

# EPOC

## Autores

Grupo MBE Galicia <sup>1</sup>  
María Núñez Temes <sup>2</sup>  
Susana Penín España <sup>2</sup>  
Silvia Moga Lozano <sup>2</sup>

1. Integrado en la Red Temática de Investigación sobre Medicina Basada en la Evidencia (Expte FIS: G03/090) [[http://www.fisterra.com/mbe/mbe\\_temas/revClinica/grupoMBEgalicia.htm](http://www.fisterra.com/mbe/mbe_temas/revClinica/grupoMBEgalicia.htm)]

2. Especialistas en Medicina Familiar del Área Sanitaria de Lugo

Guías Clínicas 2004; 4(8)

## Puntos clave

- La EPOC es un proceso progresivo que se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y no totalmente reversible al flujo aéreo. Se define por criterios clínicos y la confirmación diagnóstica se realiza mediante espirometría
- En el grado de severidad de la EPOC hay que tener en cuenta los valores obtenidos en la espirometría, el grado de disnea, la capacidad física para el ejercicio, el IMC, la PaO<sub>2</sub> y la presencia de cor pulmonale
- La realización de otras pruebas complementarias diferentes a la espirometría, dependerá del diagnóstico diferencial, aunque algunas, como la Radiografía de tórax pueden ser útiles en la valoración inicial del paciente con EPOC o la gasometría, si creemos necesario el uso de oxigenoterapia domiciliaria
- La supresión del tabaco es la medida terapéutica más importante en cualquier estadio evolutivo de la enfermedad
- La vacuna antigripal y la antineumocócica está indicada en los pacientes con EPOC
- El tratamiento farmacológico del paciente con EPOC estable debe ajustarse al estadio de la enfermedad y ajustarse a medida que la enfermedad progresa
- El seguimiento del paciente con EPOC debe ser individualizado y es muy importante que exista una comunicación fluida con el neumólogo
- La exacerbación aguda de la EPOC se define como la presencia de los siguientes síntomas cardinales: empeoramiento de la disnea, aumento de la purulencia y/o aumento del volumen del esputo
- Las infecciones, y dentro de éstas las bacterianas, son la causa más frecuente de las exacerbaciones; su causa es desconocida, hasta en el 30% de las ocasiones
- Las exacerbaciones se clasifican en leves, moderadas o severas, en función de la presencia de uno, dos o tres de los síntomas cardinales, su diagnóstico es fundamentalmente clínico
- El tratamiento dependerá de la severidad de la exacerbación. Si tras 24-48 horas de tratamiento ambulatorio se obtiene una mejoría clínica, debe revisarse el tratamiento de base

Elaborada con revisión de fuentes de Medicina Basada en Pruebas

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Aviso a pacientes o familiares:  
La información de este sitio está dirigido a profesionales de atención primaria. Su contenido no debe usarse para diagnosticar o tratar problema alguno. Si tiene o sospecha la existencia de un problema de salud, imprima este documento y consulte a su médico de cabecera.

## ¿De qué hablamos?

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un proceso lentamente progresivo, que se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y no totalmente reversible al flujo aéreo. Aunque el tabaco es el principal factor de riesgo (el 90% de los pacientes con EPOC son fumadores), sólo el 20% de los fumadores desarrolla una EPOC y un 10% no son fumadores, por lo que también hay que tener en cuenta factores genéticos y ambientales (exposición laboral, contaminación atmosférica y/o doméstica).

El término engloba la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar. La bronquitis crónica se define por criterios clínicos: tos y expectoración durante

más de tres meses al año y durante más de dos años consecutivos, siempre que se hayan descartado otras causas. El enfisema pulmonar se define por criterios anatomopatológicos: agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, con destrucción de la pared alveolar y sin fibrosis manifiesta.

En un estudio epidemiológico desarrollado en España, se observó que el 9,1% de la población entre 40 y 69 años padecían EPOC, llegando al 40% en el grupo de fumadores de más de 30 cigarrillos/día entre 60 y 69 años y sólo el 22% de los identificados como tales, habían sido diagnosticados previamente.

**¿Cómo se diagnostica?**

En estadios iniciales de la enfermedad, los síntomas pueden estar ausentes o ser mínimos, aunque siempre debe considerarse ante la presencia de los factores de riesgo antes referidos. A medida que avanza el proceso, aparecen los tres síntomas principales:

1. Tos crónica: En general, productiva y de predominio matutino. No guarda relación con la gravedad del proceso ni con las alteraciones funcionales respiratorias.
2. Expectorcación
3. Disnea: Es progresiva a lo largo de la evolución de la enfermedad. Existen varias clasificaciones, la British Medical Research Council propone la siguiente:
  - Grado 0: Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
  - Grado 1: Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada.
  - Grado 2: Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso.
  - Grado 3: Tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano.
  - Grado 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.

La confirmación diagnóstica se realiza con la espirometría. Es el método que mejor permite demostrar la obstrucción del flujo aéreo, porque la determinación del peak-flow puede infraestimar la severidad de dicha obstrucción. La espirometría predice el pronóstico, la tolerancia al ejercicio, el riesgo quirúrgico y favorece el manejo del paciente con EPOC, aunque es poco útil para evaluar la calidad de vida del mismo. Se recomienda su realización en:

- Pacientes con edad superior a 35 años, fumadores o exfumadores, que presenten tos crónica [B·].
- Pacientes atendidos en atención primaria con clínica de bronquitis crónica [B·].

