

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

**ESTRATEGIA GLOBAL PARA DIAGNÓSTICO,
TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA
REUNIÓN DE TRABAJO NHLBI/WHO**

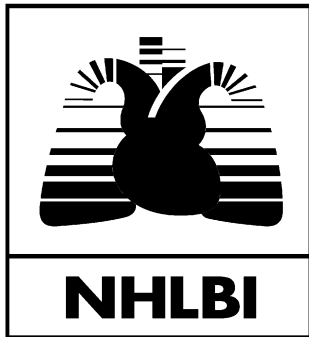
RESUMEN

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
National Heart, Lung, and Blood Institute

RESUMEN

ESTRATEGIA GLOBAL PARA DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

(Basado en la reunión de abril de 1998)



**NATIONAL HEART, LUNG,
AND BLOOD INSTITUTE**



WORLD HEALTH ORGANIZATION

Dr. Federico P. Gómez (traducción)
Dr. Roberto Rodríguez-Roisin (supervisión)

**Estrategia global para diagnóstico, tratamiento y prevención
de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: reunión de trabajo NHLBI/WHO**

National Heart, Lung, and Blood Institute: Claude Lenfant, MD

World Health Organization: Nikolai Khaltsev, MD

Romain Pauwels, MD, PhD, Coordinador
Ghent University Hospital
Ghent, Bélgica

Nicholas Anthonisen, MD
University of Manitoba
Winnipeg, Manitoba, Canadá

William C. Bailey, MD
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama, Estados Unidos

Peter J. Barnes, MD
National Heart & Lung Institute
Londres, Reino Unido

A. Sonia Buist, MD
Oregon Health Science University
Portland, Oregón, Estados Unidos

Peter Calverley, MD
University Hospital, Aintree
Liverpool, Reino Unido

Tim Clark, MD
Imperial College
Londres, Reino Unido

Leonardo Fabbri, MD
University of Modena & Reggio Emilia
Módena, Italia

Yoshinosuke Fukuchi, MD
Juntendo University
Tokio, Japón

Lawrence Grouse, MD, PhD
University of Washington
Seattle, Washington, Estados Unidos

James C. Hogg, MD
St. Paul's Hospital
Vancouver, British Columbia, Canadá

Christine Jenkins, MD
Concord Hospital
Sidney, Nueva Gales del Sur, Australia

Dirkje S. Postma, MD
Academic Hospital Groningen
Groninga, Países Bajos

Klaus F. Rabe, MD
Leiden University Medical Center
Leiden, Países Bajos

Scott D. Ramsey, MD, PhD
University of Washington
Seattle, Washington, Estados Unidos

Stephen I. Rennard, MD
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska, Estados Unidos

Roberto Rodríguez-Roisín, MD
University of Barcelona
Barcelona, España

Nikos Siafakas, MD
University of Crete Medical School
Heraklion, Grecia

Sean D. Sullivan, PhD
University of Washington
Seattle, Washington, Estados Unidos

Wan-Cheng Tan, MD
National University Hospital
Singapur

Staff de GOLD

Sarah DeWeerd
Editor
Seattle, Washington, Estados Unidos

Suzanne S. Hurd, PhD
Director científico
Bethesda, Maryland, Estados Unidos

Evaluadores

Individuales

Sherwood Burge (Reino Unido)
Maira Chan-Yeung (Hong Kong)
James Donohue (Estados Unidos)
Nicholas J. Gross (Estados Unidos)
Helgo Magnussen (Alemania)
Donald Mahler (Estados Unidos)
Jean-Francois Muir (Francia)
Mrigendra Pandey (India)
Peter Paré (Canadá)
Thomas Petty (Estados Unidos)
Michael Plit (Sudáfrica)
Sri Ram (Estados Unidos)
Harold Rea (Nueva Zelanda)
Andrea Rossi (Italia)
Maureen Rutten-van Molken (Países Bajos)
Marina Saetta (Italia)
Raj Singh (India)
Frank Speizer (Estados Unidos)
Robert Stockley (Reino Unido)
Donald Tashkin (Estados Unidos)
Ian Town (Nueva Zelanda)
Paul Vermeire (Bélgica)
Gregory Wagner (Estados Unidos)
Scott Weiss (Estados Unidos)
Miel Wouters (Países Bajos)
Jan Zielinski (Polonia)

Sociedades e Instituciones Científicas

American College of Chest Physicians
Suzanne Pingleton

American Thoracic Society
Bart Celli
William Martin

Austrian Respiratory Society
Friedrich Kummer

Arab Respiratory Society
Salem El Sayed

Thoracic Society of Australia and New Zealand
Alastair Stewart
David McKenzie
Peter Frith

Australian Lung Foundation
Robert Edwards

Belgian Society of Pneumology
Marc Decramer
Jean-Claude Yernault

British Thoracic Society
Neil Pride

Canadian Thoracic Society
Louis-Philippe Boulet
Kenneth Chapman

Chinese Respiratory Society
Nan-Shan Zhong
Yuanjue Zhu

Croatian Respiratory Society
Neven Rakusic
Davor Plavec

Czech Thoracic Society
Stanislav Kos
Jaromir Musil
Vladimir Vondra

European Respiratory Society
Marc Decramer (Bélgica)

French Speaking Pneumological Society
Michel Fournier
Thomas Similowski

Hungarian Respiratory Society
Pal Magyar

Japanese Respiratory Society
Yoshinosuke Fukuchi

Latin American Thoracic Society
Juan Figueroa (Argentina)
Maria Christina Machado (Brasil)
Ilma Paschoal (Brasil)
José Jardim (Brasil)
Gisele Borzone (Chile)
Orlando Díaz (Chile)
Patricio González (Chile)
Carmen Lisboa (Chile)
Rogelio Pérez Padilla (México)
Jorge Rodríguez De Marco (Uruguay)
Maria Victorina López (Uruguay)
Roberto López (Uruguay)

Malaysian Thoracic Society
Zin Zainudin

Norwegian Thoracic Society

Amund Gulsvik
Ernst Omenaas

Polish Phthisiopneumonological Society

Michal Pirozynski

Romanian Society of Pulmonary Diseases

Traian Mihaescu
Sabina Antoniu

Singapore Thoracic Society

Alan Ng
Wei Keong

Slovakian Pneumological and Phthisiological Society

Ladislav Chovan

Slovenian Respiratory Society

Stanislav Suskovic

South African Thoracic Society

James Joubert

Spanish Society of Pneumology

Teodoro Montemayor Rubio
V́ctor Sobradillo

Swedish Society for Chest Physicians

Kjell Larsson
Sven Larsson
Claes-Goran Löfdahl

Swiss Pulmonary Society

Philippe Leuenberger
Erich Russi

Thoracic Society of Thailand

Ploysongsang Youngyudh

**Vietnam Asthma-Allergology and Clinical
Immunology Association**

Nguyen Nang An

ÍNDICE

Prólogo	VI
Introducción	1
1. Definición y clasificación de la gravedad	2
Definición	2
Clasificación de la gravedad	2
Patogénesis	3
Anatomía patológica	3
Fisiopatología	3
2. Impacto de la EPOC	4
Epidemiología	4
Impacto socioeconómico de la EPOC	4
Factores de riesgo	5
3. Componentes del tratamiento de la EPOC	6
Introducción	6
Componente 1: Evaluación y monitorización de la enfermedad	6
Diagnóstico	6
Monitorización y evaluación del curso de la enfermedad	8
Componente 2: Reducción de los factores de riesgo	9
Prevención y cesación del hábito de fumar	9
Exposición laboral	10
Contaminación ambiental y de espacios cerrados	10
Componente 3: Tratamiento de la EPOC estable	11
Introducción	11
Educación	11
Tratamiento farmacológico	11
Broncodilatadores	12
Glucocorticosteroides	13
Otros tratamientos farmacológicos	14
Tratamiento no farmacológico	15
Rehabilitación	15
Oxigenoterapia	15
Ventilación mecánica	15
Tratamientos quirúrgicos	15
Componente 4: Tratamiento de las exacerbaciones	16
Diagnóstico y valoración de la gravedad	16
Cuidados domiciliarios	17
Tratamiento hospitalario	17
Alta hospitalaria y seguimiento	20
4. Futuras investigaciones	20
Bibliografía	22

PRÓLOGO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema de suma importancia para la salud pública. Es la cuarta causa de morbilidad en los Estados Unidos¹ y se calcula que en el año 2020 será la quinta causa en el impacto global por enfermedades a escala mundial, según un estudio del Banco Mundial/Organización Mundial de la Salud². La EPOC no recibe todavía la atención suficiente por parte de las autoridades sanitarias y los gobiernos. Con estas inquietudes en mente, un grupo de científicos animó al National Heart, Lung, and Blood Institute de los Estados Unidos y a la Organización Mundial de la Salud a auspiciar la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD). Entre los objetivos principales de GOLD están la concienciación de la importancia de la EPOC y el propósito de ayudar a las miles de personas que padecen esta enfermedad y que mueren prematuramente a causa de ella o de sus complicaciones.

