

# La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y el internista.

## 1ª parte: una enfermedad sistémica.

Beatriz Seoane González, Álvaro Mena de Cea, Fernando de la Iglesia Martínez

Unidad de Corta Estancia Médica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

### Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) afecta en España al 9% de la población entre 40 a 69 años<sup>1</sup>, y su prevalencia es progresivamente mayor en los que superan los 70 años. Una gran parte de estos pacientes presentan una significativa comorbilidad, como arterioesclerosis coronaria, cerebral y periférica, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, insuficiencia cardiaca, etc, lo que por un lado condiciona su manejo y pronóstico, y por otro, hace a los internistas especialmente capacitados para proporcionar los cuidados adecuados a esta población, sobre todo en fases de agudización que impliquen ingreso hospitalario.

Las consecuencias y el coste que supone esta enfermedad se deducen de los siguientes datos:

- De las 6 principales causas de muerte en Estados Unidos sólo la EPOC ha aumentado sostenidamente desde 1970 (Fig1)<sup>2</sup>. Según la OMS, se convertirá en la tercera causa mundial de defunción y la quinta de invalidez prematura en el año 2020<sup>3</sup>.
- La media del gasto económico directo por paciente en España es de unos 2000 euros al año. La Unión Europea estima que los costes directos de las enfermedades respiratorias suponen el 6% del total del gasto sanitario europeo, siendo responsable la EPOC del 56% del mismo<sup>3</sup>.
- Al menos una de cada diez consultas al Médico de Atención Primaria encuentran su causa en la EPOC, así como un 35% de las consultas al Neumólogo y entre en 9 y 13% de todas las causas de hospitalización<sup>4</sup>.
- El estudio IBERCOP realizado en España confirmó que un 78% de los pacientes desconocían que padecían la enfermedad y que sólo un 39% recibían tratamiento correcto<sup>1</sup>

En los últimos años asistimos a un cambio conceptual muy importante, ha emergido el reconocimiento de que la EPOC es una enfermedad que va más allá de su síntomas respiratorios; es una entidad caracterizada no sólo por inflamación local pulmonar y cambios estructurales a dicho nivel, sino también por inflamación sistémica que puede afectar negativamente a órganos extrapulmonares como vasos sanguíneos, corazón, músculo esquelético, etc<sup>5</sup>.

### Definición y clasificación

La revisión más reciente de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) define a la EPOC como “una enfermedad prevenible y tratable con algunos efectos extrapulmonares significativos que pueden contribuir a la severidad en pacientes individuales. Su componente pulmonar se caracteriza por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible. Dicha limitación es generalmente progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o gases nocivos”<sup>3</sup>. A continuación señalan que el principal factor de riesgo para desarrollar EPOC en todo el mundo es fumar cigarrillos, aunque en algunos países la polución aérea resultante de quemar madera u otro combustible biomasa se ha identificado como factor de riesgo.

Esta definición cambia el paradigma de las más antiguas en dos aspectos muy importantes. El primero es adoptar una actitud positiva frente a la enfermedad. Es una *enfermedad prevenible y tratable*. Existe evidencia de medidas que aumentan la supervivencia de los pacientes como el abandono del hábito tabáquico o la oxigenoterapia crónica en pacientes hipoxémicos, y otras medidas, como el uso de algunos fármacos, que disminuyen el riesgo relativo de fallecer. En segundo lugar resalta la frecuente expresión de *manifestaciones sistémicas en la EPOC*, ya que el reconocimiento de ellas y la comprensión de las mismas tienen indudables implicaciones en el cuidado de estos pacientes.

El diagnóstico se debe considerar en pacientes con síntomas como tos, disnea y expectoración, y antecedente de exposición a factores de riesgo, como tabaquismo de  $\geq 20$  paquetes-año. Se debe confirmar mediante la realización de una espirometría que demuestre limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible, con índice FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%.

La GOLD ha propuesto una clasificación de la gravedad de la EPOC en cuatro estadios en función de los valores de la espirometría post-broncodilatación, que debe considerarse como instrumento educativo y de orientación general para el tratamiento de la enfermedad<sup>3</sup>:

Estadio	FEV1%	Síntomas crónicos
I. Leve	≥ 80	+ / -
II. Moderado	50 - 79	+
III. Severo	30 - 49	++
IV. Muy severo	< 30 ó < 50 + IRC*	+++

\* IRC: Insuficiencia Respiratoria Crónica: PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg +/- PaCO<sub>2</sub> > 50  
 EPOC: FEV<sub>1</sub> / FVC < 70.

## Etiopatogenia y fisiopatología

La inhalación de partículas nocivas y gases, especialmente el humo de tabaco, causan inflamación en el pulmón, inducen destrucción tisular, afectan los mecanismos de defensa que sirven para limitar dicha destrucción e interrumpe los mecanismos reparadores capaces de restaurar las estructuras titulares<sup>6</sup>.

La inflamación de la EPOC se caracteriza por el aumento de los neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, especialmente los CD8<sup>+</sup>, a diferencia del aumento de eosinófilos, linfocitos CD4<sup>+</sup> y mastocitos que ocurre en el asma (Figura 2)<sup>7</sup>. En la patogénesis de la EPOC influye la inflamación, el desbalance entre proteinasas/antiproteinazas y el stress oxidativo<sup>8</sup>. Todo ello provoca cambios anatómicos: hipersecreción de moco, disfunción ciliar, estrechamiento y fibrosis de la vía aérea, destrucción del parénquima (enfisema), y cambios vasculares.

Estos cambios conducen a la característica limitación al flujo aéreo, así como a la hiperinsuflación pulmonar, anomalías

en el intercambio gaseoso, hipertensión pulmonar y efectos sistémicos como datos de inflamación sistémica y disfunción músculo-esquelética<sup>9</sup>. Este círculo vicioso condiciona una disminución de la tolerancia al ejercicio, lo que favorece un menor grado de actividad física y condiciona un progresivo deterioro de la forma física que limita la capacidad de ejercicio del paciente y disminuye su estado de salud.