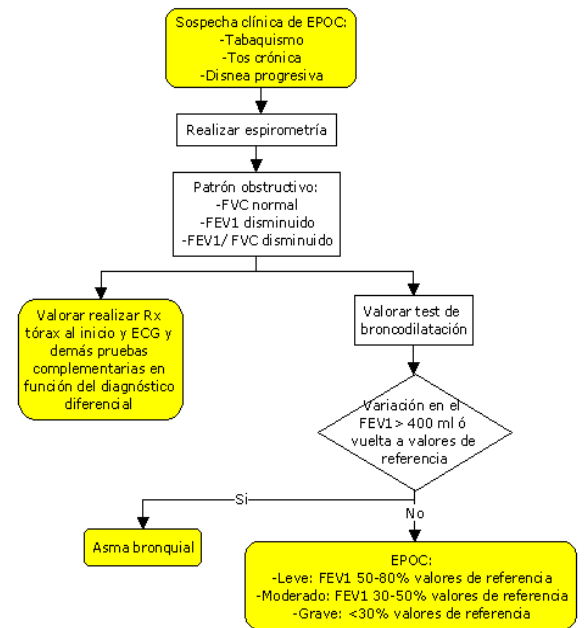
Existe acuerdo en considerar el diagnóstico con valores de FEV1/FVC < 0,7 (70%) y FEV1 < 80% sobre los valores teóricos o de referencia [D·]. Un valor normal de FEV1 excluye el diagnóstico de EPOC. Teniendo en cuenta la espirometría, una de las clasificaciones propuestas para la EPOC es:

- EPOC leve: FEV1 entre el 50-80% del valor de referencia.
- EPOC moderada: FEV1 entre el 30-50% del valor de referencia.
- EPOC grave: FEV1 inferior al 30% del valor de referencia.

Sin embargo, hay que considerar que para evaluar el grado de severidad de la EPOC también es importante tener en cuenta el grado de disnea, la capacidad física para el ejercicio, el índice de masa corporal (IMC), la PaO2 y la presencia de cor pulmonale.

**¿Qué otras pruebas complementarias deben realizarse?**

1. Espirometría con test de broncodilatación: Esta prueba se ha utilizado tradicionalmente para diferenciar la EPOC del asma bronquial, utilizando unos valores arbitrarios a partir de los cuales se consideraba positiva. Las últimas guías sobre manejo de EPOC consideran que es una técnica "razonablemente sensible y poco específica", por lo que no se considera como rutinaria para el diagnóstico o el planteamiento terapéutico de la EPOC [D·] a no ser que la variación en el FEV1 sea mayor de 400 ml, en cuyo caso hay que pensar que estamos ante un paciente con asma bronquial y no con EPOC.
2. Radiografía de tórax: Es útil en la valoración inicial para realizar diagnóstico diferencial y como punto de partida para comparaciones posteriores.
3. Electrocardiograma (ECG)
4. Gasometría arterial: Principalmente si la disnea es moderada o severa o si nos planteamos pautar oxigenoterapia domiciliaria.
5. En función del diagnóstico diferencial: Puede ser útil realizar una determinación de alfa1 antitripsina, hemograma y/o cultivo de esputo.



**¿Qué diagnóstico diferencial debemos hacer?**

**Asma bronquial:** Es el diagnóstico diferencial que se plantea con más frecuencia. Debemos pensar en asma si los síntomas aparecen antes de los 45 años; la tos crónica, si aparece, suele ocurrir durante el período nocturno; la disnea es variable, no progresiva y la sintomatología varía a lo largo de un mismo día y de día a día [D·]. Un FEV1 o un cociente FEV1/FVC que vuelva a los valores de referencia con tratamiento farmacológico, o aumente más de 400 ml.

tras el test broncodilatador o con corticoides, debe hacernos pensar en asma bronquial, así como la presencia de una gran variabilidad en las medidas seriadas de peak-flow [D].

Otras patologías que deben tenerse en cuenta son: Bronquiectasias, fallo cardíaco, cáncer de pulmón, tuberculosis pulmonar, bronquiolitis obliterante y displasia broncopulmonar.

### ¿Cómo tratar al paciente estable?

| EPOC       | General                | Estadio evolutivo inicial   | Persistencia de síntomas  |
|------------|------------------------|---|---|
| Leve       |                        | Beta 2 de acción corta a demanda  | Beta 2 de acción prolongada pautados o Beta 2 de acción corta + Anticolinérgicos de acción corta pautados |
|            | Supresión              |   |   |
| Modificada | tabaco                 | Beta 2 de acción prolongada + Anticolinérgicos de acción prolongada   | Valorar uso de corticoides inhalados<br>Rehabilitación pulmonar   |
|            | Vacuna antigripal      |   |   |
| Grave      | Vacuna antineumocócica | Asociar metilxantinas<br>Uso de corticoides inhalados<br>Rehabilitación pulmonar<br>Oxigenoterapia domiciliaria | Ciclos de corticoides orales<br>Valorar tratamiento quirúrgico  |

El tratamiento pretende el control de los síntomas y la disminución de las complicaciones, y debe ser pautado de forma individualizada.

- Supresión del tabaco [A]: Es la medida más importante en cualquier fase de la enfermedad. Existen trabajos que demuestran un menor descenso en el FEV1 y menos síntomas respiratorios al cabo de 5 años del cese del hábito tabáquico, en relación con los pacientes fumadores. Si el paciente con EPOC todavía fuma, hay que ofrecerle ayuda para dejarlo, en cualquier oportunidad que se presente [C]
- Vacuna antigripal y antineumocócica [B]: La vacuna antigripal ha demostrado reducir las hospitalizaciones por neumonía y gripe, así como la mortalidad. Estos mismos resultados se han obtenido con la vacuna antineumocócica, por lo que se recomienda utilizar ambas en este grupo de población. Se pueden administrar simultáneamente.
- Tratamiento farmacológico
  - Fármacos broncodilatadores: Debido a su mecanismo de acción, la terapia farmacológica de la EPOC se basa en dos fármacos: los agonistas beta2 y los agentes anticolinérgicos en formulaciones inhaladas, ya que las sistémicas provocan más efectos secundarios. Ambos actúan sobre la musculatura bronquial, produciendo broncodilatación. La elección del sistema de inhalación dependerá de la dosis del fármaco, de la habilidad del paciente para su utilización y de

los recursos posibles para supervisar la administración del tratamiento [D]. En el momento actual, no se dispone de evidencia suficiente que apoye la superioridad de alguno de los sistemas de inhalación sobre otros.