El primer paso en el programa GOLD fue preparar el Informe de Consenso de la Reunión de Trabajo, Estrategia Global para Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la EPOC. El comité de expertos de GOLD, un grupo seleccionado de profesionales de la sanidad con experiencia en las áreas de neumología, epidemiología, socioeconomía, salud pública y educación sanitaria, examinó las normativas existentes de la EPOC, y las nuevas aportaciones sobre los mecanismos patogénicos de la EPOC incluidos en cualquier documento o informe consensuado. Muchas de estas recomendaciones requerirán un análisis y una evaluación adicionales cuando el programa GOLD sea implementado.

Uno de los principales problemas es la falta de información sobre las causas y la prevalencia de la EPOC, sobre todo en países en vías de desarrollo. Por otra parte, mientras que el hábito de fumar es el principal factor de riesgo conocido, queda mucho por aprender sobre otras posibles causas de esta enfermedad. La iniciativa GOLD pretende llamar la atención de gobiernos, autoridades sanitarias, profesionales de la sanidad y público general en relación con la EPOC, en la que es fundamental el esfuerzo concertado de las partes implicadas para poder controlar este grave problema sanitario público.

Me gustaría manifestar mi agradecimiento a los miembros que prepararon detalladamente el Informe de Consenso y a su coordinador, el profesor Romain Pauwels. Es un honor para el National Heart, Lung, and Blood Institute ser uno de los patrocinadores. Esperamos trabajar con la Organización Mundial de la Salud y todas las otras organizaciones e individuos interesados, para alcanzar las metas de la iniciativa GOLD.

El trabajo del Informe de Consenso GOLD fue patrocinado por subvenciones educacionales del Departamento de Enfermedades Respiratorias del Hospital Universitario de Ghent, Bélgica (Centro Colaborador con la OMS para el Tratamiento del Asma y EPOC), AstraZeneca, Aventis, Bayer, Boehringer Ingelheim, Byk Gulden, Chiesi, GlaxoSmithKline, MIAT, Merck, Sharp & Dohme, Mitsubishi Pharma, Nikken Chemicals, Novartis, Pfizer, Schering-Plough, Yamanouchi y Zambon.

Claude Lenfant, MD
Director
National Heart, Lung, and Blood Institute

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una importante causa de morbilidad entre las enfermedades crónicas en todo el mundo. La EPOC es actualmente la cuarta causa de muerte a escala mundial³ y puede predecirse que su prevalencia y mortalidad se incrementarán en las próximas décadas. Es necesario realizar un esfuerzo internacional unificado para intentar invertir estas tendencias.

La Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (**G**lobal Initiative for Chronic **O**bstructive Lung Disease, GOLD) está auspiciada por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) de los Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sus metas apuntan a promover la concienciación de la importancia de la EPOC y a reducir su morbilidad. Los objetivos de GOLD pretenden mejorar la prevención y el tratamiento de la EPOC, a través de un esfuerzo mundial concertado entre todas las partes involucradas en las distintas facetas del cuidado de la salud y la política sanitaria, y estimular un interés renovado en la investigación de esta enfermedad sumamente prevalente.

El Informe de la Reunión de Trabajo de GOLD, denominado Estrategia Global para Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la EPOC, contempla la EPOC desde cuatro componentes: 1) evaluación y monitorización de la enfermedad; 2) reducción de los factores de riesgo; 3) tratamiento de la EPOC estable; 4) tratamiento de las exacerbaciones. El Informe de la Reunión de Trabajo se basa en los conceptos actuales mejor documentados sobre la patogénesis de la EPOC y en las evidencias más apropiadas de estrategias de tratamiento y prevención de la enfermedad. Ha sido desarrollado por profesionales especializados en la investigación y la asistencia de pacientes con EPOC, y revisado exhaustivamente por numerosos expertos y sociedades científicas. Antes de su publicación, el Informe de la Reunión de Trabajo fue reexaminado por el NHLBI y la OMS. Este Resumen proporciona la información más destacada sobre la EPOC; el Informe Completo de la Reunión de Trabajo aporta todos los detalles.

En la sección 3, «Componentes del tratamiento de la EPOC», los niveles de evidencia han sido asignados en cada caso siguiendo el sistema desarrollado por el NHLBI (tabla 1). Los niveles de evidencia se indican en negrita y entre paréntesis después de una afirmación relevante, p. ejemplo, (**Evidencia A**).

Tabla 1 - Descripción de los niveles de evidencia

Categoría de evidencia	Origen de la evidencia	Definición
A	Estudios aleatorizados y controlados (EAC). Gran cantidad de datos	La evidencia proviene de los resultados de EAC bien diseñados que proporcionan un patrón consistente de hallazgos en la población a la que se realiza la recomendación. La categoría A requiere un sustancial número de estudios que incluye un gran número de participantes
B	Estudios aleatorizados y controlados (EAC). Datos limitados	La evidencia proviene de los resultados de estudios de intervención que incluyen sólo un limitado número de pacientes, análisis post hoc o en subgrupos, de EAC, o metanálisis de EAC. En general, se aplica la categoría B cuando existen pocos estudios aleatorizados, o éstos son de pequeño tamaño de muestra, o fueron realizados en poblaciones diferentes a la cual se dirige la recomendación, o los resultados son de alguna forma inconsistentes
C	Estudios no aleatorizados. Sólo observacionales	La evidencia proviene de los resultados de estudios no controlados o no aleatorizados o estudios observacionales
D	Opinión de un comité de consenso	Esta categoría sólo se utiliza en casos en que se considera de valor realizar alguna recomendación y que la bibliografía clínica en la materia es insuficiente para justificar su clasificación en alguna de las otras categorías El comité de consenso se basa en la experiencia clínica o en el conocimiento de que no reúnen los criterios listados en las categorías anteriores

1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD

DEFINICIÓN

La EPOC es un proceso patológico que se caracteriza por una limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible. La limitación del flujo aéreo es, por lo general, progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o gases nocivos.

El diagnóstico de EPOC debe considerarse en cualquier paciente que presenta síntomas como tos, aumento de la producción de esputo o disnea, y/o antecedentes de exposición a los factores de riesgo de la enfermedad. El diagnóstico se confirma por medio de la espirometría. La constatación de un volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1) posbroncodilatador $<80\%$ del valor de referencia en asociación con un FEV_1 /capacidad vital forzada (FVC) $<70\%$ confirma la presencia de limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible. En caso de que no se disponga de espirometría, el diagnóstico de EPOC debe basarse en todos los medios disponibles. Para sustentar el diagnóstico pueden utilizarse síntomas y signos clínicos, como dificultad respiratoria o aumento del tiempo espiratorio. Asimismo, la disminución del pico de flujo espiratorio es consistente con el diagnóstico de EPOC, pero tiene poca especificidad ya que puede ser causado por otras enfermedades pulmonares o por maniobras incorrectas. Con el fin de mejorar el diagnóstico de EPOC deben realizarse los esfuerzos necesarios para acceder a una espirometría perfectamente estandarizada. La tos crónica y el aumento de la producción de esputo preceden frecuentemente en varios años al desarrollo de la limitación del flujo aéreo, si bien no todos los individuos con estos síntomas van a desarrollar EPOC.

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD

A efectos pedagógicos, se propone una clasificación de la gravedad de la enfermedad simplificada en cuatro estadios (**tabla 2**). El tratamiento de la EPOC se basa principalmente en la presencia de síntomas, si bien la correlación entre éstos y el grado de limitación del flujo aéreo es pobre. Por consiguiente, la clasificación en estadios es una aproximación pragmática que apunta a su aplicación práctica y que sólo debe considerarse como instrumento educativo y orientación general para el tratamiento de la enfermedad. Todos los valores de FEV_1 se refieren a la medición realizada tras broncodilatación.

Estadio 0: En riesgo – Caracterizado por tos crónica y aumento de la producción de esputo. Los parámetros espirométricos de función pulmonar son todavía normales.

Estadio I: EPOC leve – Caracterizado por limitación leve del flujo aéreo ($FEV_1/FVC <70\%$ si bien con un $FEV_1 >80\%$ del valor de referencia) y generalmente, pero no siempre, por tos crónica y aumento de la producción de esputo. En este estadio, el individuo puede ignorar que su función pulmonar es anormal.

Estadio II: EPOC moderada – Caracterizado por un mayor deterioro de la limitación del flujo aéreo ($30\% \leq FEV_1 <80\%$ del valor de referencia) y en general por progresión de los síntomas y dificultad respiratoria que se manifiesta característicamente durante el ejercicio. Éste es el estadio en que los pacientes usualmente solicitan atención médica debido a la disnea o a una exacerbación de la enfermedad. La distinción entre los estadios IIA y IIB se basa en el hecho de que las exacerbaciones se observan especialmente en pacientes con un FEV_1 inferior al 50% del valor de referencia. La presencia de exacerbaciones repetidas tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y requiere un tratamiento apropiado.