En la sangre de los pacientes con EPOC estable se objetiva un incremento de los leucocitos, proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y citoquinas inflamatorias<sup>5,10</sup>, lo que demuestra un estado de inflamación sistémica persistente de bajo grado en estos pacientes. Durante las exacerbaciones se han demostrado niveles más elevados de interleukina-6, así como de PCR, fibrinógeno y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) que disminuyen de nuevo durante la recuperación<sup>5,10</sup>.

Se postulan varios mecanismos posibles para explicar el origen de esta inflamación sistémica:

- que se origine en el parénquima pulmonar inflamado, por “desbordamiento” de moléculas pro-inflamatorias desde el pulmón y/o activación de células inflamatorias (neutrófilos, monocitos, linfocitos) durante su paso por la circulación pulmonar;
- es igualmente posible que otros órganos (músculo esquelético, hígado, médula ósea) puedan contribuir a la producción de citoquinas proinflamatorias;
- el humo del cigarrillo tiene por sí mismo potencial para producir inflamación sistémica como lo demuestra la ocurrencia de enfermedad coronaria (también una enfermedad inflamatoria) en fumadores, independientemente de la presencia o ausencia de EPOC<sup>10</sup>.

Independientemente de su origen esta inflamación sistémica junto con otros factores como el sedentarismo, la hipoxia tisular, el envejecimiento, la malnutrición y los efectos secundarios de los fármacos conducen a los efectos sistémicos de la EPOC: pérdida de peso, disfunción músculo esquelética, enfermedades cardiovasculares, diabetes o intolerancia a la glucosa, depresión, etc<sup>10,11</sup>

## Efectos sistémicos de la EPOC

### Pérdida de peso y anomalías nutricionales

La pérdida de peso no explicada ocurre en un 50% de los pacientes con EPOC severo y en el 10–15% de los que tienen enfermedad leve o moderada, debiéndose fundamentalmente a la pérdida de masa muscular<sup>5,11</sup>. Fisiopatológicamente se considera que el metabolismo basal elevado que presentan estos pacientes no compensado por un incremento en la ingesta juega un importante papel<sup>15</sup>. Además esta pérdida de peso conlleva un peor pronóstico independiente de otros factores como la FEV<sub>1</sub> ó la PaO<sub>2</sub>, si bien este peor pronóstico es reversible si el paciente gana peso<sup>12</sup>.

### Disfunción del músculo esquelético

Muchos pacientes con EPOC presentan disfunción de los músculos esqueléticos y ello contribuye significativamente a

Figura 1: principales causas de muerte en Estados Unidos reproducida con permiso de "Jemal et al. Trends in the leading causes of death in the United States 11970-2002. JAMA 2005; 294: 1255-9"

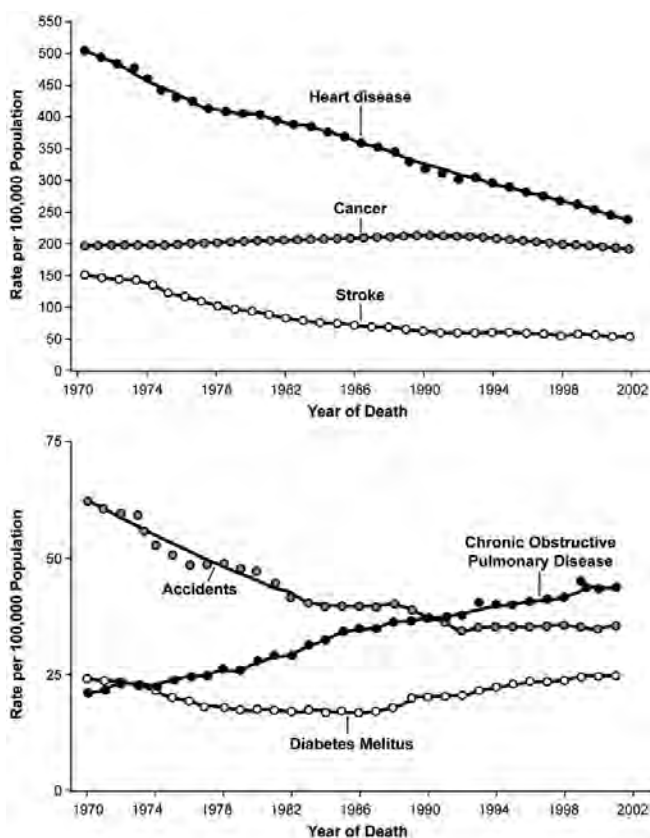


Figura 2: células inflamatorias implicadas en la EPOC

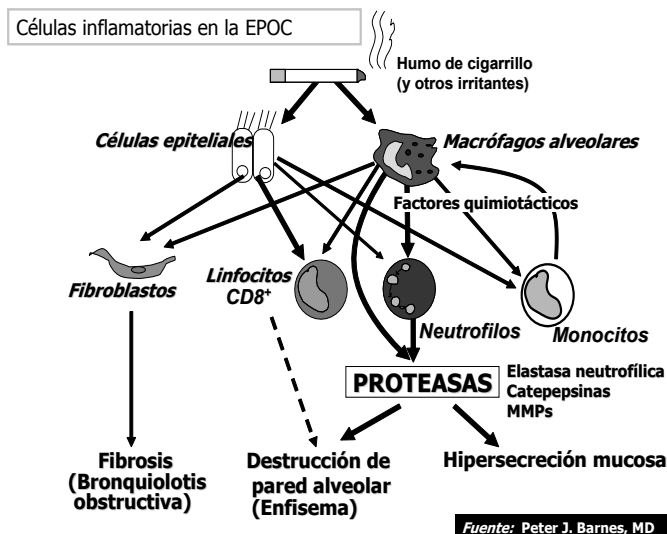
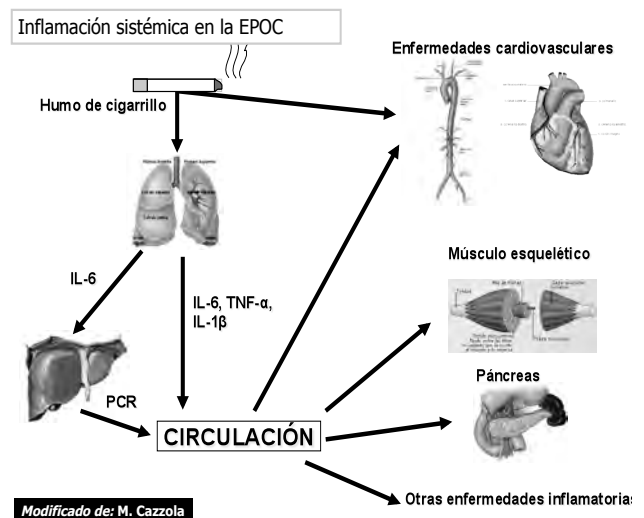


