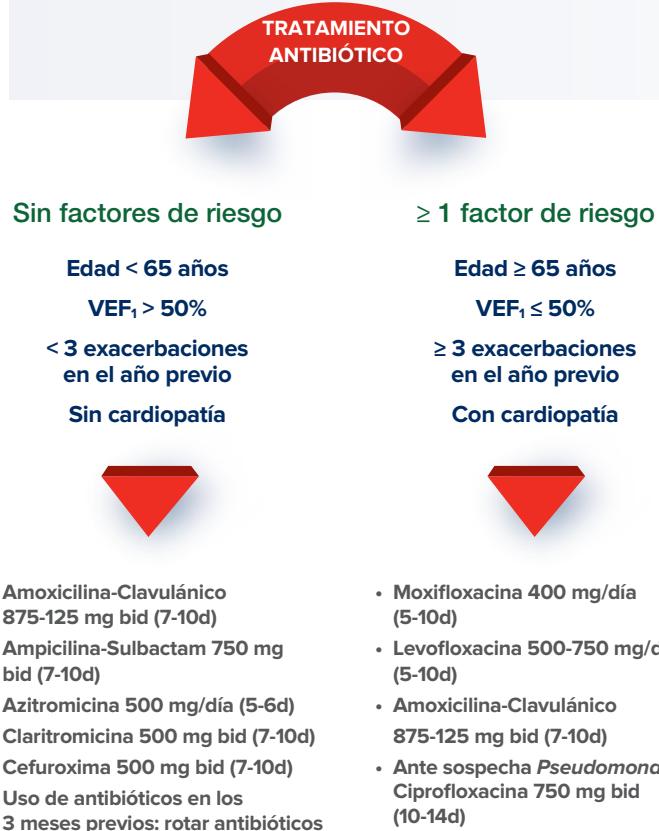


Tabla 11

Factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*

- Deterioro de la función pulmonar
- (VEF₁ < 30% de lo esperado)
- Bronquiectasias
- Aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en agudización previa
- Colonización bronquial por *Pseudomonas aeruginosa*
- Tratamiento antibiótico en los tres meses previos

- Los glucocorticoides sistémicos son beneficiosos en las exacerbaciones pues 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. Se recomienda el uso de prednisona vía oral 30-40 mg/día por 7 a 14 días o metilprednisona a dosis equivalentes¹²⁹⁻¹³¹. La administración por periodos más largos no agrega beneficios adicionales¹³².
- La consulta y tratamiento precoz con antibióticos y esteroides sistémicos reduce el tiempo de recuperación de los síntomas, las admisiones hospitalarias y visitas de urgencia¹³³.

Tiempo de recuperación y seguimiento

La recuperación de los síntomas y la función pulmonar después de una E-EPOC es lenta y puede ser superior a un mes en algunos pacientes^{134,135}. Durante la E-EPOC es importante instruir al paciente para que consulte nuevamente si no presenta mejoría en las primeras 72 horas. Se recomienda una consulta control dentro de los siguientes 15 días.

Exacerbación de la EPOC de Manejo Intrahospitalario

- Se suspende el tratamiento regular del paciente y se inicia tratamiento con broncodilatadores de acción corta (salbutamol, ipratropio o combinación) en aerosol o nebulización.
- Iniciar antibióticos intravenosos, considerando los patrones de resistencia locales.
- Iniciar esteroides sistémicos (prednisona vía oral 30-40 mg/día por 7-14 días o su equivalente).
- Oxigenoterapia, cuando el paciente presenta SaO₂ < 90% o PaO₂ < 60 mmHg.
- Iniciar 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 invasiva.