Tabla 2 - Clasificación de la gravedad de la EPOC

Estadio	Características
0: En riesgo	<ul style="list-style-type: none"> Espirometría normal Síntomas crónicos (tos, aumento de la producción de esputo)
I: EPOC leve	<ul style="list-style-type: none"> $FEV_1/FVC <70\%$ $FEV_1 \geq 80\%$ ref Con o sin síntomas crónicos (tos, aumento de la producción de esputo)
II: EPOC moderada	<ul style="list-style-type: none"> $FEV_1/FVC < 70\%$ $30\% \leq FEV_1 < 80\%$ ref (IIA: $50\% \leq FEV_1 <80\%$ ref) (IIB: $30\% \leq FEV_1 <50\%$ ref) Con o sin síntomas crónicos (tos, aumento de la producción de esputo, disnea)
III: EPOC grave	<ul style="list-style-type: none"> $FEV_1/FVC <70\%$ $FEV_1 <30\%$ ref o $FEV_1 <50\%$ ref más insuficiencia respiratoria o cardiaca derecha

FEV_1 : volumen espiratorio máximo en el primer segundo; ref: valor de referencia; FVC: capacidad vital forzada; insuficiencia respiratoria: presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) inferior a 8,0 kPa (60 mmHg) con o sin presión parcial de CO_2 arterial ($PaCO_2$) superior a 6,7 kPa (50 mmHg), respirando aire ambiente y al nivel del mar.

Estadio III: EPOC grave – Caracterizado por limitación importante del flujo aéreo ($FEV_1 < 30\%$ del valor de referencia), presencia de insuficiencia respiratoria o signos clínicos de insuficiencia cardiaca derecha. Los pacientes pueden tener EPOC grave (estadio III) incluso si el FEV_1 es $> 30\%$ del valor de referencia, si están presentes estas complicaciones. En este estadio, la calidad de vida se encuentra sustancialmente afectada y las exacerbaciones pueden poner en riesgo la vida de los pacientes.

No se incluyen los casos de limitación del flujo aéreo poco reversibles que se asocian a bronquiectasias, fibrosis quística, tuberculosis o asma, a menos que estas condiciones coexistan con la EPOC. En muchos países en vías de desarrollo son frecuentes tanto la tuberculosis pulmonar como la EPOC. Por consiguiente, en todos los individuos con síntomas de EPOC debe considerarse la posibilidad de tuberculosis, sobre todo en áreas donde se sabe que esta enfermedad es más prevalente. En países en que la prevalencia de tuberculosis es más reducida, el posible diagnóstico de esta enfermedad pasa en ocasiones inadvertido.

PATOGÉNESIS

La EPOC se caracteriza por la presencia de un proceso inflamatorio crónico que afecta las vías aéreas, el parénquima y la circulación pulmonar. En distintas áreas del pulmón existe un incremento de macrófagos, linfocitos T (predominantemente CD8+) y neutrófilos. Asimismo, las células inflamatorias activadas liberan una variedad de mediadores –incluyendo el leucotrieno B_4 (LTB_4)⁴, la interleucina 8 ($IL-8$)⁵⁻⁷, el factor alfa de necrosis tumoral ($TNF-\alpha$)^{5,8} y otros– capaces de lesionar las estructuras pulmonares y/o orquestar la inflamación neutrofílica. Además de la inflamación, otros dos procesos que parecen ser de relevancia en la patogénesis de la EPOC son el desequilibrio de enzimas proteolíticas y antiproteasas en el pulmón y el estrés oxidativo.

La inflamación pulmonar está provocada por la exposición inhalatoria a partículas y gases nocivos. El humo del tabaco puede inducir inflamación y lesionar directamente el pulmón⁹⁻¹⁴. Si bien se dispone de escasos datos, es probable que otros factores de riesgo de EPOC puedan iniciar un proceso inflamatorio similar¹⁵⁻¹⁹ y se cree que esta inflamación puede conducir al desarrollo de EPOC.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las alteraciones anatomopatológicas características de la EPOC pueden encontrarse en las vías aéreas centrales y periféricas, el parénquima y la circulación pulmonar. En las vías aéreas centrales –tráquea, bronquios y bronquiolos mayores de 2-4 mm de diámetro interno–, las células inflamatorias infiltran el epitelio superficial^{9,20,21}. Asimismo, se observa agrandamiento de las glándulas secretoras mucosas e incremento del número de células caliciformes, que

se asocian con hipersecreción mucosa. En las vías aéreas periféricas –pequeños bronquios y bronquiolos con un diámetro interno inferior a 2 mm–, la inflamación crónica conlleva ciclos repetidos de lesión y reparación de la pared de la vía aérea²². Como resultado del proceso de reparación se produce el remodelado estructural de la pared de la vía aérea, con incremento del contenido de colágeno y la formación de tejido cicatricial, que conducen al estrechamiento de la luz y a la obstrucción permanente de las vías aéreas²³.

La destrucción del parénquima pulmonar en pacientes con EPOC ocasiona característicamente la formación de enfisema centrolobulillar, lo cual comporta la dilatación y destrucción de bronquiolos respiratorios²⁴. En los casos leves, estas lesiones ocurren principalmente en las regiones superiores del pulmón, pero en los más avanzados pueden extenderse difusamente a todo el pulmón y comporta la destrucción del lecho capilar pulmonar. El desequilibrio entre enzimas proteolíticas y antiproteinasas endógenas en el pulmón –debido a factores genéticos o a la acción de células inflamatorias y mediadores– es un mecanismo que parece ser de gran importancia en la destrucción enfisematosa del pulmón. Asimismo, puede estar implicado el estrés oxidativo secundario al proceso inflamatorio²⁵.

Los cambios vasculares pulmonares en la EPOC se caracterizan por el engrosamiento de la pared de los vasos que se inicia precozmente en la historia natural de la enfermedad. El engrosamiento de la íntima es el primer cambio estructural²⁶, seguido por el incremento del músculo liso y la infiltración de pared vascular por células inflamatorias²⁷. A medida que la EPOC empeora, el incremento del músculo liso y del contenido de proteoglicanos y colágeno²⁸ provoca un engrosamiento aún mayor de la pared vascular.

FISIOPATOLOGÍA

Las alteraciones anatomopatológicas pulmonares son responsables de los cambios fisiológicos correspondientes característicos de la enfermedad, que incluyen hipersecreción mucosa, disfunción ciliar, limitación del flujo aéreo, hiperinsuflación pulmonar, anomalías del intercambio gaseoso, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. Por lo general, estas alteraciones se producen en el citado orden en el curso de la enfermedad.

La hipersecreción mucosa y la disfunción ciliar son responsables de la tos crónica y el aumento de la producción de esputo. Estos síntomas pueden estar presentes durante muchos años antes de que se desarrollen otros síntomas o anomalías fisiopatológicas.

La limitación del flujo espiratorio, preferentemente documentada por medio de la espirometría, es el sello distintivo de los cambios fisiopatológicos de la EPOC y es la clave para el diagnóstico de la enfermedad. Se debe principalmente a la obstrucción permanente de las vías aéreas y al

aumento consecuente de su resistencia. La destrucción de los anclajes alveolares, que impide que las pequeñas vías aéreas mantengan su estructura normal, desempeña un papel menos relevante.

En la EPOC avanzada, la obstrucción de las vías aéreas periféricas, la destrucción del parénquima y las anomalías vasculares pulmonares reducen la capacidad del pulmón para el intercambio gaseoso y provocan el desarrollo de hipoxemia y, posteriormente, de hipercapnia. La hipertensión pulmonar, que aparece más tardíamente en el curso de la EPOC (estadio III: EPOC grave), es la complicación cardiovascular de mayor importancia y da paso al desarrollo de *cor pulmonale* con un peor pronóstico²⁹. La prevalencia y la historia natural del *cor pulmonale* en el curso de la EPOC aún no han sido completamente clarificados.

2. IMPACTO DE LA EPOC

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de la información disponible sobre la prevalencia, la morbilidad y la mortalidad de la EPOC proviene de los países desarrollados. Sin embargo, incluso en estos países, los datos epidemiológicos precisos de la EPOC son difíciles y costosos de obtener.

En general, los datos de prevalencia y morbilidad infravaloran el impacto total de la EPOC debido a que usualmente no se diagnostica la enfermedad hasta que es clínicamente evidente y moderadamente avanzada. La definición imprecisa y variable de la EPOC ha hecho difícil cuantificar la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad tanto en países desarrollados³⁰, como en aquellos en vías de desarrollo. Los datos de mortalidad también infravaloran la EPOC como causa de muerte, debido a que esta enfermedad es frecuentemente citada como un factor contribuyente, y no como la causa subyacente de muerte, o puede de hecho no ser mencionada en absoluto³¹.

Prevalencia: En el Estudio del Impacto Global de las Enfermedades, auspiciado por la OMS y el Banco Mundial^{2,32}, la prevalencia mundial de la EPOC en 1990 fue estimada en 9,34/1.000 en hombres y 7,33/1.000 en mujeres. Sin embargo, estas estimaciones incluyen todas las edades e infravaloran la verdadera prevalencia de la EPOC en adultos de mayor edad. La prevalencia de la EPOC es más alta en países donde el hábito de fumar ha sido, o todavía es, más común, mientras que es más baja en aquellos otros en donde el consumo de tabaco está menos difundido o el consumo total de tabaco por individuo es más reducido.