Figura 3: EPOC e inflamación sistémica



Figuras 2 y 3 reproducidas con permiso de "Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. www.golcopd.com"

limitar su capacidad de ejercicio, reduce su calidad de vida, aumentan la utilización de los recursos sanitarios y se discute si disminuye su supervivencia<sup>5,10,13</sup>. Esta disfunción se caracteriza por dos fenómenos relacionados: una pérdida neta de masa muscular y una disfunción o malfuncionamiento de los restantes músculos<sup>13</sup>. Se postulan varios mecanismos interdependientes como el sedentarismo, la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y la hipoxia tisular.

### Enfermedades cardiovasculares

Existe una fuerte evidencia epidemiológica que concluye que la reducción del FEV<sub>1</sub>, independientemente de fumar cigarrillos, de los niveles de colesterol y de la presencia o no de hipertensión arterial, es un marcador de morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>14</sup>. Además, la insuficiencia cardiaca, posiblemente en relación con aterosclerosis coronaria, se encuentra en un 20% de los pacientes<sup>15</sup>.

Además de compartir el tabaquismo como importante factor de riesgo, actualmente se cree que la llave del mecanismo patogénico de la aterosclerosis es tanto la disfunción endotelial como la inflamación sistémica<sup>16</sup> y en la EPOC además de inflamación sistémica se han demostrado anomalías en la función endotelial de las circulaciones pulmonar y sistémica-renal<sup>17</sup>.

### Diabetes e intolerancia a la glucosa

El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 es casi el doble en pacientes con EPOC y la hiperglucemia se asocia a peor pronóstico en la exacerbación que precisa ingreso<sup>18</sup>. La explicación puede basarse en que tanto el estrés oxidativo como la PCR, IL-6 y el TNF-α han sido implicados en la patogénesis de la resistencia insulínica y el tratamiento esteroideo puede inducir hiperglucemia.

### Osteoporosis y fracturas

Comparados con los controles los pacientes con EPOC tienen un aumento del riesgo relativo de osteoporosis y frac-

turas de 3.1 y 1.6 respectivamente<sup>19</sup>. La EPOC puede compartir factores de riesgo como el tabaquismo, deficiencia de vitamina D, bajo IMC, movilidad disminuida, inflamación sistémica y uso de corticoides.

### Depresión

Es frecuente que los pacientes con enfermedades crónicas presenten depresión y ansiedad, pero la prevalencia en la EPOC es mayor que en la población general y en otras enfermedades crónicas. Se estima que el 40% de los EPOC presentan depresión frente a un 15% de la población adulta general<sup>20</sup>. La depresión en estos pacientes conduce a una peor calidad de vida, una baja adherencia a las medidas terapéuticas y quizá a un incremento en la mortalidad<sup>10</sup>.

### Anemia

Se estima que entre un 10 y 15% de los pacientes con EPOC severo sufren anemia que, probablemente como en otros trastornos crónicos, se deba a inflamación sistémica y contribuye a limitar la capacidad de ejercicio de estos pacientes e incrementa su morbi-mortalidad<sup>20,21</sup>.

### Otros efectos sistémicos

Algunos autores defienden la hipótesis de que la EPOC puede tener un componente autoinmune<sup>10</sup>, aunque no se conoce bien la prevalencia de estas enfermedades en la EPOC. Otros efectos extrapulmonares frecuentes asociados a esta enfermedad incluyen las cataratas, relacionadas con los esteroides inhalados, glaucoma, úlcera péptica, impotencia y reflujo gastroesofágico entre otros<sup>10</sup>.

### Valoración multidimensional

Dado el componente sistémico de la EPOC su pronóstico escapa a la mera relación con el grado de obstrucción aérea, y el enfoque debe ser más global valorando la percepción del paciente, la afectación sistémica, la comorbilidad y la calidad de vida.

La valoración del estado perceptivo se centra en la cuantificación del principal síntoma subjetivo de los pacientes, la disnea. Existen datos objetivos que nos la aproximan (frecuencia y patrón respiratorio, uso de musculatura accesoria, color de la piel o capacidad del paciente para hablar), pero para su evaluación se recomienda el uso de escalas validadas, siendo las más habituales la escala analógica visual o la escala MRC del Medical Research Council<sup>22</sup>:

- Grado 0. Disnea sólo con ejercicios extenuantes
- Grado 1. Disnea cuando camina rápidamente en llano o sube una pendiente
- Grado 2. Camina más lento que las personas de su edad en llano.
- Grado 3. Tiene que detenerse en  $\leq 100$  m. caminando en llano.
- Grado 4. No sale de casa o se fatiga sólo con vestirse o desvestirse.

La valoración de la afectación multisistémica incluye:

- valorar la capacidad de ejercicio, para lo que se emplea la prueba de marcha de 6 minutos<sup>23</sup>: distancia recorrida en un pasillo llano en dicho tiempo, estimulándoles a caminar y permitiéndoles descansar si lo precisan
- valorar la disfunción muscular esquelética anatómica, por ejemplo, midiendo el área transversal del muslo por resonancia, y funcional, estimando la fuerza de los músculos inspiratorios y espiratorios o la fuerza del diafragma<sup>3</sup>,
- y la valoración del estado nutricional con un método sencillo como es el índice de masa corporal (peso/talla<sup>2</sup>).