Para recordar



Evaluación del paciente con E-EPOC y criterios de hospitalización

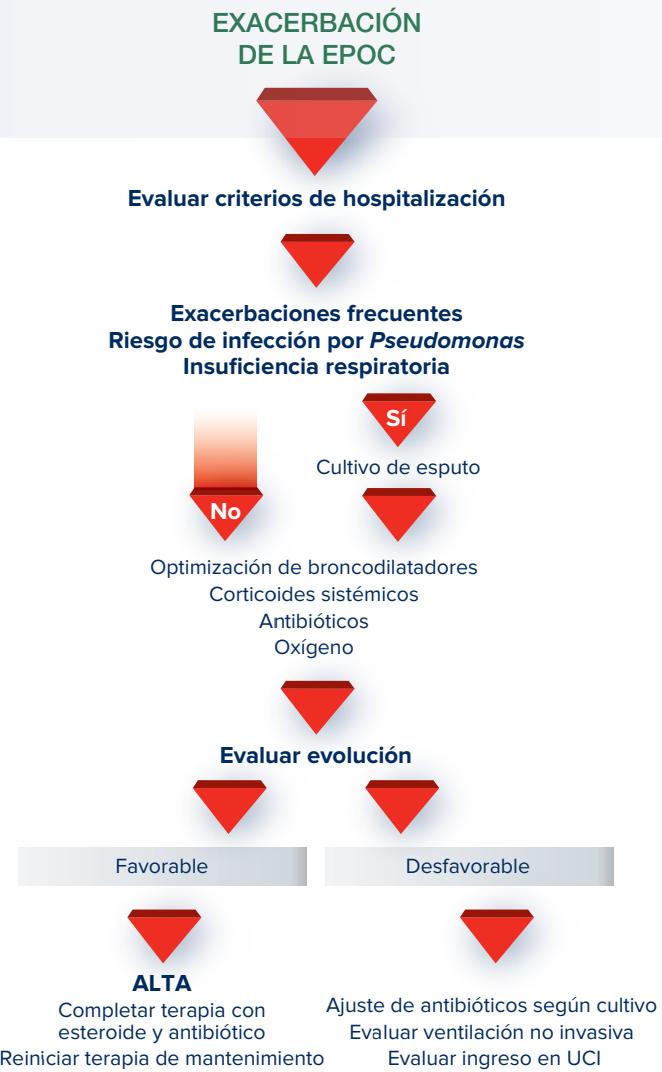
- **Historia Clínica completa.** Se debe realizar un interrogatorio exhaustivo y examen físico completo para descartar los diagnósticos diferenciales y determinar si se interna en sala general o en la UCI (Figura 7).
- **Gasometría Arterial.** Se debe efectuar respirando aire ambiente; es útil en el diagnóstico y evaluación de la insuficiencia respiratoria y para determinar la necesidad de soporte ventilatorio.
- **Radiología de Tórax.** Es útil para el diagnóstico diferencial con otras condiciones tales como neumotórax, neumonía, edema de pulmón, tromboembolismo pulmonar y derrame pleural.
- **Electrocardiograma.** Es importante para la evaluación de arritmias y cardiopatía isquémica aguda.
- **Cultivo de espuma.** Está indicado en pacientes graves con riesgo de infección por Pseudomonas (Tabla 11)¹³⁶.
- **Test de Función pulmonar.** No se recomienda realizar este tipo de estudios durante la E-EPOC.
- **Evaluación de enfermedades concomitantes.** Es importante evaluar en especial las comorbilidades cardiovasculares y diabetes mellitus.

Tratamiento hospitalario de la exacerbación de la EPOC

La figura 7 muestra las recomendaciones para el manejo intrahospitalario de los pacientes con la E-EPOC.

Figura 7

Esquema del manejo hospitalario de la E-EPOC.