Morbilidad: Los pocos datos disponibles indican que la morbilidad debida a la EPOC aumenta con la edad y es mayor en hombres que en mujeres¹. La EPOC es responsa-

Tabla 3 - Comparación de los costes directos e indirectos de la EPOC entre cuatro países

País (ref.)	Año	Costes directos (millones de US\$)	Costes indirectos (millones de US\$)	Total (millones de US\$)	Per capita* (US\$)
Reino Unido ³³	1996	778	3.312	4.090	65
Países Bajos ³⁴	1993	256	N/D	N/D	N/D#
Suecia ³⁵	1991	179	281	460	60
EE.UU. ¹	1993	14.700	9.200	23.900	87

*La evaluación *per capita* se basa en la población estimada en 1993 de acuerdo con el Consejo de Población de Naciones Unidas, expresado en dólares norteamericanos. #Los autores no aportaron la estimación de los costes indirectos. N/D: no disponibles; US\$: dólares norteamericanos.

ble de una parte significativa de las consultas médicas, las visitas a los servicios de urgencias y las hospitalizaciones.

Mortalidad: La EPOC es actualmente la cuarta causa mundial de muerte² y puede estimarse un aumento de la prevalencia y la mortalidad por esta enfermedad en las próximas décadas^{2,32}. En los Estados Unidos, la mortalidad por EPOC es muy baja entre las personas menores de 45 años, pero asciende a la cuarta o quinta posición como causa de muerte entre los individuos mayores de 45 años¹.

IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA EPOC

En la **tabla 3** se describe el impacto socioeconómico de la EPOC en cuatro países con estilo occidental de práctica

Tabla 4 - Principales causas de pérdidas de años de vida ajustado por invalidez (Disability-Adjusted Life Year, DALY) a escala mundial, en 1990 y proyectadas en 2020^{2,32}

Lesión o enfermedad	Situación en 1990	Porcentaje del total de DALY	Situación en 2020	Porcentaje del total de DALY
Infecciones respiratorias bajas	1	8,2	6	3,1
Enfermedades diarreicas	2	7,2	9	2,7
Afecciones del periodo perinatal	3	6,7	11	2,5
Depresión unipolar mayor	4	3,7	2	5,7
Enfermedad cardiaca isquémica	5	3,4	1	5,9
Enfermedad cerebrovascular	6	2,8	4	4,4
Tuberculosis	7	2,8	7	3,1
Sarampión	8	2,6	25	1,1
Accidentes de tráfico	9	2,5	3	5,1
Anomalías congénitas	10	2,4	13	2,2
Malaria	11	2,3	19	1,5
EPOC	12	2,1	5	4,1
Cáncer broncopulmonar y de tráquea	33	0,6	15	1,8

Reproducida con permiso de Murray CLJ, López AD. Science 1999; 274: 740-743. Copyright 1999 American Association for the Advancement of Science.

médica e infraestructuras públicas o privadas de seguro médico. No se dispone de datos similares de países en vías de desarrollo.

El Estudio del Impacto Global de las Enfermedades^{2,32} ha estimado el impacto de la mortalidad e invalidez atribuibles a las principales enfermedades y lesiones, utilizando una medida compuesta por el impacto de cada problema de salud, conocido como «año de vida ajustado por invalidez» (Disability-Adjusted Life Year, DALY), equivalente a la suma de los años perdidos por mortalidad prematura y aquellos otros vividos con incapacidad, ajustados por la gravedad de la propia incapacidad. Según estas proyecciones, en el año 2020 la EPOC será la quinta causa mundial de pérdidas DALY (clasificada duodécima en 1990), por detrás de la enfermedad cardiaca isquémica, la depresión mayor, los accidentes de tráfico y la enfermedad cerebrovascular (**tabla 4**).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de la EPOC incluyen los propios del huésped y otros relacionados con la exposición al medio ambiente, mientras que la enfermedad sobreviene de la interacción entre estos dos factores. Si bien uno de los factores del huésped mejor documentados es el déficit hereditario de la enzima alfa-1-antitripsina, no se han identificado todavía otros genes implicados en la patogénesis de EPOC. Los factores medioambientales de mayor importancia son el humo del tabaco, la exposición a polvos y sustancias químicas industriales (vapores, irritantes, humos) y la contaminación ambiental, ya sea en espacios abiertos (atmosférica) o cerrados.

El papel del sexo como factor de riesgo de EPOC es aún incierto. En el pasado, la mayoría de los estudios demostraba una mayor prevalencia y mortalidad a causa de EPOC entre hombres³⁶⁻³⁹. Estudios más recientes^{1,40}, procedentes de países desarrollados, demuestran que la prevalencia de EPOC es casi igual en hombres que en mujeres, lo que probablemente refleje cambios en los hábitos tabáquicos. Además, algunos estudios han sugerido que las mujeres son más susceptibles a los efectos del humo del tabaco^{38,41}. Ésta es una pregunta importante dada la proporción creciente de mujeres fumadoras, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.

Factores del huésped

Genes: Se cree que numerosos factores genéticos aumentan (o disminuyen) el riesgo de un individuo a desarrollar EPOC. El factor de riesgo genético mejor documentado es el infrecuente déficit hereditario de la enzima alfa-1 antitripsina⁴²⁻⁴⁴. El desarrollo prematuro y acelerado de enfisema panlobulillar y la reducción de la función pulmonar ocurren en muchos de los individuos, tanto fumadores como no fumadores, con déficit importante de esta enzima, aunque el tabaquismo incrementa considerablemente el riesgo. Aún no se han identificado otros genes involucrados en la patogénesis de la EPOC.

Hiperreactividad bronquial: El asma y la hiperreactividad bronquial, señalados como factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la EPOC⁴⁵, son afecciones complejas vinculadas a factores genéticos y ambientales. Se desconoce, en la actualidad en qué medida estas enfermedades influyen en el desarrollo de la EPOC. Asimismo, puede aparecer hiperreactividad bronquial tras la exposición al humo del tabaco u otros irritantes ambientales y, por lo tanto, estas afecciones pueden considerarse como enfermedades de la vía aérea relacionadas con el hábito de fumar.

Crecimiento del pulmón: El crecimiento del pulmón es un proceso que se encuentra vinculado con acontecimientos que pueden presentarse durante la gestación, con el peso al nacer y con diversas exposiciones durante la infancia⁴⁶⁻⁵⁰. La reducción de la función pulmonar máxima alcanzada (medida por espirometría) podría identificar a individuos con mayor riesgo de desarrollar EPOC⁵¹.

Exposiciones

Humo del tabaco: Los fumadores de cigarrillos presentan una prevalencia más alta de anomalías de la función pulmonar y síntomas respiratorios, una mayor proporción anual de reducción del FEV₁ y una tasa de muerte por EPOC superior a los no fumadores. Los fumadores de pipa y de cigarrillos presentan tasas de morbimortalidad por EPOC más elevadas que los no fumadores, aunque éstas son más reducidas que en los fumadores de cigarrillos⁵². No todos los fumadores desarrollan una EPOC clínicamente significativa, lo cual sugiere que los factores genéticos deben modificar el riesgo individual. La exposición pasiva al humo del tabaco también puede contribuir a padecer síntomas respiratorios y EPOC, por el incremento de la carga total de partículas y gases inhalados^{36,53,54}. Fumar durante el embarazo también puede poner en riesgo al feto, afectando el crecimiento intrauterino y desarrollo del pulmón y, posiblemente, condicionando el sistema inmunológico^{50,55}.

Polvos y sustancias químicas laborales: Cuando la exposición a polvos y sustancias químicas laborales (vapores, irritantes, humos) es prolongada y de suficiente magnitud puede provocar la aparición de EPOC, independientemente del humo del tabaco, e incrementar el riesgo de sufrir la enfermedad en caso de que coexista tabaquismo⁵⁶. La exposición a partículas de distintos materiales, irritantes, polvos orgánicos y agentes sensibilizantes puede incrementar la hiperreactividad bronquial⁵⁷, en especial en las vías aéreas ya lesionadas por otras exposiciones profesionales, humo de tabaco o asma.

Contaminación ambiental en espacios abiertos y cerrados: Los altos grados de contaminación ambiental urbana son lesivos para los individuos con enfermedades cardíacas o pulmonares. El papel de la contaminación ambiental como causa de EPOC es incierto, pero parece ser de menor importancia comparado con el hábito de fumar. La contaminación de espacios cerrados, a partir de combustibles utili-

zados para cocinar y calentar ambientes pobremente ventilados, ha sido implicada como factor de riesgo para el desarrollo de EPOC⁵⁸⁻⁶⁷.

Infecciones: El antecedente de infecciones respiratorias graves en la infancia se ha asociado a una reducción de la función pulmonar y a un incremento de los síntomas respiratorios en la edad adulta⁵¹. No obstante, las infecciones víricas pueden vincularse a otro factor, como el bajo peso al nacer, el cual se relaciona por sí mismo con el desarrollo de EPOC.