La comorbilidad, el total de enfermedades no relacionadas con el diagnóstico principal, tiene importantes implicaciones

clínicas y pronósticas, y es especialmente relevante a la hora de decidir la actitud terapéutica ante determinadas situaciones graves. Para ello se puede emplear el índice de comorbilidad de Charlson cuya mayor puntuación indica mayor gravedad y mayor riesgo relativo de mortalidad<sup>24</sup>.

La calidad de vida de vida relacionada con la salud aporta la valoración subjetiva de los pacientes en los cambios de su estado de salud y en la forma de vivir su enfermedad. Se emplean cuestionarios genéricos validados al castellano, como el cuestionario de salud SF-36 o el Euro-QoL-5D, y específicos como el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) o el Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)<sup>25,26</sup>.

Tratando de unificar y simplificar todos los datos anteriormente señalados Celli et al. desarrollaron un índice multidimensional con capacidad para predecir mortalidad, riesgo de exacerbación, riesgo de ingreso hospitalario y calidad de vida<sup>27,28</sup>. Un índice BODE  $\geq 7$  se asocia a una mortalidad del 80% a los 52 meses. El índice BODE incluye cuatro componentes: (B) índice de masa corporal, (O) grado de obstrucción aérea, (D) grado de disnea, y (E) capacidad de ejercicio, y se puntúa como sigue:

Variable	Puntos en el índice BODE			
	0	1	2	3
FEV <sub>1</sub> (% del predicho)	$\geq 65$	50-64	36-49	$\leq 35$
Metros caminados en 6 minutos	$\geq 350$	250-349	150-249	$\leq 149$
Escala MRC de disnea	0-1	2	3	4
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	$> 21$	$\leq 21$		

## Bibliografía

- Comité Científico del Estudio IBERCOP. IBERCOP: valoración de resultados. Arch Bronconeumol 1999; 35 (Supl. 3): S40-3.
- Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. JAMA 2005; 294: 1255-9.
- Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 updated [consulta 30 de Diciembre 2008]. Disponible en: [www.golcopd.com](http://www.golcopd.com).
- Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van der Velden J, Hoogbergen SH, Van Eijik JT, Van Weel C. Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. Br J Gen Pract 1994; 44: 259-62.
- Decramer M, De Benedetto F, Del Ponte A, Marinari S. Systemic effects of COPD. Respir Med 2005; 99 (Supl. B): S3-10.
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003; 22: 672-88.
- O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV<sub>1</sub>. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 852-7.
- Shapiro SD. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes. Potential roles in destructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150 (6 Pt 2): S160-4.
- Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). Proc Am Thorac Soc 2007; 4: 522-5.
- Agustí A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. COPD 2008; 5: 133-8.
- Cazzola M, Matera MG, Rogliani P, Page C. Treating systemic effects of COPD. Trends Pharmacol Sci 2007; 28: 544-50.
- 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): 1791-7.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 25-40.
- Sin DD, Man SF. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Can J Physiol Pharmacol 2007; 85: 141-7.
- Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ et al. Recognising heart failure in elderly patient with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. BMJ 2005; 331: 1379-85.
- Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. Stroke 2006; 37: 1923-32.
- Howes TQ, Deane CR, Levin GE, Baudouin SU, Moxham J. The effects of oxygen and dopamine on renal and aortic blood flow in chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia and hypercapnia. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 378-83.
- Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effects of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1999; 340: 1941-7.
- Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest 2005; 128: 2099-107.
- Norwood R, Balkisson R. Current perspectives on management of co-morbid depression in COPD. COPD 2005; 2: 185-93.
- Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. Eur Respir J 2006; 27: 390-6.
- 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: 1434-40.
- Brown CD, Wise RA. Field tests of exercise in COPD: the six-minute walk test and the shuttle walk test. COPD 2007; 4: 217-23.
- Marti S, Muñoz X, Ríos J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. Eur Respir J 2006; 27: 689-96.
- Sans-Torres J, Domingo C, Rué M, Durán-Tauleria E, Marín A. An assessment of the quality of life of patients with COPD and chronic hypoxemia by using the Spanish version of the Chronic Respiratory Disease Questionnaire. Arch Bronconeumol 1999; 35: 428-34.
- Rutten-vanMöllen MP, Oostenbrink JB, Tashkin DP, Burkhart D, Monz BU. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQoL five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? Chest 2006; 130: 1117-7.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, Pinto Plata V. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005-12.
- Medinas-Amorós M, Alorda C, Renom F, Rubí M, Centeno J, Ferrer V, Gorritz T, Mas-Tous C, Ramis F. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the predictive validity of the BODE index. Chron Respir Dis 2008; 5: 7-11.

# La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y el internista

## 2ª parte: manejo de la EPOC

*Chronic obstructive pulmonary disease and the internist.*  
*2nd part: management of COPD*

Beatriz Seoane González, Laura Castelo Corral, Fernando de la Iglesia Martínez

Unidad de Corta Estancia Médica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

### Manejo de la EPOC estable

El objetivo principal del tratamiento de la EPOC es reducir la mortalidad y aumentar la supervivencia; otros objetivos son prevenir la progresión de la enfermedad, aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado general de salud, y prevenir y tratar las complicaciones y exacerbaciones<sup>1</sup>.

Para conseguir dichos objetivos disponemos de tres herramientas complementarias entre sí: educación, farmacoterapia y tratamiento no farmacológico. Es importante reseñar que hay medidas que han demostrado ser capaces de modificar la supervivencia de estos pacientes: el cese del hábito del tabaquismo, la oxigenoterapia crónica ambulatoria en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, la ventilación mecánica no invasiva en algunos pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada o la cirugía de reducción de volumen en casos muy seleccionados de enfisema<sup>1-2</sup>. También recientemente algunos ensayos clínicos con fármacos broncodilatadores han demostrado beneficios relevantes<sup>3-4</sup>.