- Optimizar tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria de acuerdo a las recomendaciones descritas en la Tabla 10. Se suspende el tratamiento regular del paciente y se reinicia una vez que se consiga la estabilidad clínica que permita el uso apropiado de los inhaladores.
- Iniciar antibióticos intravenosos, considerando los patrones de resistencia locales. La selección inicial de antibiótico se describe en la Figura 6.
- Iniciar glucocorticoides intravenosos u orales: No hay un consenso sobre la dosis óptima de esteroides sistémicos, por lo que la dosis debe ser individualizada para cada situación clínica. Como guía general se recomienda el uso de prednisona a la dosis diaria de 30-40 mg por vía oral durante 7 a 14 días¹²⁹⁻¹³¹. En caso que el paciente no tolere medicamentos orales, se recomienda usar la vía endovenosa (hidrocortisona 25 a 50 mg cada 6 horas o metilprednisolona 10 a 20 mg cada 8 horas) y hacer el cambio a prednisona oral lo antes posible.

- Iniciar oxigenoterapia, cuando el paciente presenta $\text{SaO}_2 < 90\%$ o $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ (ver texto de oxigenoterapia).
- Las indicaciones de ventilación mecánica no invasiva e invasiva se describen más adelante.

Oxigenoterapia

- La administración de oxígeno está fundamentalmente dirigida a corregir la hipoxemia.
- Titular oxígeno vía cánula bi-nasal (iniciar con 2 litros por minuto) o máscara de Venturi (FiO_2 de 0.24-0.28) para mantener una $\text{SaO}_2 > 90\%$ o $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ sin provocar acidosis respiratoria ($\text{pH} < 7.30$), evaluada con gasometría a los 30 minutos de iniciada la terapia.
- Usar aire comprimido y no oxígeno al realizar las nebulizaciones para evitar el desarrollo de hipercapnia y acidosis respiratoria.
- En aquellos pacientes que persisten con hipoxemia, se debe considerar la administración de FiO_2 más altas y/o iniciar soporte ventilatorio.

Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI)

- Está indicada en aquellos pacientes con falla respiratoria hipercápnica que no responden a terapia convencional. Estos pacientes se deben colocar en ventilación mecánica no invasiva (VMNI) como medida de primera línea.
- Es importante monitorizar la frecuencia respiratoria, PCO_2 , pH y Glasgow a la hora y 2 horas después de iniciar la VMNI. Si el paciente no presenta mejoría, proceder a intubar y conectar a ventilación mecánica invasiva.

La VMNI es un método para proveer asistencia respiratoria sin necesidad de intubación endotraqueal. Se recomienda como primera elección en las E-EPOC con insuficiencia respiratoria hipercápnica y se utiliza en centros donde existe esta modalidad ventilatoria con un equipo profesional experimentado. Los criterios de inclusión y sus contraindicaciones relativas se describen en la Tabla 12.

Selección de pacientes para VMNI

Tabla 12

Criterios de Inclusión	Contraindicaciones
Disnea moderada a severa	Paro cardíaco
Taquipnea (FR > 30)	Cardiopatía isquémica o arritmia cardíaca inestables
Paciente capaz de mantener vía aérea permeable	Apnea
pH > 7.25 y < 7.35; $\text{PaCO}_2 > 50$	Inestabilidad hemodinámica (PAS < 90mm Hg)
$\text{PaO}_2 < 60$ o $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$	Obstrucción de vía aérea alta
Sin neumotórax en Rx tórax	Trauma o quemadura facial
Glasgow > 11	Hemorragia digestiva superior
APACHE II < 29	Alteración de la conciencia moderada a severa
	Paciente rehusa

Los estudios de VMNI en las E-EPOC han demostrado disminución del trabajo respiratorio, acidosis respiratoria, mortalidad, necesidad de intubación, tiempo de hospitalización y complicaciones¹³⁷⁻¹⁴⁴. Su uso es más costo efectivo que el manejo estándar y en lugares donde existe un equipo profesional experimentado se puede llevar a cabo fuera de la UCI.