Situación socioeconómica: Distintas evidencias demuestran que el riesgo de desarrollar EPOC se relaciona inversamente con la situación socioeconómica⁶⁸. Sin embargo, no se ha aclarado si esta situación refleja la exposición a contaminantes ambientales, el hacinamiento, la mala alimentación o a otros factores relacionados con la situación socioeconómica^{67, 69}.

3. COMPONENTES DEL TRATAMIENTO DE LA EPOC

INTRODUCCIÓN

Un plan de tratamiento efectivo de la EPOC incluye cuatro componentes: 1) evaluación y supervisión de la enfermedad; 2) reducción de los factores de riesgo; 3) tratamiento de la EPOC estable; 4) tratamiento de las exacerbaciones.

Los objetivos del tratamiento eficaz de la EPOC consisten en:

- Prevenir la progresión de la enfermedad.
- Aliviar los síntomas.
- Mejorar la tolerancia al ejercicio.
- Mejorar el estado general de salud.
- Prevenir y tratar las complicaciones.
- Prevenir y tratar las exacerbaciones.
- Reducir la mortalidad.

Estos objetivos deben alcanzarse con un mínimo de efectos secundarios como consecuencia del tratamiento, lo cual representa un reto particular en el caso de los pacientes con EPOC, en quienes son frecuentes otras comorbilidades. Hasta qué punto estas metas pueden alcanzarse depende de cada individuo y algunos tratamientos serán más beneficiosos en más de un aspecto. Para seleccionar un plan de tratamiento, se deben considerar los beneficios y los riesgos individuales, así como los costes, directos e indirectos, para la sociedad.

Los pacientes deben ser identificados antes de alcanzar las fases terminales de la enfermedad, cuando la invalidez es ya sustancial. Sin embargo, todavía son inciertos los beneficios de planes comunitarios basados en mediciones espirométricas de la población general o la de fumadores. Un aspecto esencial del cuidado de la sanidad pública en relación con esta enfermedad es la educación de pacientes y médicos para

reconocer que la tos, el aumento de la producción de esputo y sobre todo la disnea no son síntomas triviales.

En pacientes con EPOC, la reducción de la terapéutica una vez alcanzado el control sintomático normalmente no es posible. El deterioro progresivo de la función pulmonar suele requerir la introducción sucesiva de nuevos tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, para intentar limitar el impacto de estos cambios. Las agudizaciones de los signos y síntomas, una característica distintiva de la EPOC, deterioran la calidad de vida de los pacientes y afectan su estado general de salud. El tratamiento apropiado y las medidas de prevención para evitar nuevas exacerbaciones deben ser desarrollados lo más rápidamente posible.

COMPONENTE 1: EVALUACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

ASPECTOS DE INTERÉS

- El diagnóstico de EPOC se basa en una historia de exposición a los factores de riesgo y la presencia de limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible, independientemente de la presencia o no de síntomas.
- En pacientes que presentan tos crónica y aumento de la producción de esputo, con una historia de exposición a factores de riesgo, debe evaluarse la presencia de limitación del flujo aéreo, a pesar de que no presenten disnea.
- La espirometría es el principal instrumento para el diagnóstico y evaluación de la EPOC ya que es la forma más reproducible, estandarizada y objetiva de medir la limitación del flujo aéreo. Valores de $FEV_1/FVC < 70\%$ y FEV_1 posbroncodilatador $< 80\%$ del valor de referencia confirman la presencia de limitación del flujo aéreo que no es totalmente reversible.
- Los profesionales de la salud implicados en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con EPOC deben tener acceso a que se les practique una espirometría.
- La medición de los gases en sangre arterial debe ser considerada en todos los pacientes con un $FEV_1 < 40\%$ del valor de referencia o signos sugestivos de insuficiencia respiratoria o cardíaca derecha.

DIAGNÓSTICO

Debe ser considerado el diagnóstico de EPOC (**tabla 5**) en cualquier paciente que presente tos, aumento de la producción de esputo o disnea, y/o una historia de exposición a factores de riesgo de la enfermedad. El diagnóstico se confirma por la medición objetiva de la limitación del flujo aéreo, preferentemente por medio de la espirometría.

Evaluación de los síntomas: La tos crónica, que normalmente es el primer síntoma que se presenta en el curso de la EPOC⁷⁰, puede ser intermitente en el inicio, aunque más tarde aparece a diario y frecuentemente durante todo el día. En raras ocasiones la tos es predominantemente nocturna. En algunos casos puede observarse una limitación significativa del flujo aéreo en ausencia de tos. Es habitual que los pacientes con EPOC expectoren pequeñas cantidades de un esputo pertinaz tras largos accesos de tos. La disnea es el síntoma que más frecuentemente lleva a los pacientes a solicitar atención médica y es una de las principales causas de la ansiedad y la incapacidad que se asocian con esta enfermedad. A medida que la función pulmonar se deteriora, la dificultad para la respiración se hace más acusada. Las sibilancias y la opresión torácica son síntomas relativamente inespecíficos que pueden variar en el curso de los días o incluso en el mismo día. La ausencia de estos dos síntomas no excluye el diagnóstico de EPOC.

Anamnesis: En cada nuevo paciente que presenta o se sospecha EPOC, una historia clínica detallada debe evaluar:

- La exposición a factores de riesgo.
- Los antecedentes de asma, alergia, sinusitis o pólipos nasales, infecciones respiratorias en la infancia y otras enfermedades respiratorias.
- Los antecedentes familiares de EPOC u otras enfermedades respiratorias crónicas.
- El patrón del desarrollo de los síntomas.

- Los antecedentes de exacerbaciones u hospitalizaciones de causa respiratoria.
- La presencia de comorbilidades asociadas, como enfermedades cardíacas o reumáticas, que pueden contribuir a la limitación de la actividad.
- La adecuación de los tratamientos médicos actuales.
- El impacto de la enfermedad sobre el estilo de vida del paciente, como puede ser la limitación de la actividad, la pérdida de trabajo y el impacto económico, los cambios en los hábitos familiares y los sentimientos de depresión o ansiedad.
- El grado de soporte familiar y social de que dispone el paciente.
- La posibilidad de reducir los factores de riesgo, especialmente el abandono del hábito de fumar.

Examen físico: A pesar de que el examen físico es un apartado de gran importancia en el cuidado del paciente, es de poca utilidad diagnóstica en la EPOC. Los signos físicos de limitación del flujo aéreo pocas veces son patentes antes de que se presente un deterioro significativo de la función pulmonar^{71,72} y su detección tiene una sensibilidad y especificidad relativamente bajas.

Medición de la limitación del flujo aéreo: En los individuos que presentan tos crónica, aumento de la producción de esputo e historia de exposición a factores de riesgo, debe realizarse una espirometría para facilitar la identificación de los pacientes en los estadios más precoces de la enfermedad, aunque no presenten disnea. La espirometría debe medir el volumen máximo de aire exhalado forzadamente partiendo de una inhalación máxima (capacidad vital forzada), durante el primer segundo de esta misma maniobra (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y debe calcularse el cociente entre estas dos variables (FEV₁/FVC). De forma característica, los pacientes con EPOC muestran una disminución en ambos parámetros, FEV₁ y FVC. La presencia de un FEV₁ posbroncodilatador <80% del valor de referencia combinado con un cociente FEV₁/FVC <70% confirman la presencia de limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible. El cociente FEV₁/FVC es en sí mismo la medida más sensible de limitación del flujo aéreo, de forma que un cociente FEV₁/FVC <70% es considerado un signo precoz de limitación del flujo aéreo en pacientes en que el FEV₁ se encuentra aún en el intervalo normal (≥80% del valor de referencia). Esta definición de la limitación al flujo aéreo representa una aproximación pragmática dado que no existen valores de referencia del FEV₁ y de la FVC que puedan ser aplicados universalmente.

Valoración de la gravedad: Esta valoración (**tabla 2**) se basa en la gravedad de los síntomas, el grado de la alteración espirométrica y la presencia de complicaciones, como la insuficiencia respiratoria y cardíaca derecha.

Exploraciones adicionales: En pacientes que se encuentran en el estadio II: EPOC moderada, o superior, las siguientes exploraciones complementarias pueden ser de utilidad.