### Educación

La educación sanitaria mejora la capacidad de sobrellevar la enfermedad, el estado general de salud y es eficaz para alcanzar ciertas metas, como el cese del hábito de fumar<sup>1</sup>. La abstención del hábito de fumar es la intervención más simple y más rentable para reducir el riesgo de desarrollar EPOC y detener su progresión en cualquier estadio. El cese del tabaquismo reduce la tasa de mortalidad por cualquier causa en aproximadamente un 27% (5). La simple recomendación del médico consigue una abstinencia a largo plazo del 5-10%<sup>6</sup>. Además disponemos de tratamientos farmacológicos eficaces. La terapia sustitutiva de nicotina en cualquiera de sus formas (chicle, inhalador, aerosol nasal, parche transcutáneo, tableta sublingual o gragea) aumenta la tasa de abstinencia a largo plazo hasta un 16-22%<sup>7</sup>. El bupropion la incrementa hasta el 30% a un año, y hasta el 35% si se asocia a parches de nicotina<sup>8</sup>. La vareniclina se une al receptor nicotínico  $\alpha 4\beta 2$  a nivel cerebral y reduce el ansia por fumar, los síntomas de la abstinencia y mitiga los efectos placenteros del tabaco. Dos ensayos controlados demuestran que el 44% dejaron de fumar a las 12 semanas frente a un 30% con bupropion y 18% con placebo<sup>9-10</sup>.

### Tratamiento farmacológico

Muchos pacientes con EPOC requieren terapia farmacológica. Un tratamiento escalonado, similar al empleado en la hipertensión arterial, puede ser útil ya que los fármacos se utilizan para prevenir y aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, y puede que disminuir la mortalidad<sup>1-2</sup>.

### Broncodilatadores

Desempeñan un papel central en el tratamiento sintomático de la EPOC. Se pueden administrar a demanda como medicación de rescate, o siguiendo un régimen regular para prevenir o reducir los síntomas. La elección entre  $\beta 2$ -agonistas, anticolinérgicos, teofilina y combinaciones de ellos depende de la disponibilidad, de la respuesta individual en términos de alivio de síntomas y de los efectos secundarios<sup>1</sup>. La vía de administración preferida es la inhalatoria, siendo esencial comprobar que la técnica inhalatoria es la correcta<sup>11</sup>.

En estadios precoces de la enfermedad se deben utilizar broncodilatadores de corta duración a demanda, según precise el paciente<sup>1-2</sup>. Los  $\beta 2$ -agonistas tienen la ventaja de un efecto casi inmediato<sup>12</sup>. Los anticolinérgicos tienen un comienzo de acción algo más lento, con un efecto broncodilatador equivalente, sin los efectos secundarios de los  $\beta 2$  y han demostrado mejorar la calidad de vida<sup>12-13</sup>. La combinación de ambos disminuye las exacerbaciones y pueden incrementar el grado de broncodilatación con efectos secundarios similares o menores<sup>14-15</sup>.

Cuando el estadio de la EPOC progresa se deben indicar broncodilatadores de larga duración, anticolinérgicos o  $\beta 2$ -agonistas, como terapia de mantenimiento y dejar los de corta duración como medicación de rescate<sup>1-2-13-16</sup>. Los broncodilatadores de larga duración han demostrado disminuir las exacerbaciones en aproximadamente un 25%, mejoran la calidad de vida, aumentan levemente el FEV<sub>1</sub>, y mejoran la efectividad de la rehabilitación pulmonar<sup>2-13-16-17</sup>. Existen dos estudios que comparan frente a frente salmeterol y tiotropo durante 6 meses, y no se hallaron diferencias relevantes entre ambos, salvo un leve aumento del FEV<sub>1</sub> favorable al tiotropo (37 mL; IC 95%, 12-61mL)<sup>18</sup>. El estudio UPLIFT analiza el resultado de comparar el uso de tiotropo frente a placebo durante 4 años, permitiendo

utilizar cualquier otra medicación respiratoria salvo anticolinérgicos inhalados<sup>4</sup>. El grupo que recibió tiotropo redujo sus exacerbaciones una media del 14% ( $0.73 \pm 0.02$  vs.  $0.85 \pm 0.02$  al año,  $p < 0.001$ ), lo que supone un NNT de 7; en dicho grupo fallecieron el 14.9 % frente al 16.5% en el grupo placebo (HR: 0.89 95%IC: 0.79-1.02), lo que equivale a un NNT de 62.

Las metilxantinas son consideradas en la actualidad como fármacos de segunda línea por su débil potencia broncodilatadora y estrecho margen terapéutico. A favor de su uso se incluyen acciones potencialmente beneficiosas como la mejoría de la función diafragmática y de la capacidad de esfuerzo, efecto diurético e inotrópico positivo y el hecho de que en formulación retardada, añadida a otra medicación broncodilatadora, mejoran la función pulmonar y la calidad de vida<sup>2-19</sup>.

#### Glucocorticoides

En la EPOC se debe evitar el tratamiento a largo plazo con corticoides orales por no existir evidencias de beneficios y por sus efectos secundarios, especialmente la miopatía esteroidea<sup>1-20</sup>.

Existen estudios que demuestran que el tratamiento regular con corticoides inhalados no modifica la reducción progresiva a largo plazo del FEV<sub>1</sub>, pero en pacientes seleccionados disminuye la frecuencia de exacerbaciones en aproximadamente un 24% y mejora la calidad de vida<sup>21</sup>. Sin embargo, la controversia sobre su beneficio continúa; un reciente meta-análisis concluye que los corticoides inhalados en estos pacientes no afectan a su supervivencia y se asocian a mayor riesgo de neumonía<sup>22</sup>. La GOLD considera que existe evidencia para recomendar su uso en enfermos sintomáticos en estadio III y IV, es decir con FEV<sub>1</sub> < 50% del valor de referencia, y exacerbaciones repetidas<sup>1</sup>.