- Agonistas beta 2:
  - De acción corta (Salbutamol, Terbutalina): Son los broncodilatadores más utilizados en pacientes con EPOC. Debido a su rapidez de acción (15-20 minutos) y a su vida media (3-6 horas), pueden ser utilizados tanto a demanda como de forma regular, asociados a otros broncodilatadores. Existe una revisión sistemática y un ensayo clínico controlado que demuestran que disminuyen la disnea y mejoran el FEV1.
  - De acción prolongada (Salmeterol, Formoterol, bambuterol): El mecanismo de acción es igual que para los de acción corta, pero su vida media es de 12 horas. Las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos controlados se han realizado con Salmeterol y Formoterol, principalmente con el primero de ellos, existiendo dificultad en la comparación de los resultados por diferencias metodológicas. Teniendo en cuenta este hecho, existen estudios que demuestran que, comparado con placebo, los agonistas beta 2 de acción prolongada mejoran la disnea, la función pulmonar y la calidad de vida y reducen el número de exacerbaciones por paciente y año y el número de exacerbaciones que precisa tratamiento con corticoides orales.
- Anticolinérgicos: No poseen prácticamente absorción sistémica, por lo que sus efectos secundarios son menores.
- De acción corta (Ipratropio): Su mayor inconveniente es su vida media (4-8 horas), lo que hace que sea preciso utilizarlo varias veces al día, con la dificultad en la cumplimentación terapéutica que esto conlleva. Ha demostrado, en relación con placebo, incremento en el FEV1 y necesidad de menor medicación de rescate. Existen trabajos que demuestran menor eficacia de los anticolinérgicos de acción corta, utilizados en monoterapia, frente a los beta 2 de acción prolongada.
- De acción prolongada (Tiotropio): Existen ensayos clínicos controlados que comparan estos fármacos con los de acción corta y que demuestran un incremento significativo del FEV1 y del FVC, mejoría en la disnea, en la calidad de vida, disminución de la necesidad de medicación de rescate y menor número de exacerbaciones, a favor de los de acción prolongada. Los resultados obtenidos frente a placebo aportan resultados similares. Frente a los beta 2 de acción prolongada se observó una mejoría en el FEV1, pero no existían diferencias significativas en el grado de disnea y demás parámetros evaluados.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, en pacientes con EPOC leve, podrían utilizarse en estadios iniciales, broncodilatadores de acción corta a demanda para el alivio de la disnea y la limitación al ejercicio [B]. Si no se controla la sintomatología o el paciente evoluciona a un estadio mode-

rado de la EPOC, debe cambiarse formulaciones de acción prolongada o combinaciones de beta 2 de acción corta y anticolinérgicos de acción corta [A] como primera medida y, si no se controla la clínica o presenta 2 ó más exacerbaciones/año, utilizar broncodilatadores de acción prolongada ya que parece que aportan beneficios adicionales a la combinación de los de acción corta [B].

- **Metilxantinas (Teofilina, aminofilina):** Hoy en día su uso está limitado. Existe una revisión sistemática en la que se demuestra que, con relación a placebo, aumenta el FEV1 y la PO2 y disminuye la PCO2, sin objetivarse diferencias en la disnea, tos, exacerbaciones ni uso de medicación de rescate. Si a esto unimos la necesidad de monitorizar sus niveles en sangre debido a la gran variabilidad en su absorción, la elevada frecuencia de sus efectos secundarios y la necesidad de ajuste de dosis en función de otros fármacos que precisemos utilizar, hace que su uso quede restringido a pacientes que, tras dosis plenas de los otros fármacos broncodilatadores no se controlen clínicamente o bien rechacen el uso de fármacos por vía inhalatoria [D], siempre teniendo en cuenta que debemos realizar determinaciones cada 6-12 meses de teofilinemia tratando de mantenerla en valores entre 5-15 microgramos/ml., ajustando la dosis de fármacos principalmente si durante las exacerbaciones utilizamos macrólidos o quinolonas [D].
  - **Corticoides (Budesonida, Fluticasona):** Aunque puede existir un cierto grado de reacción inflamatoria en las vías aéreas, es difícil conocer qué pacientes podrían beneficiarse de éste tratamiento.
    - **Inhalados:** Existe una revisión sistemática que evalúa trabajos que utilizan corticoides inhalados a largo plazo, en los que se observa su utilidad cuando el FEV1 es inferior al 50%, o si se producen 2 ó más exacerbaciones al año que precisen de uso de antibióticos o corticoides orales, por lo que podrían prescribirse en estas situaciones [B]. Aunque existen autores que recomiendan el uso de corticoides orales (30 mg/día de prednisona durante 2 semanas) y, según la respuesta espirométrica obtenida, evaluar si interesa o no utilizarlos de forma continúa por vía inhalatoria, no hay, en el momento actual, evidencias que apoyen este método para identificar a los pacientes que se beneficiarían de ello [A]. Las dosis máximas recomendadas son 800 microgramos/día de budesonida o 1000 microgramos/día de fluticasona, por encima de los cuales no existe evidencia de mayor efecto terapéutico. En dicha revisión se observa mayor frecuencia de candidiasis oral y alteraciones cutáneas con el uso de estos fármacos en relación a placebo, pero no se ha demostrado un aumento significativo de cataratas, incidencia de fracturas óseas o alteración en la densidad mineral ósea.
    - **Corticoides orales:** No existen, en el momento actual, estudios que demuestren la utilidad de los corticoides orales en los pacientes con EPOC estable, se pueden usar de forma prolongada en pacientes con cuadros muy evolucionados, en cuyo caso será preciso utilizar la dosis útil más baja posible [D], y evaluar el riesgo de osteoporosis para recomendar la profilaxis adecuada, sobre todo si el paciente tiene más de 65 años [D].
  - **Terapia de combinación:** Cuando no se controlan los síntomas con monoterapia y se ha de considerar aumento de las dosis del fármaco utilizado, es recomendable añadir otro, ya que la combinación de dos fármacos ha demostrado mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio, la función pulmonar, además de reducir el riesgo de efectos adversos [D]. Las combinaciones de fármacos que han demostrado su utilidad son: Beta 2 y anticolinérgicos, beta 2 y Teofilina, anticolinérgicos y Teofilina y beta 2 y corticoides inhalados [D].
  - **Agentes mucolíticos (N-acetilcisteína, Ambroxol, yodopropilidenglicerol):** Existen tres revisiones sistemáticas que demuestran que, comparado con placebo, la terapia mucolítica reduce el número de exacerbaciones, los síntomas y el riesgo de hospitalización, aunque no varían los parámetros de función pulmonar ni la necesidad de uso de otros broncodilatadores. Por estas razones, este tratamiento debe considerarse en pacientes con tos productiva crónica [B] y se mantendrá de forma crónica si disminuye la frecuencia de tos y la producción de esputo [D].
  - **Terapia antioxidante:** Aunque a la N-acetilcisteína se le reconoce cierto valor antioxidante, los estudios realizados en EPOC se refieren a su actividad mucolítica. En el momento actual, el uso de Vitamina A ó E, solos o en combinación, como agentes antioxidantes no está recomendado en pacientes con EPOC [A].
  - **Terapia antitusiva:** No existen revisiones sistemáticas sobre el uso de estos fármacos en la EPOC, aunque sí ensayos clínicos controlados y estudios observacionales, con importantes limitaciones metodológicas, por lo que se considera que este tipo de tratamiento no debe ser utilizado en pacientes con EPOC [D].
  - **Antibióticos profilácticos:** Hoy en día, no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de antibióticos de forma profiláctica en el paciente con EPOC estable con el fin de prevenir las exacerbaciones [D].
  - **Otros fármacos:** En el momento actual, ningún antileucotrieno, inhibidor de la fosfodiesterasa, ni estimulantes respiratorios (doxapram, almitrina) están indicados en el manejo del paciente con EPOC estable.
  - **Existen en marcha planes de autocuidados para pacientes con EPOC cuyo objetivo fundamental es prevenir las exacerbaciones.** La revisión sistemática y los ensayos clínicos realizados en este terreno proporcionan evidencia de que si el paciente con EPOC presenta riesgo de exacerbaciones puede ser adiestrado para iniciar tratamiento con corticoides orales si existe aumento de disnea, comenzar con tratamiento antibiótico si el esputo es purulento o ajustar el tratamiento broncodilatador [A].
4. **Oxigenoterapia.** Es la única medida que ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con EPOC. Está indicada en:
- **Pacientes con PO2 < 55 mmHg [A]**
  - **Pacientes con PO2 entre 55-60 mmHg en situación estable y que presenten [A]:**
    - **Policitemia**
    - **Hipoxemia nocturna (Saturación de O2 < 90% en el 30% del periodo nocturno evaluado)**

- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Cor pulmonale crónico
- Además deberá valorarse en [D]:
  - Todos los pacientes con obstrucción grave al flujo aéreo.
  - Pacientes con obstrucción moderada
  - Pacientes con policitemia
  - Pacientes con clínica sugestiva de hipertensión pulmonar
  - Pacientes con saturación de O<sub>2</sub> ≤ al 92%.

Su indicación se realizará con el paciente en situación estable (pasados 3 meses desde la última reagudización si es que la tuvo) y tras la realización de dos gasometrías arteriales separadas entre sí al menos 3 semanas [D]. Los beneficios de la oxigenoterapia se obtienen utilizándola al menos 15 horas diarias, y son mayores si su uso se amplía a las 20 horas [A]. Durante su seguimiento puede utilizarse la pulsioximetría con el fin de mantener una saturación de O<sub>2</sub> > al 90% [D]. La fuente de oxígeno a utilizar dependerá de las necesidades del paciente, pero es deseable que, para su domicilio se le proporcionen concentradores. En caso de que el paciente presente desaturación de oxígeno con el ejercicio, puede evaluarse el uso de sistemas portátiles [D].

5. Ventilación mecánica no invasiva (CPAP, BIPAP). Aunque es una técnica utilizada preferentemente en pacientes con EPOC durante las exacerbaciones, existen estudios que indican que, junto con la oxigenoterapia, reduce la disnea de reposo, mejora la calidad de vida y disminuye la PCO<sub>2</sub> diaria. En pacientes correctamente tratados, que durante las exacerbaciones precisaron de ventilación invasiva o no invasiva, o aquellos que tienen hipercapnia o acidosis con oxigenoterapia domiciliaria, podrían ser evaluados para indicarles ventilación no invasiva en su situación estable [D].
6. Rehabilitación pulmonar. Los programas de rehabilitación pulmonar deben incluir un abordaje multidisciplinar: entrenamiento físico (entrenamiento a fuerza y resistencia de extremidades, entrenamiento de los músculos respiratorios), educación sanitaria, tratamiento nutricional y psicoterapia [A]. Existen estudios que demuestran que mejoran la calidad de vida, la capacidad de ejercicio, la capacidad máxima al mismo y reducen la disnea, pero no tienen efecto sobre la depresión y existen datos contradictorios sobre su repercusión días de hospitalización. Están indicados en pacientes con EPOC estable moderada o grave que, manteniendo tratamiento farmacológico adecuado, presenten [D]:
  - Síntomas respiratorios importantes
  - Ingresos hospitalarios frecuentes o visitas reiteradas a servicios de urgencia
  - Limitación para realizar las actividades de la vida diaria y deterioro importante de la calidad de vida
  - Actitud positiva y colaboradora
 Ni la edad del paciente, ni el FEV<sub>1</sub> serán contraindicaciones para participar en estos programas, que suelen iniciarse en el hospital en régimen ambulatorio y duran entre 8 y 12 semanas con 3-4 sesiones semanales, seguidos de programas domiciliarios.
7. Programas de atención domiciliaria. Existen en marcha programas de atención domiciliaria en pacientes con EPOC estable, que tienen por objeto el seguimiento de los mismos en fases avanzadas con el fin de evitar exacerbaciones y mejorar, tanto la calidad de vida como la eficacia del tratamiento y cuyos resultados están pendientes de

evaluación.