Tabla 5 - Principales indicadores para considerar el diagnóstico de EPOC

Considerar la posibilidad de EPOC y practicar una espirometría si están presentes algunos de estos indicadores. Éstos no son diagnósticos por sí mismos, pero la presencia de varios indicadores incrementa la probabilidad de EPOC. Se requiere una espirometría para establecer el diagnóstico de EPOC

Tos crónica:	Que se presenta intermitentemente o todos los días; con frecuencia se presenta durante todo el día y raramente es sólo nocturna
Aumento crónico de la producción de esputo:	Cualquier patrón de aumento de la producción crónica de esputo puede ser indicativo de EPOC
Disnea que es:	Progresiva (empeora con el paso del tiempo) Persistente (está presente todos los días) Referida por el paciente como: «aumento del esfuerzo para respirar», «pesadez», «sed de aire», «falta de aliento» Más importante con el esfuerzo Más importante durante las infecciones respiratorias
Antecedentes de exposición a factores de riesgo, en especial:	Tabaquismo Polvos o sustancias químicas laborales Humo de combustibles usados para cocinar o calentar ambientes

Prueba broncodilatadora con broncodilatadores: Realizada generalmente en una sola ocasión, en el momento del diagnóstico, esta prueba es de utilidad para excluir el diagnóstico de asma, establecer la mejor función pulmonar que el paciente puede alcanzar, realizar una estimación del pronóstico y guiar las decisiones terapéuticas. Sin embargo, los pacientes que no muestran un incremento significativo del FEV₁ en respuesta a la administración de un broncodilatador de acción corta también pueden beneficiarse sintómicamente con el tratamiento broncodilatador a largo plazo.

Prueba broncodilatadora con glucocorticosteroides: La forma más simple, y potencialmente más segura, de identificar a los pacientes que con mayor probabilidad respondan al tratamiento a largo plazo con glucocorticosteroides, consiste en un tratamiento de prueba con glucocorticosteroides inhalados durante un periodo de 6 semanas a 3 meses, usando como criterio de reversibilidad un aumento del FEV₁ de 200 mL y del 15% sobre el valor inicial^{73,74}. La respuesta al glucocorticosteroide debe evaluarse con respecto al FEV₁ posbroncodilatador (es decir, el efecto del tratamiento con un glucocorticosteroide inhalado debe ser adicional al del tratamiento regular con un broncodilatador).

Radiografía de tórax: Ésta raramente es diagnóstica en la EPOC, a menos de que exista una enfermedad bullosa evidente, pero es de gran valor para excluir diagnósticos alternativos. No se recomienda el uso sistemático de la tomografía computarizada (TC) de tórax. Sin embargo, cuando existen dudas sobre el diagnóstico de EPOC, la TC de alta resolución (TCAR) puede ayudar al diagnóstico diferencial. Asimismo, la TC de tórax es de suma utilidad cuando se contempla la posibilidad de una intervención quirúrgica, como la bullectomía o la reducción de volumen pulmonar.

Medición de gases en sangre arterial: La medición de los gases en sangre arterial es de gran importancia en pacientes con EPOC avanzada. Esta prueba debe realizarse en pacientes con un FEV₁ <40% del valor de referencia o con signos clínicos sugestivos de insuficiencia respiratoria o cardiaca derecha. Los signos clínicos de insuficiencia respiratoria o cardiaca derecha incluyen cianosis central, edemas en los tobillos y aumento en la presión venosa yugular. Fuera de las exacerbaciones, los signos clínicos de hipercapnia son sumamente inespecíficos. La insuficiencia respiratoria se define por una PaO₂ <8,0 kPa (60 mmHg) con o sin una PaCO₂ >6,0 kPa (45 mmHg), respirando aire ambiente al nivel del mar. La medición de los gases en sangre arterial debe ser obtenida por punción arterial; la oximetría del pulso arterial o lóbulo de la oreja, para estimar la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) son menos fiables.

Investigación del déficit de alfa-1-antitripsina: Puede ser de interés identificar la existencia de déficit de alfa-1-antitripsina en pacientes que desarrollen EPOC a temprana edad (<45 años), o en quienes tengan una historia familiar muy sugestiva. Esto permitiría la detección de otros casos en la misma familia y plantear un consejo más apropiado.

Diagnóstico diferencial: El principal diagnóstico diferencial de la EPOC es el asma. En algunos pacientes con asma crónica no es posible establecer una distinción clara con la EPOC por medio de las técnicas por imágenes y las pruebas funcionales actualmente disponibles. En la actualidad, el tratamiento de estos casos es similar al del asma. Otros diagnósticos diferenciales potenciales son, en general, más fáciles de distinguir de la EPOC (**tabla 6**).

MONITORIZACIÓN Y EVALUACIÓN DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD

Monitorización de la progresión de la enfermedad y del desarrollo de complicaciones: La EPOC es, por lo general, una enfermedad progresiva en la que es de prever un empeoramiento de la función pulmonar con el paso del tiempo, incluso si se aplican las mejores medidas terapéuticas. Se deben monitorizar los síntomas y las mediciones objetivas de limitación del flujo aéreo para controlar el desarrollo de complicaciones y determinar cuándo debe ser reajustado el tratamiento.

En las visitas de seguimiento se debe preguntar por el empeoramiento o la aparición de nuevos síntomas. Deberá realizarse una espirometría si existe un aumento sustancial en los síntomas o aparecen complicaciones. En todos los pacientes con FEV₁ <40% del valor de referencia o signos clínicos de insuficiencia respiratoria o cardiaca derecha deberá realizarse la medición de los gases en sangre arterial. En la práctica clínica, la elevación de la presión venosa yugular y la presencia de edemas en los tobillos son comúnmente los hallazgos más útiles que evidencian insuficiencia cardiaca derecha. La medición de la presión arterial pulmonar no se recomienda en la práctica clínica habitual, ya que no añade más información a la obtenida con el conocimiento de la PaO₂.

Monitorización de la farmacoterapia y otros tratamientos médicos: En cada visita de seguimiento debe discutirse el régimen terapéutico actual con el objetivo de poder ajustarlo apropiadamente a medida que la enfermedad progresa. Deben considerarse las dosificaciones de los medicamentos, el cumplimiento del régimen terapéutico, la técnica inhalatoria, la efectividad del régimen actual para controlar los síntomas y los efectos secundarios de tratamiento.

Monitorización de las exacerbaciones: Deberán valorarse la frecuencia, la gravedad y las probables causas de las exacerbaciones. Deben tenerse en cuenta el incremento de volumen del esputo, el empeoramiento súbito de la disnea y la presencia de esputo purulento. La gravedad puede ser estimada por la necesidad de incrementar la prescripción de broncodilatadores o glucocorticosteroides y por el requerimiento de tratamiento antibiótico. Asimismo, deben documentarse las hospitalizaciones, incluyendo los recursos utilizados, su duración y la necesidad de cuidados intensivos o de intubación.

Monitorización de comorbilidades: En el tratamiento de los pacientes con EPOC es importante considerar la presencia de enfermedades concomitantes, como carcinoma bronquial, tuberculosis, síndrome de apneas del sueño o insufi-

Tabla 6 - Diagnóstico diferencial de la EPOC

Diagnóstico	Hallazgos sugestivos*
EPOC	Inicio en la edad media Síntomas lentamente progresivos Larga historia de tabaquismo Disnea con el ejercicio Limitación del flujo aéreo esencialmente irreversible
Asma	Inicio a temprana edad (frecuentemente en la infancia) Los síntomas varían de un día a otro Síntomas nocturnos o a primeras horas de la mañana Asociación con alergia, rinitis y/o eccema Historia familiar de asma Limitación del flujo aéreo principalmente reversible
Insuficiencia cardíaca congestiva	Crepitantes finos en ambas bases a la auscultación pulmonar La radiografía de tórax muestra cardiomegalia y edema pulmonar Las pruebas de función pulmonar indican restricción sin limitación del flujo aéreo
Bronquiectasias	Gran cantidad de esputo purulento Comúnmente asociado con infecciones bacterianas Estertores gruesos a la auscultación/acropaquia La radiografía de tórax muestra dilataciones bronquiales y engrosamiento de la pared bronquial
Tuberculosis	Inicio a cualquier edad La radiografía de tórax muestra infiltrados pulmonares o lesiones nodulares Confirmación microbiológica Prevalencia local elevada de tuberculosis
Bronquiolitis obliterante	Inicio en la edad juvenil. Sin historia de tabaquismo Puede haber una historia de artritis reumatoide o exposición a humos La TC en espiración muestra áreas hipodensas
Panbronquiolitis difusa	La mayoría de los pacientes son hombres y no fumadores Casi todos tienen sinusitis crónica La radiografía de tórax y la TCAR muestran opacidades difusas pequeñas centrolobulares e hiperinsuflación

*Estos hallazgos tienden a ser los característicos de las respectivas enfermedades, pero no ocurren en todos los casos. Por ejemplo, una persona que nunca ha fumado puede desarrollar EPOC (especialmente en países en vías de desarrollo, donde otros factores de riesgo pueden ser más importantes que el humo del cigarrillo); el asma puede aparecer en la edad adulta o incluso en la vejez.

ciencia cardíaca izquierda. Siempre que los síntomas sugieran alguna de estas afecciones (p. ej., hemoptisis) deben emplearse los medios apropiados de diagnóstico (radiografía de tórax, ECG, etc.).