La combinación de corticoide inhalado con un  $\beta_2$ -agonista de larga duración es más efectivo que sus componentes de forma individual en la disminución de las exacerbaciones, mejorar la función pulmonar y la calidad de vida<sup>3-11-23-24</sup>. El estudio TORCH<sup>3</sup> evaluó el efecto sobre la supervivencia a tres años de la combinación salmeterol y fluticasona, observando una disminución absoluta en la mortalidad del 2.6% en el grupo tratado frente a placebo (NNT 38), si bien no alcanzó significación estadística. El tratamiento combinado sí redujo significativamente la tasa anual de reagudizaciones de 1.13 a 0.85, mejoró el estado de salud y los valores espirométricos frente a placebo.

#### Otros tratamientos farmacológicos

Está indicada la vacunación antigripal anual<sup>1-2</sup>, y la tendencia actual también es favorable a la vacunación antineumocócica<sup>1-2-25</sup>. El tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina sólo se debe usar en pacientes jóvenes con déficit severo y enfisema. No se recomienda el uso de antibióticos más allá del tratamiento de exacerbaciones infecciosas de la EPOC y otras infecciones bacterianas.

Aunque se usan de forma extensa no se puede recomendar el tratamiento regular con mucolíticos. Algunos pequeños estudios sugerían que la N-acetilcisteína disminuye la frecuencia de las exacerbaciones; sin embargo, el mayor estudio, el BRONCUS, no lo confirma salvo en los pacientes que no recibían corticoides inhalados<sup>26</sup>. Tampoco se recomienda la utilización regular de inmunomoduladores, antitusivos o estimulantes respiratorios. Los narcóticos están contraindicados. Los modificadores de los leucotrienos, nedocromil y métodos alternativos (homeopatía, acupuntura, hierbas medicinales) no han sido adecuadamente testados, y no se pueden recomendar en el momento actual<sup>1-2</sup>.

#### Tratamiento no farmacológico

##### Rehabilitación

La rehabilitación pulmonar consigue reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida, e incrementar la participación en las actividades de la vida diaria<sup>2</sup>. Todos los pacientes con EPOC en sus diferentes estadios se benefician con los programas de entrenamiento, que mejoran tanto la tolerancia al ejercicio como la sensación de disnea y fatiga<sup>27</sup>. Los programas deben incluir ejercicios de entrenamiento, consejos nutricionales y aspectos educativos. Los beneficios se han demostrado en pacientes ingresados, ambulatorios y en el ámbito domiciliario<sup>1</sup>. La duración mínima de un programa de rehabilitación eficaz es de 6 semanas, aunque los resultados mejoran cuanto mayor sea la duración<sup>1-28</sup>.

##### Oxigenoterapia Crónica Domiciliaria Ambulatoria

La administración a largo plazo de oxígeno (>15 horas/día) en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ha demostrado que aumenta la supervivencia<sup>29-30</sup>. También es beneficioso en la presión de la arteria pulmonar, policitemia, capacidad de ejercicio, mecánica pulmonar y capacidad intelectual<sup>31</sup>. La oxigenoterapia a largo plazo<sup>1</sup> se indica generalmente en pacientes en estadio IV: EPOC muy severo, que presentan:

- PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mm Hg ó SatO<sub>2</sub> < 88%, con o sin hipercapnia, o
- PaO<sub>2</sub> >55 y <60 mm Hg ó SatO<sub>2</sub> de 89%, y evidencia de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva o policitemia (Hto > 55%).

Hasta el momento no existe evidencia convincente de que la ventilación mecánica tenga un papel en el manejo de la EPOC estable<sup>1</sup>.

##### Tratamiento Quirúrgico

En algunos pacientes concretos la bullectomía es eficaz en reducir la disnea y mejorar la función pulmonar<sup>1-2</sup>. La cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) es un procedimiento quirúrgico paliativo, que resulta costoso y se debe indicar sólo en casos muy cuidadosamente seleccionados. Los estudios obtienen mejoría en la capacidad de ejercicio y en la calidad de vida de pacientes en estadio IV, con enfisema predominantemente en los lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio, con una tasa de supervivencia, en

estos casos, a los 4.3 años del 54% entre los operados frente a un 39.7% entre los que recibieron tratamiento médico<sup>32</sup>.

En pacientes adecuadamente seleccionados, con EPOC muy avanzada, estadio IV, el trasplante pulmonar ha demostrado mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional<sup>1-2</sup>. Los criterios que deben cumplir son  $FEV_1 < 35\%$  del valor de referencia,  $PaO_2 < 55-60$  mm Hg,  $PaCO_2 > 50$  mm Hg, e hipertensión pulmonar secundaria<sup>33</sup>.

## Manejo de la EPOC y estadio

El enfoque global del tratamiento de la EPOC estable se debe caracterizar por el incremento de éste por etapas, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. El la figura 1 esquematiza las recomendaciones en función de la progresión de la enfermedad.

## Manejo de las exacerbaciones

### Definición y gravedad

La exacerbación se define por un deterioro en la situación clínica de un paciente con EPOC, de inicio agudo, que cursa con esputo purulento, aumento de la expectoración, aumento de la disnea o cualquier combinación de estos síntomas, y que requiere intervención médica y/o cambios en su medicación habitual<sup>34</sup>. Suponen un evento relevante en la evolución de la enfermedad, ocurren con una frecuencia media de 2 agudizaciones/año, provocan un elevado consumo de recursos, el 10% precisa ingreso, con una tasa de mortalidad intrahospitalaria en torno al 7% y una tasa de recaída que oscila entre el 21 y el 40%<sup>1-34-37</sup>. Las causas

más frecuentes son las infecciones del árbol traqueobronquial y la contaminación ambiental, pero en cerca de 1/3 de las exacerbaciones graves no se identifica causa alguna<sup>1-34</sup>.