Ventilación Mecánica Invasiva

Los pacientes con exacerbaciones graves o que no responden a la VMNI deben ser intubados e iniciar ventilación mecánica invasiva. Los criterios de intubación y ventilación mecánica invasiva se muestran en la Tabla 13. La decisión de proceder a la intubación y ventilación mecánica debe ser compartida entre el médico, el paciente y sus familiares, teniendo en cuenta los deseos del paciente de ser intubado.

Tabla 13

Criterios de intubación y ventilación invasiva

- Paro respiratorio
- Signos progresivos de fatiga respiratoria
- Coma o empeoramiento del estado de conciencia
- Inestabilidad hemodinámica
- Deterioro del intercambio gaseoso a pesar de manejo médico máximo
- Fallo terapéutico o no tolerancia de la VMNI

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 y/o hipercapnia sin alteración del pH^{145,146}.

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 readmisiones¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

Referencias



Referencias

1. Pece-Barba G, Barbera JA, Agusti A, Casanova C, 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):271-281.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, 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):532-555.
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6):932-946.
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064):1498-1504.
5. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; 160(11):1683-1689.
6. Peña VS, Miravitles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, et al. Geographic Variations in Prevalence and Underdiagnosis of COPD. *Chest* 2000; 118(4):981-989.
7. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China: A Large, Population-based Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(8):753-760.
8. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589):741-750.
9. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28(3):523-532.
10. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñoz A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366(9500):1875-1881.
11. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, et al. Prevalence of COPD in Five Colombian Cities Situated at Low, Medium, and High Altitude (PREPOCOL Study). *Chest* 2008; 133(2):343-349.
12. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* 2008; 63(12):1046-1051.
13. Tálamo C, Montes de Oca M, Albert R, Pérez-Padilla R, et al. Diagnostic Labeling of COPD in Five Latin American Cities. *Chest* 2007; 131(1):60-67.
14. Zhou Y, Wang C, Yao W, Chen P, et al. COPD in Chinese nonsmokers. *Eur Respir J* 2009; 33(3):509-518.
15. Eisner MD, Anthonisen N, Coults D, Kuenzli N, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5):693-718.
16. COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology* 2003; 8(2):192-198.
17. Menezes AM, Lopez MV, Hallal PC, Muñoz A, et al. Prevalence of smoking and incidence of initiation in the Latin American adult population: the PLATINO study. *BMC Public Health* 2009; 9:151.
18. Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996; 109(1):115-119.
19. Perez-Padilla R, Regalado J, Vedral S, Pare P, et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3 Pt 1):701-706.
20. Chapman RS, He X, Blair AE, Lan Q. Improvement in household stoves and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 331(7524):1050.
21. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; 30(6):1180-1185.
22. Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997; 52(9):820-827.
23. Rennard SI, Vestbo J. Natural Histories of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(9):878-883.
24. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Employment by Industry and Occupation in the US Population: A Study of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology* 2002; 156(8):738-746.
25. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478):2225-2236.
26. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, et al. Siblings of Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Have a Significant Risk of Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(8):1419-1424.
27. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muñoz A, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010; 36(5):1034-1041.
28. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(26):2645-2653.
29. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360(23):2445-2454.
30. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33(5):1165-1185.
31. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2007; 28(3):479-513, v.
32. Scanlon PD, Connell JE, Waller LA, Altose MD, et al. Smoking Cessation and Lung Function in Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease . The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2):381-390.
33. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, O'Shaughnessy T, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2007; 30(3):467-471.
34. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008; 32(4):844-853.
35. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, et al. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited: An Analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(1):3-10.
36. Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, Agusti AGN, et al. Airway Wall Thickening and Emphysema Show Independent Familial Aggregation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(5):500-505.
37. Garcia-Aymerich J, Agusti A, Barbera JA, Belda J, et al. [Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(3):129-138.
38. Sverzellati N, Calabro E, Randi G, La Vecchia C, et al. Sex differences in emphysema phenotypes in smokers without airflow obstruction. *Eur Respir J* 2009; 33(6):1320-1328.
39. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, et al. The Effects of a Smoking Cessation Intervention on 14.5-Year Mortality: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med* 2005; 142(4):233-239.
40. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104(1):254-258.