8. Tratamiento de la depresión y ansiedad. Son dos patologías con una elevada prevalencia en los pacientes con EPOC, y que se deben tener en cuenta principalmente en pacientes con nivel de saturación de O<sub>2</sub> inferior al 92%, con disnea severa o que hayan precisado ingreso hospitalario [D]. El tratamiento, en estos casos será el convencional [A].
9. Tratamiento quirúrgico. En situaciones muy específicas puede plantearse el tratamiento quirúrgico del paciente con EPOC. Las técnicas tienen una elevada morbimortalidad postoperatoria, por lo que la selección de los pacientes ha de ser muy cuidadosa. Las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos, aleatorizados o no, realizados hasta la fecha, parecen demostrar que estas técnicas mejoran el FEV<sub>1</sub>, la disnea y la calidad de vida, pero todavía no se ha demostrado su efecto sobre la supervivencia de los pacientes. Pueden realizarse 3 tipos de intervenciones:
  - Bullectomía: Recomendada cuando existe una sola bulla que ocupa 1/3 del hemotórax, con un FEV<sub>1</sub> < al 50% y evidencia de restricción sobre el pulmón normal, en pacientes que mantienen un nivel normal de PCO<sub>2</sub> y un aceptable DLCO [C].
  - Cirugía de reducción de volumen pulmonar: Puede valorarse esta posibilidad en pacientes que, estando con tratamiento a dosis máxima (incluyendo rehabilitación pulmonar), presentan [A]:
    - FEV<sub>1</sub> < 20%
    - PCO<sub>2</sub> < 55 mmHg
    - Presencia de enfisema severo
    - Difusión de carbónico (DLCO) < 20% del de referencia
  - Trasplante pulmonar: Puede ser uni o bipulmonar, y para su valoración influye la comorbilidad de cada paciente, así como los protocolos de cada área de trasplante. De todas formas ha de valorarse siempre: la edad del paciente, el FEV<sub>1</sub>, la PCO<sub>2</sub>, la presencia de enfisema y la presencia de hipertensión pulmonar [C].

## ¿Qué seguimiento debe hacerse?

Si el paciente se mantiene en un estadio leve-moderado de la enfermedad, pueden realizarse revisiones anuales, aunque podrían ser más frecuentes dependiendo de la evolución clínica [D]. En cualquier caso, durante el seguimiento, se debe evaluar:

- Consumo de tabaco
- Grado de disnea y sintomatología asociada
- Estado nutricional
- Realización de espirometría periódica
- Tratamiento realizado y grado de cumplimentación
- Técnica de inhalación
- Necesidad de oxigenoterapia
- Presencia de depresión o cuadro ansioso asociado
- Número, gravedad y tratamiento utilizado durante las exacerbaciones, todo ello con el objeto de ajustar el tratamiento más adecuado a la situación clínica del paciente.

## ¿Cuándo derivar al neumólogo?

Es importante una buena coordinación entre niveles asistenciales, ya que con frecuencia, principalmente en estadios avanzados de la enfermedad,

el paciente precisará de atención especializada. En general, esta consulta se puede realizar ante [D]:

- Presencia de cor pulmonale
- Indicación de oxigenoterapia domiciliaria
- Síntomas desproporcionados para la alteración funcional respiratoria
- Descenso acelerado del FEV1
- Presencia de hemoptisis o infecciones respiratorias frecuentes
- Necesidad de rehabilitación pulmonar
- Tratamiento del tabaquismo, en pacientes con intentos previos infructuosos
- Sospecha de déficit de alfa1 antitripsina
- Predominio de bullas o enfisema
- Valoración quirúrgica del enfisema o trasplante pulmonar
- Necesidad de terapia con nebulización en domicilio y/o corticoides orales de forma continua
- Valoración de la incapacidad laboral y riesgo preoperatorio

### El paciente con EPOC en situaciones especiales

1. Preparación quirúrgica. El paciente con EPOC presenta un mayor riesgo de complicaciones, aunque depende también del tipo y lugar de cirugía (menor riesgo en cirugía de la cabeza, extremidades y hemiabdomen inferior, aumenta progresivamente en cirugía de hemiabdomen superior, cirugía que implique apertura del tórax y trasplante pulmonar), así como de la comorbilidad que presente el paciente.

Aunque no existe un límite funcional que contraindique una intervención, la presencia de FEV1 bajos debe hacer considerar, si es posible, abordajes quirúrgicos más sencillos [D].

Así mismo, si la intervención lo permite, debe realizarse una optimización del tratamiento broncodilatador y si la intervención es de riesgo elevado, instruir previamente al paciente en técnicas de expansión pulmonar y expulsión de secreciones [D].

2. Viajes: Si un paciente con EPOC planea un viaje, es importante recomendarle que lo programe con anticipación, asegurando que lleve medicación para todo el período de vacaciones. Si el viaje lo realiza en avión hay que considerar que la PO2 empeora durante el vuelo. En ocasiones es preciso realizar una pulsioximetría para evaluar la necesidad de aporte de O2 durante el vuelo, que será necesario si la saturación obtenida es inferior al 92%. Si el paciente está a tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria, hay que avisar a la compañía de vuelo de esta eventualidad y aumentar el flujo de O2 durante el mismo. Se deben desaconsejar los viajes en avión a los pacientes con EPOC en situación inestable o que presenten bullas o quistes, por el riesgo de empeoramiento de su cuadro y la posibilidad de desarrollar un neumotórax espontáneo [D].

### Exacerbaciones agudas de la EPOC

La mayoría de los autores definen la exacerbación aguda de la EPOC como la presencia de alguno de los siguientes hallazgos clínicos: empeoramiento de la disnea, aumento de la purulencia y aumento del volumen del esputo, con o sin síntomas de infección del tracto respiratorio superior.

Las exacerbaciones agudas que requieren hospitalización se asocian a un aumento de la mortalidad

que asciende a un 4% y hasta un 11-24% para los pacientes que precisen tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. Hasta un 50% de los pacientes que han requerido hospitalización tendrán que ser reingresados al menos en otra ocasión a lo largo de los próximos 6 meses.

### ¿Cuáles son sus causas?

1. Infecciones:

- Bacterianas: Hasta en un 60% de las exacerbaciones agudas. Los tres gérmenes más frecuentemente implicados son: *Haemophilus influenzae* (presente hasta en un 50% de los cultivos de esputo positivos en la mayoría de los ensayos clínicos), *Streptococcus pneumoniae* y *Moxarella catharralis*, y con menor frecuencia el *Haemophilus parainfluenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y enterobacterias.

- Infecciones respiratorias víricas

2. Exposiciones a tóxicos ambientales

3. Empeoramiento de patologías asociadas, como pueden ser la insuficiencia cardíaca o infecciones sistémicas.

4. De causa desconocida: Hasta en un 30% de las ocasiones.

### ¿Cómo se clasifican las exacerbaciones agudas?

La forma más habitual de clasificarlas, se basa en los criterios de Anthonisen y colaboradores que establecen tres grados de gravedad:

1. Leve. Cuando aparece uno de los tres síntomas cardinales:

- Empeoramiento de la disnea.
- Aumento de la purulencia del esputo.
- Aumento del volumen del esputo. Y además uno de los siguientes hallazgos:

- Infección de las vías respiratorias altas en los últimos 5 días.