Los factores de riesgo de evolución desfavorable de una exacerbación incluyen<sup>1-36-38</sup>:

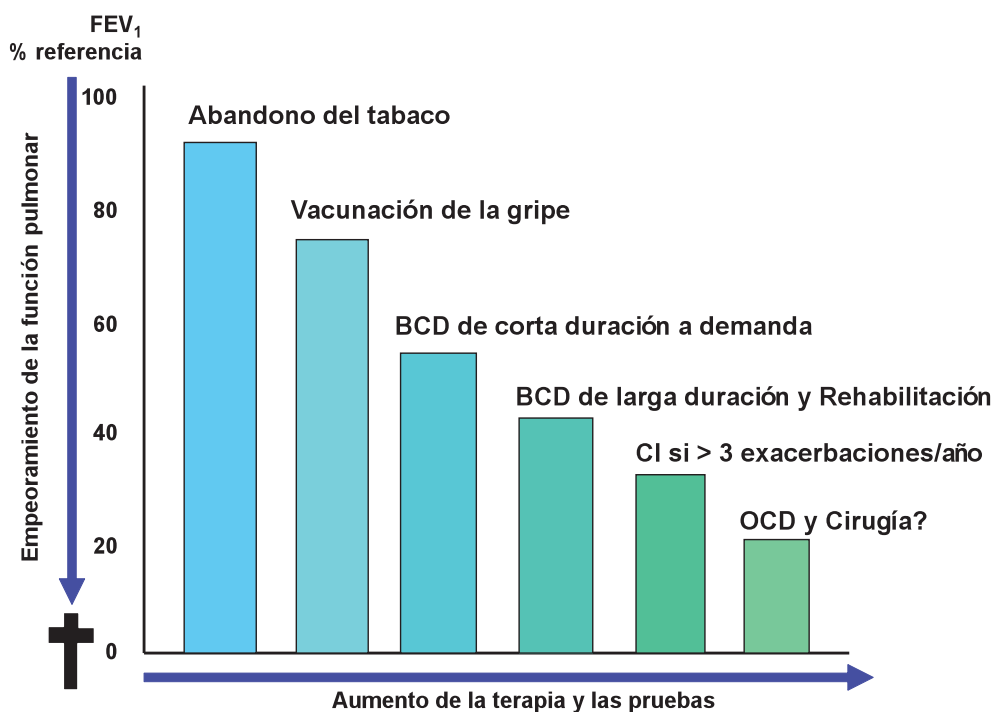
- edad > 65 años
- disnea severa
- comorbilidad significativa
- > 4 exacerbaciones en los 12 meses previos
- hospitalización por exacerbación en los 12 meses previos
- uso de corticoides sistémicos en los 3 meses previos
- uso de antibióticos en los 15 días previos
- malnutrición.

### Tratamiento extrahospitalario

El paciente con exacerbación de EPOC leve-moderada debe ser tratado ambulatoriamente como primera opción (39). Los broncodilatadores inhalados, la teofilina y los corticosteroides sistémicos, preferentemente orales, son tratamientos efectivos en las exacerbaciones<sup>1-39-40</sup>.

Se debe aumentar las dosis y/o frecuencia de la terapia broncodilatadora existente<sup>1-2-39</sup>. Si no se usaba previamente se debe indicar un anticolinérgico hasta la mejoría de los síntomas<sup>1-2</sup>. Es fundamental chequear la buena técnica inhalatoria del paciente y utilizar dispositivos facilitadores, cámaras, etc. En casos más severos se precisan dosis más altas nebulizadas, si se dispone del equipo ambulatorio necesario<sup>39-40</sup>.

Figura 1: recomendaciones en función del estadio de la enfermedad



BCD: broncodilatadores. CI: corticoides inhalados. OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria

Los corticoides sistémicos son beneficiosos acortando el tiempo de recuperación y ayudando a restaurar la función pulmonar más rápidamente, y pueden disminuir el riesgo de recaída precoz<sup>1-2-40</sup>. Debe considerarse añadirlo a los broncodilatadores si el paciente tiene broncospasmo y/o un FEV<sub>1</sub> < 50%, usualmente a dosis de 40 mg prednisona diaria durante 10 días<sup>41</sup>.

Los antibióticos son recomendables cuando el esputo es purulento y se asocia aumento de la expectoración y/o aumento de la disnea<sup>1-2</sup>. En principio, en nuestro país, sería aconsejable utilizar amoxicilina sola o con clavulánico, según las resistencias del área, o bien una cefalosporina de segunda generación<sup>39</sup>.

En todo caso es fundamental valorar la evolución de los pacientes a las 48-72 horas y replantarse el tratamiento o indicar la hospitalización si la evolución no es favorable<sup>1-39</sup>.

### Tratamiento hospitalario

El riesgo de fallecer en una exacerbación se relaciona con el desarrollo de acidosis respiratoria, presencia de comorbilidad significativa y necesidad de soporte ventilatorio<sup>42</sup>. En general, los pacientes con EPOC grave deben ser evaluados en el hospital, así como cualquier EPOC con<sup>1-39</sup>:

- marcado incremento en la intensidad de los síntomas, tal como desarrollo brusco de disnea de reposo, o datos de insuficiencia respiratoria,
- comienzo de nuevos signos físicos, como cianosis o edema periférico,
- mala evolución al manejo médico inicial,
- comorbilidad grave asociada,
- arritmias de nueva aparición,
- edad avanzada,
- imposibilidad de controlar la enfermedad en el domicilio,
- o diagnóstico incierto.

La administración de oxígeno es la piedra angular del tratamiento hospitalario de la exacerbación de la EPOC. Debe usarse la mínima FiO<sub>2</sub> necesaria para alcanzar niveles adecuados de oxigenación (PaO<sub>2</sub> > 8.0 kPa, 60 mm Hg o SatO<sub>2</sub> > 90%), sin que se produzca disminución de pH < 7,30 y vigilando que no retengan CO<sub>2</sub>. Inicialmente se recomienda el empleo de mascarillas tipo Venturi, si bien, superada la insuficiencia respiratoria inicial, las "gafas" nasales son más cómodas<sup>1-39-40</sup>.