Referencias

41. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7):581-586.
42. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6 Pt 1):1791-1797.
43. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(1):79-83.
44. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C, Halbert RJ, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(1):29-35.
45. Casas A, Vilaro J, Rabinovich R, Mayer A, et al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest* 2005; 128(1):55-61.
46. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, Vestbo J, et al. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2010; 104(6):849-857.
47. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 20(3):564-569.
48. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest* 2007; 132(6):1778-1785.
49. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, et al. The 6 minute walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J* 2010.
50. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008; 134(4):746-752.
51. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(1):28-33.
52. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10):1005-1012.
53. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121(5):1434-1440.
54. Soler-Cataluña JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP, Salcedo E, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(11):925-931.
55. Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, Escarrabill J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(6):1002-1007.
56. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28(6):1245-1257.
57. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., 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):959-967.
58. Kessler R, Faller M, Fougaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive Factors of Hospitalization for Acute Exacerbation in a Series of 64 Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):158-164.
59. Gallefoss F. The effects of patient education in COPD in a 1-year follow-up randomised, controlled trial. *Patient Educ Couns* 2004; 52(3):259-266.
60. Bodner ME, Dean E. Advice as a smoking cessation strategy: a systematic review and implications for physical therapists. *Physiother Theory Pract* 2009; 25(5-6):369-407.
61. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006; 166(15):1561-1568.
62. Van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD002999.
63. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT, Schilemann A, et al. Improved Biomass Stove Intervention in Rural Mexico: Impact on the Respiratory Health of Women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(7):649-656.
64. 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.
65. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008; 26(33):4284-4289.
66. Montes de Oca M, Talamo C, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med* 2008; 102(5):642-650.
67. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000998.
68. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; 61(9):772-778.
69. Barnes PJ. Bronchodilators: Basic pharmacology. *Chronic Obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall, 1995: 391-397.
70. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest* 1994; 105(5):1411-1419.
71. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115(4):957-965.
72. O'Donnell DE, Flage T, Gerken F, Hamilton A, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(6):832-840.
73. Aalbers R, Ayres J, Backer V, Decramer M, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002; 19(5):936-943.
74. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Kesten S. Improvement in Exercise Tolerance With the Combination of Tiotropium and Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD*. *Chest* 2005; 127(3):809-817.
75. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4):1283-1289.
76. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, et al. Prevention of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Tiotropium, a Once-Daily Inhaled Anticholinergic Bronchodilator. *Ann Intern Med* 2005; 143(5):317-326.
77. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1543-1554.
78. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje T, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19(2):209-216.