COMPONENTE 2: REDUCCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

ASPECTOS DE INTERÉS

- La reducción de la exposición individual total al humo del tabaco, a polvos y sustancias químicas laborales y a la contaminación del medioambiente y de los espacios cerrados son metas importantes para prevenir el inicio y la progresión de la EPOC.
- 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 (**Evidencia A**).
- Un tratamiento breve de la dependencia al tabaco es eficaz (**Evidencia A**) y este tratamiento debe ser ofrecido al menos a todos los fumadores en cada visita médica.
- Son especialmente eficaces tres tipos de medidas de apoyo: consejos prácticos y soporte social, como parte del tratamiento, y aguda del entorno (**Evidencia A**).
- Se dispone de distintos tratamientos farmacológicos eficaces para la dependencia al tabaco (**Evidencia A**) y, si es necesario, debe prescribirse al menos uno de estos medicamentos, en asociación con las medidas de apoyo, siempre que no existan contraindicaciones.
- La progresión de muchas enfermedades respiratorias laborales puede reducirse o controlarse por medio de diversas estrategias dirigidas a reducir la carga de partículas y gases inhalados (**Evidencia B**).

PREVENCIÓN Y CESACIÓN DEL HÁBITO DE FUMAR

Deben ofrecerse estrategias de control del tabaquismo y programas con mensajes claros, concisos y repetidos en contra del tabaquismo por todos los medios posibles. Las medidas legislativas de prohibición de fumar en escuelas, medios públicos y lugares de trabajo deben ser respaldadas por funcionarios del gobierno, profesionales de la salud pública y por el público en general.

El abandono del hábito de fumar es la medida más eficaz –y rentable– de reducir el riesgo de desarrollar EPOC y detener su progresión. Incluso un consejo breve a un fumador, de tres minutos de duración, sobre la urgente necesidad de abandonar el hábito de fumar, puede ser eficaz, y es lo mínimo que debe hacerse con cada fumador en cada visita^{75,76}. La educación sanitaria, las políticas de sanidad pública y los programas de difusión de la información son componentes vitales del esfuerzo conjunto para la cesación del tabaquismo.

Pautas para la cesación del tabaquismo: En 1996, la Agencia Americana para la Política de Cuidado de la Salud y la Investigación (US Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR) publicó las pautas para la cesación del tabaquismo⁷⁷ que en 2000 fue actualizado por el Servicio Americano de Salud Pública para el Tratamiento del Uso y la Dependencia al Tabaco: Guía de Práctica Clínica (US Public Health Service in Treating Tobacco Use and Dependence: A Clinical Practice Guideline)⁷⁸.

Procesos de intervención en la cesación del tabaquismo: El Informe del Servicio Americano de Salud Pública recomienda un programa de intervención de cinco puntos (**tabla 7**), que proporciona un marco estratégico útil a los profesionales de la sanidad interesados en ayudar a sus pacientes a que dejen de fumar. Tres tipos de medidas de apoyo son especialmente eficaces: los consejos prácticos y el soporte social, como parte del tratamiento, y aguda del entorno⁷⁷⁻⁸¹ (**Evidencia A**).

Tratamiento farmacológico: En la actualidad, existen numerosos tratamientos farmacológicos eficaces para dejar de fumar^{78,82,83} (**Evidencia A**). Se recomienda el tratamiento farmacológico cuando las medidas de apoyo no son suficientes para que los pacientes dejen de fumar, excepto en circunstancias especiales. Numerosos estudios indican que la terapia sustitutiva de nicotina en cualquiera de sus formas (chicle, inhalador, aerosol nasal, parche transcutáneo, tableta sublingual o gragea) aumenta considerablemente la tasa de abstinencia a largo plazo^{78,83}. Asimismo, los antidepresivos bupropión y nortriptilina han demostrado incrementar la tasa de abandono del hábito de fumar a largo plazo, aunque todavía no se han llevado a cabo suficientes estudios^{78,83}. La efectividad del preparado antihipertensivo clonidina se encuentra limitada por los efectos secundarios⁸³. La terapéutica farmacológica en determinadas poblaciones, como los individuos con contraindicaciones médicas, fumadores de poca magnitud (menos de 10 cigarrillos al día), mujeres embarazadas y adolescentes, debe ser especialmente atendida.

EXPOSICIÓN LABORAL

Aunque se desconoce la cantidad de individuos que se encuentran en riesgo de desarrollar enfermedades respiratorias provocadas por la exposición laboral, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, muchas de las enfermedades respiratorias ocupacionales pueden reducirse o controlarse mediante una serie de estrategias dirigidas a reducir la carga de partículas y gases inhalados⁸⁴. Debe remarcar la prevención primaria que puede lograrse por medio de la eliminación o la reducción de la exposición a varias sustancias en el lugar de trabajo. También es importante la prevención secundaria a través de la vigilancia epidemiológica y la detección precoz de nuevos casos.

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL Y DE ESPACIOS CERRADOS

Las personas se desenvuelven durante el día en diversos ambientes cerrados y al aire libre, cada uno de los cuales tiene sus agentes contaminantes aéreos particulares. Aunque la contaminación medioambiental y de espacios cerrados es comúnmente considerada por separado, el concepto de exposición individual total puede ser más relevante en la EPOC. La reducción del riesgo provocado por la contaminación de espacios cerrados y del medioambiente requiere del esfuerzo combinado de políticas generales públicas y de medidas protectoras tomadas por los propios pacientes.

El profesional de la sanidad debe considerar la susceptibilidad de cada paciente individual (incluyendo los antecedentes familiares y la exposición a la contaminación medioambiental y de espacios cerrados)⁸⁵. Los individuos que presentan un riesgo elevado deberían evitar realizar ejercicios intensos al aire libre durante los periodos de mayor contaminación. Si se utilizan combustibles sólidos para cocinar o para la calefacción debe asegurarse una ventilación adecuada. Los pacientes con EPOC grave deben estar al corriente de los anuncios públicos de grados de contaminación ambiental y mantenerse en el interior de los edificios cuando la calidad del aire ambiental exterior es pobre. En la mayoría de las circunstancias no es necesaria la recomendación del uso de protección respiratoria para reducir los riesgos de la contaminación. Los depuradores de aire, tanto los que controlan los contaminantes de interiores como los de exteriores, no han demostrado ser beneficiosos.

Tabla 7 - Estrategias para ayudar al paciente que desee dejar de fumar

- 1. Preguntar:** *Identificar sistemáticamente a todos los fumadores en cada visita*
Poner en marcha, en el contexto de la consulta, un sistema que asegure que a CADA paciente en CADA visita se le exijan y queden documentadas las características del consumo de tabaco
- 2. Advertir:** *Insistir encarecidamente a todos los fumadores que dejen de fumar*
En forma clara, enérgica y personalizada, instar de forma urgente a todos los fumadores a dejar de fumar
- 3. Investigar:** *Determinar la predisposición a hacer el intento de dejar de fumar*
Preguntar a todos los fumadores si desean hacer el intento de dejar de fumar de forma inmediata (p. ej., en los próximos 30 días)
- 4. Ayudar:** *Ayudar a los pacientes a dejar de fumar*
Ayudar al paciente con el plan para dejar de fumar; transmitir consejos prácticos; proporcionar soporte social como parte del tratamiento; ayudar al paciente a obtener soporte social al margen del tratamiento; recomendar el uso de la farmacoterapia aprobada, excepto en circunstancias especiales; proporcionar materiales suplementarios
- 5. Planificar:** *Programar los contactos de seguimiento*
Programar los contactos de seguimiento, ya sea en persona o por vía telefónica

COMPONENTE 3: TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE

ASPECTOS DE INTERÉS

- El enfoque global del tratamiento de la EPOC estable se caracteriza por un incremento de éste por etapas, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- En pacientes con EPOC, la educación sanitaria puede optimizar las habilidades, la capacidad de sobrellevar la enfermedad y el estado general de salud. Además, puede ser efectiva para lograr ciertas metas, incluyendo la cesación del hábito de fumar (**Evidencia A**).
- Ninguno de los medicamentos existentes para el tratamiento de la EPOC ha demostrado reducir la pérdida progresiva de la función pulmonar a largo plazo, sello distintivo de esta enfermedad (**Evidencia A**). Por consiguiente, la terapéutica farmacológica de la EPOC se utiliza para reducir los síntomas y/o las complicaciones.
- Los broncodilatadores desempeñan un papel central en el tratamiento sintomático de la EPOC (**Evidencia A**). Se pueden administrar a demanda o regularmente, para prevenir o reducir los síntomas.
- Los principales tratamientos broncodilatadores son los agonistas beta-2, anticolinérgicos, teofilina y la combinación de uno o más de estos preparados (**Evidencia A**).
- El tratamiento regular con glucocorticosteroides inhalados sólo debe prescribirse a pacientes sintomáticos en que se haya documentado una respuesta espirométrica al glucocorticosteroide o en aquellos con un FEV_1 <50% del valor de referencia y con exacerbaciones repetidas que hayan requerido ser tratadas con antibióticos y/o glucocorticosteroides por vía oral (**Evidencia B**).
- Debe evitarse el tratamiento crónico con glucocorticosteroides sistémicos debido a que existe una relación riesgo-beneficio desfavorable (**Evidencia A**).
- Todos los pacientes con EPOC se benefician de programas de entrenamiento físico, mejorando la tolerancia al ejercicio y los síntomas de disnea y fatiga (**Evidencia A**).
- La administración de oxígeno a largo plazo (>15 horas por día) a los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ha demostrado que aumenta la supervivencia (**Evidencia A**).