Como broncodilatadores se emplean β-2 agonistas y anticolinérgicos de corta duración en dosis elevadas, nebulizados<sup>1-2-39-40</sup>. Si no responde puede asociarse aminofilina endovenosa con monitorización para evitar sus efectos secundarios<sup>1-40-43</sup>.

Se recomienda administrar corticoides a dosis de 0,4-0,6 mg/kg de metilprednisona cada 6 horas u otro corticoide equivalente durante 3 ó 4 días, y posteriormente reducirlos de forma progresiva<sup>1-2-44</sup>. La antibioterapia se comenta más adelante.

La ventilación mecánica no invasiva en pacientes seleccionados (disnea moderada-severa con uso de musculatura accesoria y respiración abdominal paradójica, acidosis moderada-severa con pH < 7.35 e hipercapnia con PaCO<sub>2</sub> > 6.0 kPa, 45 mm Hg, y frecuencia respiratoria > 25/minuto) incrementa el pH, disminuye la PaCO<sub>2</sub>, disminuye la frecuencia respiratoria, disminuye la necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva, disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad de pacientes con exacerbación de su EPOC<sup>1-45-46</sup>.

También puede ser necesaria la administración de fluidos, suplementos nutricionales o heparina de bajo peso molecular<sup>1-47</sup>. La percusión torácica mecánica o manual y el drenaje postural pueden ser beneficiosos en pacientes con bronco-rrhea o atelectasia lobar<sup>1</sup>.

### Antibioterapia

Basado en la evidencia disponible<sup>1-2-39-40-47</sup> se debe indicar antibioterapia en la exacerbación del EPOC en:

- pacientes con los tres síntomas cardinales: esputo purulento, aumento de la expectoración y aumento de la disnea,
- pacientes con dos de los tres síntomas, siempre que uno de ellos sea la purulencia del esputo, y
- pacientes con exacerbación severa que requieren ventilación mecánica invasiva o no.

Ya que consideran las resistencias de los patógenos habitualmente implicados en la exacerbación de la EPOC en nuestro país, adaptamos ligeramente la estratificación y recomendación de antibióticos que avala el consenso de varias sociedades científicas españolas<sup>48</sup> (tabla1).

Tabla 1: recomendaciones de tratamiento antibiótico

Grupo	Factores de riesgo <sup>1</sup>	Elección	Alternativa
EPOC leve-moderada	Sin factores	Amoxicilina <sup>2</sup> Amoxicilina-clavulanico	Cefalosporinas de 2ª ó 3ª generación
	Con factores	Moxifloxacino	Amoxicilina-clavulánico
EPOC grave - muy grave	No <i>P. aeruginosa</i> <sup>3</sup>	Levofloxacino	
	Sí <i>P. aeruginosa</i> <sup>3</sup>	Levofloxacino Ciprofloxacino	Beta-lactámico activo frente a <i>P. aeruginosa</i>

<sup>1</sup> Presencia de comorbilidad, exacerbaciones frecuentes (> 3/año) o haber recibido antibioterapia en los últimos 3 meses.

<sup>2</sup> En España el *H. influenzae* produce beta-lactamasas en el 20-30% de los casos; en estos casos no es recomendable la amoxicilina sola.

<sup>3</sup> Hospitalización reciente, administración frecuente de antibióticos (4 cursos en el último año, EPOC estadio IV), aislamiento de *P. aeruginosa* en exacerbación previa o colonización en fase estable.



**PARAPRES<sup>®</sup> 32**

CANDESARTÁN

Para vivir más y mejor

Más **potencia**<sup>1,2</sup>  
y **protección**  
**cardiovascular**  
en **HTA**<sup>3</sup>

## Bibliografía

1. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 updated, [consulta 30 de Diciembre 2008]. Disponible en: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
2. Celli BR. Update on the Management of COPD. *Chest* 2008; 133: 1451-62.
3. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Chenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
4. Tashkin DP, Celli B, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
5. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.
6. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990; 152: 518-21.
7. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 28: 3244-54.
8. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-91.
9. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Axoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
10. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 64-71.
11. 1AI-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med* 2007; 101: 2395-401.
12. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991; 46: 355-9.
13. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778-84.
14. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 1411-9.
15. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112: 1514-21.
16. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, 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: 241-9.
17. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA, Jr., Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 317-26.
18. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, Kesten S, Towse L. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47-55.
19. Karpel JP, Kotch A, Zinny M, et al. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled  $\beta$ -agonist, and the combination of all three in patients with COPD. *Chest* 1994; 105: 1089-94.
20. 157. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 11-6.
21. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, and Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303
22. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled Corticosteroids in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2407-16.
23. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-56.
24. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-9.
25. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61: 189-95.
26. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, 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: 1552-60.
27. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1248-53.
28. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 143-5.
29. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
30. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-6.
31. Tarry SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 710-4
32. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 431-43.
33. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998; 66: 951-6.
34. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117 (5 Supl. 2): S398-401
35. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 698-702.
36. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
37. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1298-303.
38. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brondum E, Nieminen MM, Aine T, Bakke P, Janson C. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006; 7: 109.
39. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2007. [consulta 13 de Enero 2009]. Disponible en: [www.separ.es](http://www.separ.es)
40. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations.5: management. *Thorax* 2006; 61: 535-44.
41. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2618-25.
42. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (4 Pt 1): 959-67.
43. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Efron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990; 8: 289-92.
44. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941-7.
45. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-22.
46. 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: 1931-5.
47. Wouters EF. Management of severe COPD. *Lancet* 2004; 364: 883-95.
48. Sociedad Española de Quimioterapia; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias; Sociedad Española de Medicina General; Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista; Sociedad Española de Medicina Interna. Tercer documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20: 93-105.