- Fiebre sin otra causa aparente.

- Aumento de las sibilancias.

- Aumento de la tos.

- Aumento de la frecuencia respiratoria ó cardíaca en el 20% sobre los valores basales.

2. Moderada. Cuando aparecen dos de los tres síntomas cardinales.

3. Severa. Cuando aparecen los tres síntomas cardinales.

Las exacerbaciones leves y las moderadas habitualmente pueden abordarse desde la Atención Primaria y tratarse de forma ambulatoria, siendo aconsejable realizar una revisión del paciente en las primeras 24-48 horas dependiendo de la severidad del cuadro, con el objeto de comprobar la respuesta al tratamiento y valorar la derivación a un centro hospitalario cuando la evolución no sea favorable. Sin embargo existen unos síntomas de alarma cuya presencia se asocia a una mayor severidad de la exacerbación [D]:

- Marcado aumento de la disnea.

- Taquipnea (> de 25 respiraciones).

- Insuficiencia respiratoria.

- Uso de la musculatura accesoria en reposo.

- Confusión mental aguda.

- Cianosis de reciente aparición.

- Edemas periféricos de reciente aparición.

- Disminución marcada de las actividades de la vida diaria.

La decisión de remitir a un paciente al hospital dependerá además de si está recibiendo oxigenoterapia

domiciliaria, de la cooperación que podamos esperar de él y de su familia y de la coexistencia de otras enfermedades.

### ¿Cómo se diagnostica?

El diagnóstico de la exacerbación aguda en un paciente con EPOC, es fundamentalmente clínico y solamente en determinadas circunstancias será necesario realizar pruebas complementarias.

En los pacientes tratados de forma ambulatoria desde la Atención Primaria no se recomienda la realización de radiografía de tórax ni cultivo de esputo como práctica de rutina [D]. En los pacientes con exacerbación aguda de la EPOC y que se hayan remitido al hospital deberán realizarse las siguientes pruebas complementarias [D]:

- Rx de tórax.
- Gasometría arterial (tanto para valorar la severidad, cómo para identificar pacientes que precisan oxigenoterapia o ventilación mecánica).
- EKG.
- Hemograma y bioquímica general con determinación de teofilinemia en los pacientes tratados con Teofilina.

Existen estudios observacionales, que han demostrado que no es útil la realización de una espirometría en las exacerbaciones de la EPOC como medida para determinar la severidad ó guiar el tratamiento, dado que los valores del FEV1 en el momento de la reagudización no se relacionan de forma significativa con los niveles de PO2 y sólo débilmente con los de CO2.

### ¿Con qué procesos hacer diagnóstico diferencial?

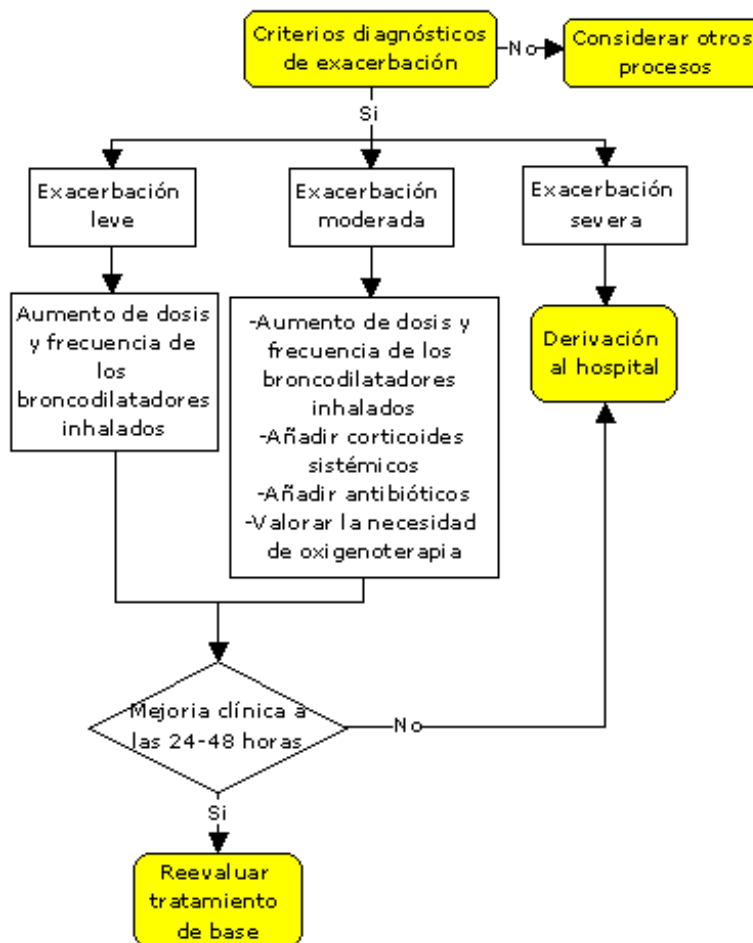
Ante un paciente diagnosticado de EPOC y con síntomas sugestivos de exacerbación aguda, deberemos hacer diagnóstico diferencial principalmente con los siguientes procesos:

- Neumonía.
- Neumotórax
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva
- Edema Pulmonar
- Tromboembolismo Pulmonar
- Cáncer de Pulmón
- Obstrucción del tracto aéreo superior
- Derrame Pleural
- Aspiración bronquial

### ¿Cómo se tratan las exacerbaciones?

Los fármacos broncodilatadores de acción corta, los corticoides sistémicos, la administración de oxígeno en pacientes con hipoxemia, la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y los antibióticos han demostrado su utilidad en el tratamiento de las reagudizaciones de la EPOC. El tratamiento con mucolíticos, las metilxantinas, los corticoides inhalados, los fármacos estimulantes respiratorios (doxapram) y la fisioterapia respiratoria lo han hecho en menor ó en ninguna medida cómo se expone a continuación.

1. **Fármacos broncodilatadores.** Los agonistas beta 2 y anticolinérgicos inhalados de acción corta deberán aumentarse de dosis o de frecuencia de administración en función del tratamiento previo a la exacerbación. Estos fármacos han demostrado mejorar tanto la función pulmonar (FEV1) como los síntomas clínicos, aunque no hay evidencia de que el grado de broncodilatación alcanzado con uno sea mayor que con otro [A].