Referencias

79. Oostenbrink JB, Rutten-van Marken MPMH, Al MJ, van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23(2):241-249.
80. Cazzola M, Santangelo G, Piccolo A, Salzillo A, et al. Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol* 1994; 7(2):103-107.
81. Cote C, Pearle JL, Sharafkhaneh A, Spangenthal S. Faster onset of action of formoterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22(1):44-49.
82. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res* 2010; 11:135.
83. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, et al. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011 37:273-279
84. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta₂-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65(6):473-479.
85. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Maher DA, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(2):155-162.
86. Maesen FP, Smeets JJ, Sledsens TJ, Wald FD, Cornelissen PJ. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Dutch Study Group. *Eur Respir J* 1995; 8(9):1506-1513.
87. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. The cardiovascular risk of tiotropium: is it real? *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(5):783-792.
88. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691):685-694.
89. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(2):214-222.
90. Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009; 69(5):549-565.
91. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(1):74-81.
92. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9356):449-456.
93. Welte T, Miravitles M, Hernandez P, Eriksson G, et al. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(8):741-750.
94. Cazzola M, Ando F, Santus P, Ruggeri P, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20(5):556-561.
95. Perng DW, Wu CC, Su KC, Lee YC, et al. Additive benefits of tiotropium in COPD patients treated with long-acting beta agonists and corticosteroids. *Respirology* 2006; 11(5):598-602.
96. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63(7):592-598.
97. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371(9629):2013-2018.
98. Decramer M, Rutten-van MM, Dekhuijzen PN, Troosters T, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9470):1552-1560.
99. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravitles M, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11:10.
100. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1(8222):681-686.
101. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; 93(3):391-398.
102. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(12):1390-1413.
103. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21):2059-2073.
104. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345(15):1075-1083.
105. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Casanova C, et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003; 124(1):337-343.
106. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; 30(2):293-306.
107. Lynn J, Goldstein NE. Advance care planning for fatal chronic illness: avoiding commonplace errors and unwarranted suffering. *Ann Intern Med* 2003; 138(10):812-818.
108. Curtis JR. Palliative and end-of-life care for patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(3):796-803.
109. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29(6):1224-1238.
110. Rodriguez-Roisin R. Toward a Consensus Definition for COPD Exacerbations. *Chest* 2000; 117(90052):398S-401.
111. Seemungal T, Donaldson G, Paul E, Bestall J, et al. Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5):1418-1422.
112. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhownik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57(10):847-852.
113. Miravitles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121(5):1449-1455.
114. Miravitles M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clinical Pulmonary Medicine* 2002; 9(4):191-197.
115. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter RG, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med* 2009; 7:2.
116. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8):775-789.
117. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61(3):189-195.



Referencias

118. Casas A, Troosters T, Garcia-Aymerich J, Roca J, et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 28(1):123-130.
119. Bourbeau J, Nault D. Self-management strategies in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2007; 28(3):617-628.
120. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, et al. Infections and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severe Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(10):1114-1121.
121. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359(22):2355-2365.
122. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, 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):1064-1071.
123. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13(4):844-849.
124. 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.
125. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator Delivery in Acute Airflow Obstruction: A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157(15):1736-1744.
126. Sin DD, Tu JV. Outpatient antibiotic therapy and short term mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2000; 7(6):466-471.
127. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273(12):957-960.
128. Soler N, Agusti C, Angrill J, Puig De la BJ, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62(1):29-35.
129. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348(26):2618-2625.
130. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002; 162(22):2527-2536.
131. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2008; 133(3):756-766.
132. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, 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):1941-1947.
133. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik AN, 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):1608-1613.
134. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(3):420-428.
135. Wilkinson TMA, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TAR, Wedzicha JA. Early Therapy Improves Outcomes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(12):1298-1303.
136. Perez-Trallero E, Garcia-de-la-Fuente C, Garcia-Rey C, Baquero F, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(5):1965-1972.
137. Keenan SP, Mehta S. Noninvasive ventilation for patients presenting with acute respiratory failure: the randomized controlled trials. *Respir Care* 2009; 54(1):116-126.
138. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341(8860):1555-1557.
139. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333(13):817-822.
140. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(6):1799-1806.
141. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of non-invasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998; 114(6):1636-1642.
142. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9219):1931-1935.
143. Dikensoy O, Ikidag B, Filiz A, Bayram N. Comparison of non-invasive ventilation and standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled study at a tertiary health centre in SE Turkey. *Int J Clin Pract* 2002; 56(2):85-88.
144. Ambrosino N, Vagheggi G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? *Eur Respir J* 2008; 31(4):874-886.
145. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, et al. Randomised controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55(11):907-912.
146. Postma DS. When can an exacerbation of COPD be treated at home? *Lancet* 1998; 351(9119):1827-1828.
147. Sala E, Alegre L, Carrera M, Ibars M, et al. Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalized because of an exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2001; 17(6):1138-1142.
148. Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003; 21(1):58-67.
149. 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):120-125.