Dado que los anticolinérgicos tienen menos efectos secundarios y éstos son más tolerables que los de los beta 2, habitualmente se recomienda empezar con los primeros y solamente cuando se hayan alcanzado las dosis máximas del fármaco elegido puede ser útil añadir el segundo fármaco broncodilatador [D].

En lo referente a los sistemas de inhalación, tanto los nebulizadores como los distintos inhaladores de mano pueden utilizarse para administrar los fármacos en la exacerbación aguda [A]. Los criterios de elección del sistema de inhalación serán los mismos que se consideran para la EPOC estable.

2. **Metilxantinas.** En función de la evidencia disponible no se recomienda el uso generalizado de estos fármacos en las exacerbaciones agudas de la EPOC [A], no han demostrado de forma consistente sus beneficios a nivel de la función pulmonar y su uso se asocia con importantes efectos secundarios. Algunos autores recomiendan administrarlos en pacientes que no han tenido una respuesta favorable al tratamiento con otros fármacos broncodilatadores [D].
3. **Corticoides sistémicos.** Los corticoides orales han demostrado ser de gran utilidad en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la EPOC [A]. Existen diferentes estudios que concluyen que en ausencia de contraindicaciones deberán utilizarse en las exacerbaciones agudas moderadas y severas [B]. Aumentan la función pulmonar (FEV1) durante las primeras 72 horas de la exacerbación, no existe evidencia de que este beneficio se mantenga por más tiempo [A].

**Grados de Recomendación**

**[A]** Existen pruebas sólidas para hacer esta recomendación. Existen estudios o alguna revisión sistemática de buena calidad con resultados homogéneos y claros.

**[B]** Existen pruebas suficientes para hacer la recomendación con claridad. Hay al menos un estudio de muy buena calidad o múltiples estudios con diseño aceptable que la sustentan.

**[C]** Existen pruebas limitadas. Al menos algún estudio aceptable.

**[D]** No hay pruebas basadas en estudios clínicos. La recomendación se sustenta únicamente en la opinión de expertos.

Con la bibliografía actual, todavía no está claro cuál debe ser la dosis ni la duración óptima del tratamiento con corticoides pero hay estudios que sugieren que incluso dosis bajas y periodos cortos de tratamiento pueden ser eficaces. Hoy por hoy la dosis más recomendada varía entre 20-60mg/día de prednisona [D], que deberá iniciarse en las primeras horas para obtener el máximo beneficio, y no debe mantenerse más de dos semanas [A].

4. Uso de antibióticos. La mejor evidencia disponible actualmente acerca del uso de antibióticos se refiere al grupo de las aminopenicilinas, macrólidos y **Tetraciclinas** y los estudios se llevaron a cabo antes de la aparición de resistencias bacterianas, sobre todo al *Streptococo pneumoniae*. Estas resistencias difieren en los distintos países y dentro de ellos, en las diferentes regiones geográficas. De nuestra revisión concluimos que la elección del antibiótico deberá realizarse en función de la gravedad de la EPOC, de la severidad de la exacerbación y de los patrones de sensibilidad local a los antibióticos [D]. El tratamiento con antibióticos deberá iniciarse en las exacerbaciones moderadas y severas, cuando se presentan dos ó más de los siguientes síntomas [A]:
  - Aumento del volumen de la expectoración
  - Aumento de la disnea
  - Aumento de la purulencia del esputo

Aunque existen estudios que demuestran que en pacientes con EPOC grave, la presencia de esputo purulento es suficiente para iniciar tratamiento antibiótico [B].

Cuanto más severa sea la enfermedad de base más beneficios se obtendrán con la administración de antibióticos [A].

Existe poca evidencia de cuál debería ser la duración apropiada de este tratamiento, pero se acepta que en ausencia de neumonía no debería ser mayor de 10 días [D].

En general, en España, es útil considerar como antibióticos de primera elección los betalactámicos como la **Amoxicilina + ácido clavulánico** o las **Cefalosporinas** orales, optando por el uso de las quinolonas (incluyendo las más recientes) en casos de enfermedad grave o en situaciones especiales (infección por *Pseudomona aeruginosa*, etc.) [D].

5. Administración de oxigenoterapia. La oxigenoterapia proporciona un gran beneficio en los pacientes con exacerbación aguda e hipoxemia. Sin embargo, conlleva el riesgo de provocar hipercapnia y desencadenar un fallo respiratorio. Aunque los estudios disponibles presentan importantes limitaciones metodológicas, se recomienda que a los pacientes en esta situación clínica, cuando no pueda realizarse una gasometría arterial, deberá realizarse, al menos, pulsioximetría [D]. Deberán recibir oxigenoterapia todos los pacientes con exacerbación aguda de la EPOC que presenten dificultad respiratoria, aunque se desconozca la saturación de oxígeno porque ésta no pueda realizarse [D]. La administración de O<sub>2</sub> deberá mantener una saturación arterial por encima del 90% [C]. En los pacientes remitidos al hospital, la relación entre el ph y la PO<sub>2</sub> en el momento del ingreso es un buen predictor para saber cuáles pueden desarrollar hipercapnia y, en consecuencia, fallo respiratorio, con la administración de oxígeno.
6. Uso de la ventilación mecánica. Las indicaciones para considerar la ventilación mecánica en las exacerbaciones agudas de la EPOC son:
  - La presencia de taquipnea mayor de 30 respira-

ciones por minuto

- Acidosis moderada ó grave (ph<7.25-7.30)
- Alteración del nivel de conciencia
- Parada respiratoria
- Presencia de otras complicaciones como pueden ser: fallo cardiaco, alteraciones hidroelectrolíticas, infecciones etc.

Existen dos tipos de ventilación mecánica:

- Ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Esta técnica se realiza a través de una máscara ajustada por la que se administra presión positiva y tiene la ventaja de que no requiere el ingreso en una unidad de cuidados intensivos. No debe aplicarse si los pacientes presentan paro respiratorio, alteraciones del nivel de conciencia o riesgo importante de aspiración. Es el tratamiento inicial de elección para los pacientes que en el curso de una exacerbación aguda han desarrollado una insuficiencia respiratoria hipercápnica [A]. Esta técnica deberá considerarse cuanto antes en el fallo respiratorio, sobretodo antes de que se inicie una acidosis severa, porque reduce la probabilidad de requerir una VMI, reduciendo la mortalidad, el fracaso del tratamiento y la duración de la estancia hospitalaria [A].
- Ventilación mecánica invasiva (VMI). En este caso la presión positiva se administra a través de un tubo o de una traqueotomía. Se empleará en los pacientes con exacerbación aguda que presenten un deterioro sistémico multiorgánico, disminución del nivel de conciencia ó en los casos en los que haya fracasado la VMNI junto con los demás tratamientos; ésta técnica debe manejarse con el paciente ingresado en la unidad de cuidados intensivos [C]. Ni los valores de la FEV<sub>1</sub> ni tampoco la edad deben influir de forma aislada en la decisión de realizar una intubación para una VMI [D], en cambio sí deberán tenerse en cuenta factores como el estado funcional, el BMI, los requerimientos de oxigenoterapia en situación estable, la presencia de otras enfermedades concomitantes e ingresos previos en unidades de cuidados intensivos [D].

**Bibliografía**

Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Primary and Secondary Care. [Internet]. NICE; 2003. [Fecha de consulta 21-1-04].

Chronic Obstructive Pulmonary Disease- PRODIGY Guidance. [Internet]. October 2001. [Fecha de consulta 21-1-04].

Chest infections- PRODIGY Guidance. [Internet]. October 2001. [Fecha de consulta 21-1-04].

Finnish Medical Society Duodecim. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). [Internet]. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications; 2002 Apr 27. Disponible en: National Guideline Clearinghouse

Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: American College of Chest Physicians; American College of Physicians. Ann Intern Med 2001 Apr 3;134(7):595-9

Community management of lower respiratory tract infection in adults. SIGN publication No. 59. [Internet]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. June 2002. [Fecha de consulta 21-1-04].

MacNee W, Calverley PMA. Chronic obstructive pulmonary disease. 7: Management of COPD. Thorax 2003;58:261-265

Rodríguez González A. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). FMC 2003;10(9):655-66

Morgan MDL, Britton JR. Chronic obstructive pulmonary disease. 8: Non-pharmacological management of COPD. Thorax 2003;58:453-457

Van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RWJG, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease The



Cochrane Library, Issue 4, 2003. Oxford: Update Software.

Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

Wood-Baker R, Poole PJ. Vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease (protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software

Tata LJ, West J, Harrison T, Farrington P, Smith C, Hubbard R. Does influenza vaccination increase consultations, corticosteroid prescriptions or exacerbations in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2003;58:835-839

Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FSF. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review) The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Oxford: Update Software

Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Bara A. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease patients with poorly reversible airflow limitation. (Cochrane Review) The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software

Ram FSF, Brocklebank DM, Muers M, Wright J, Jones PW. Pressurised metered-dose inhalers versus all other hand-held inhalers devices to deliver bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software

Ram FSF, Jones PW, Castro AA, de Brito Jardim JR, Atallah AN et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 3, 2003, Oxford: Update Software

Ram FSF, Jardim JB, Cendon S, Castro AA, Ataallah AN, Lettieri S. Inhaled ipratropium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease (protocol). The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

Barr RG, Bourbeau J, Camargo JrCA. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease (protocol).The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

Calverley PMA, Lee A, Towse L, van Noord J, Witek TJ, Kelsen S. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:855-860

Appleton S, Pilotto L, Smith B, Muhammad J. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-adrenoceptor agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease (protocol). The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software

Yang IA, Fong KF, Black PN, Rudkin S. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease (protocol). The Cochrane Library, Issue 3, 2003, Oxford: Update Software

Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin EJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2003;58:937-941

Stanbrook M, Kaplan A, Juurlink D, Poole PJ. Systemic corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease (protocol). The Cochrane Library, Issue 3, 2003, Oxford: Update Software

Randerath W, Behnke M. Combined corticosteroid and shortacting bronchodilator in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease (protocol). The Cochrane Library, Issue 3, 2003, Oxford: Update Software

Nannini L, Poole P. Combined corticosteroid and longacting bronchodilators in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease (protocol). The Cochrane Library, Issue 3, 2003, Oxford: Update Software

Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Library, Issue3, 2003, Oxford: Update Software

Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Library, Issue 3, 2003, Oxford: Update Software

Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Glodstien RS. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue3, 2003, Oxford: Update Software

Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, Martin S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Library, Issue 3, 2003, Oxford: Update Software

Monnikhof E, van der VALK P, van der Palen J, van Herwaarden C, Partridge MR, Zielhuis G. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 2003;58:394-398

Brown CD, McCrory D, White J. Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipatropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 4, 2003, Oxford: Update Software

McCrory DC, Brown CD. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 4, 2003, Oxford: Update Software

Barr RG, Rowe BH, Camargo CA Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Chchane review). The Cochrane Library, Issue 4, 2003, Oxford: Update Software

Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 4, 2003, Oxford: Update Software

Ram FSF, Wedzicha JA. Ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 4, 2003, Oxford: Update Software

Wood-Baker R, Walters EH, Gibsn P. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 4, 2003, Oxford: Update Software

Ram FSF, Lightowler JV, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review),The Cochrane Library, Issue 4, 2003, Oxford: Update Software.

Ram FSF, Wedzicha JA, Wright J, Greenstone M. Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 4, 2003, Oxford: Update Software

Kerstjens H, Postma D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Evid* 2002;8:1530-1545

Echave-Suataeta JM, Villena Garrido MV, Pérez González V. Nuevos avances en el tratamiento de la EPOC. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002;26:34-43

McCrory DC, Brown C, Gelfand E, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2001;119:1190-1209

Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C; Joint Expert Panel on COPD of the American College of Chest Physicians and the American Society. The evidence base for management of acute exacerbations of COPD: clinical practice guideline, part 1. *Chest* 2001; 119:1185-1189

Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T y Viejo JL. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:297-316

Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravites M, Molina J, Naberan K, Simonat P y Viejo JL. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:269-278

Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001 May 26;322(7297):1271

Russo RL, D'Aprile M. R. Role of antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother* 2001 (May); 35:576-581