INTRODUCCIÓN

El enfoque global del tratamiento de la EPOC estable debe caracterizarse por un incremento del tratamiento por etapas, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. La estrategia terapéutica debe basarse en una evaluación individualizada de la gravedad de la enfermedad y en la respuesta a los distintos tratamientos. El grado de la enfermedad está determinado por la gravedad de los síntomas y de la limitación del flujo aéreo, así como de otros factores, como la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, las complicaciones, la insuficiencia respiratoria, las comorbilidades (enfermedades cardiovasculares, trastornos relacionados con el sueño, etc.) y el estado general de salud del paciente. El tratamiento dependerá del tipo de educación del paciente y de su buena disposición para aplicar las recomendaciones que se le proporcionen, de las condiciones locales y culturales y de la disponibilidad de los distintos medicamentos.

EDUCACIÓN

Si bien la educación no mejorará la capacidad de ejercicio ni la función pulmonar de los pacientes⁸⁶⁻⁸⁹, puede desempeñar un papel para optimizar sus habilidades, su capacidad de sobrellevar la enfermedad y su estado general de salud⁹⁰. Además, la educación es eficaz para alcanzar ciertas metas específicas, incluyendo la cesación del hábito de fumar⁴¹ (**Evidencia A**), la discusión y comprensión de aspectos relacionados con los deseos y decisiones sobre los cuidados médicos al final de la vida⁹¹ (**Evidencia B**) y la mejora de la respuesta de los pacientes a las exacerbaciones^{92, 93} (**Evidencia B**).

La educación puede tener lugar en diferentes escenarios: en la consulta del médico u otros profesionales sanitarios, en el contexto de los cuidados domiciliarios o de planes de extensión hospitalaria y en programas integrales de rehabilitación pulmonar. Debe adecuarse a las necesidades y al entorno del paciente, ser interactiva, estar dirigida a mejorar la calidad de vida, ser simple de seguir, y práctica y apropiada para las habilidades intelectuales y sociales del paciente y de quienes los cuidan. Los temas más apropiados que debe cubrir un programa educativo incluyen: cesación del hábito de fumar; información básica sobre la EPOC y la fisiopatología de la enfermedad; conceptos generales de la terapéutica y aspectos específicos del tratamiento médico; habilidades para el autotratamiento; estrategias para reducir la sensación de la disnea; consejos sobre cuándo buscar ayuda; toma de decisiones y autotratamiento de las exacerbaciones, y las recomendaciones sobre los cuidados médicos al final de la vida.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico (**tabla 8**) se utiliza para prevenir y controlar los síntomas, reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y mejorar el estado general de salud y la tolerancia al ejercicio. Ninguno de los medicamentos existentes para el tratamiento de la EPOC ha demostrado poder reducir la pérdida progresiva de la función pulmonar a largo plazo, que es una característica distintiva de esta enfermedad^{41,94-97} (**Evidencia A**). Sin embar-

go, esto no debe impedir procurar el uso de medicamentos para controlar los síntomas de la enfermedad.

BRONCODILADORES

Los broncodilatadores desempeñan un papel central en el tratamiento sintomático de la EPOC⁹⁸⁻¹⁰¹ (**Evidencia A**) (**tabla 9**). Estos fármacos son administrados ya sea a demanda, para aliviar los síntomas persistentes o progresivos, o siguiendo un régimen regular para prevenir o reducir los síntomas. La relación dosis-respuesta para todas las clases de broncodilatadores es relativamente plana, si se utiliza el FEV₁ como variable de respuesta. Los efectos secundarios son farmacológicamente previsibles y dependientes de la dosis. Estos efectos adversos son menos probables, y se resuelven más rápidamente una vez suspendido el medicamento, con el tratamiento inhalado que con el oral. Cuando se aplica el tratamiento por vía inhalatoria, es esencial cuidar con atención el alcance efectivo del medicamento al pulmón y el aprendizaje de la técnica de inhalación.

En la **tabla 10** se incluyen los fármacos broncodilatadores más comúnmente utilizados para el tratamiento de la EPOC: agonistas beta-2, anticolinérgicos y metilxantinas. La elección dependerá de la disponibilidad de la medicación

y de la respuesta clínica. En pacientes con EPOC, todas las clases de broncodilatadores han demostrado que aumentan la capacidad de ejercicio, sin que necesariamente se produzcan cambios significativos¹⁰²⁻¹⁰⁴ en el FEV₁ (**Evidencia A**). Si bien el tratamiento regular con broncodilatadores de acción corta tiene un coste inferior, es menos beneficioso que el tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada. Salmeterol, un agonista beta-2 inhalatorio de acción prolongada, ha demostrado mejorar significativamente la percepción general de salud, con dosis de 50 µg, dos veces al día¹⁰⁵ (**Evidencia B**). No se dispone de resultados similares para los agonistas beta-2 de acción corta. Por el contrario, el bromuro de ipratropio inhalado (un anticolinérgico), administrado cuatro veces al día, también mejora el estado general de salud de pacientes con EPOC¹⁰⁶ (**Evidencia B**).

Teofilina es un fármaco eficaz para el tratamiento de la EPOC pero, debido a su toxicidad potencial, se prefiere el empleo de broncodilatadores inhalados, si están disponibles. Todos los estudios que han demostrado la eficacia de teofilina en la EPOC han sido realizados con preparados de liberación lenta.

El uso combinado de fármacos con diferentes mecanismos y duración de acción podría aumentar el grado de broncodilatación, con efectos adversos similares o inferior-

Tabla 8 - Tratamiento de la EPOC por estadios

Los pacientes deben ser adiestrados en cómo y cuándo usar el tratamiento y deben revisarse los tratamientos prescritos para otras condiciones. Deben evitarse los agentes betabloqueadores (incluyendo gotas oculares)

Estadio	Características	Recomendaciones de tratamiento	
Cualquiera de ellos		<ul style="list-style-type: none"> Evitar los factores de riesgo Vacunación antigripal 	
0: En riesgo	<ul style="list-style-type: none"> Síntomas crónicos (tos, esputo) Exposición a factor(es) de riesgo Espirometría normal 		
I: EPOC leve	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁/FVC <70% FEV₁ ≥80% ref Con o sin síntomas 	<ul style="list-style-type: none"> Broncodilatadores de acción corta a demanda 	
II: EPOC moderada	IIA	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento regular con uno o más broncodilatadores Rehabilitación 	<ul style="list-style-type: none"> Glucocorticosteroides inhalados si existe respuesta clínica y funcional significativas
	IIB	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento regular con uno o más broncodilatadores Rehabilitación 	<ul style="list-style-type: none"> Glucocorticosteroides inhalados si existe respuesta clínica y funcional significativas o exacerbaciones repetidas
III: EPOC grave	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁/FVC <70% FEV₁ <30% ref o insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca derecha 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento regular con uno o más broncodilatadores Glucocorticosteroides inhalados si existe respuesta clínica y funcional significativas o exacerbaciones repetidas Rehabilitación Oxigenoterapia a largo plazo si existe insuficiencia respiratoria Considerar tratamientos quirúrgicos 	

FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; ref: valor de referencia; FVC: capacidad vital forzada.

Tabla 9. Broncodilatadores en la EPOC estable

- La medicación broncodilatadora es clave para el tratamiento sintomático de la EPOC
- Es preferible la terapéutica inhalatoria
- La elección entre agonistas beta-2, anticolinérgicos, teofilina o terapéutica combinada dependerá de su disponibilidad y de la respuesta individual en cuanto a mejoría de los síntomas y efectos adversos
- Los broncodilatadores se prescriben siguiendo un régimen a demanda o en forma regular para prevenir o reducir los síntomas
- Son preferibles los broncodilatadores inhalados de acción prolongada
- La combinación de broncodilatadores puede mejorar la eficacia y disminuir el riesgo de efectos adversos en comparación con el aumento de la dosis de un solo broncodilatador

res. En la EPOC estable, el uso combinado de un agonista beta-2 de acción corta y del anticolinérgico bromuro de ipratropio produce un incremento del FEV₁, superior y más duradero que cada uno de estos fármacos por separado, sin que haya evidencias de taquifilaxis en un periodo de tratamiento de 90 días¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ (**Evidencia A**).

La combinación de un agonista beta-2, un anticolinérgico y/o teofilina puede producir beneficios adicionales en la función pulmonar^{107,110-112} y el estado general de salud^{104,107,110,113}. Por

lo general, el aumento del número de fármacos incrementa el coste total y se podría alcanzar un beneficio clínico equivalente si se aumenta la dosis de un mismo broncodilatador, siempre que los efectos secundarios no sean un factor limitante. Hasta el momento, no se han realizado estudios evaluando con detalle este esquema terapéutico.

El incremento de la dosis de un agonista beta-2 o de un anticolinérgico, principalmente administrado mediante nebulización, podría aportar beneficios subjetivos en las exacerbaciones¹¹⁴ (**Evidencia B**). Algunos pacientes pueden requerir tratamiento regular con altas dosis de broncodilatadores nebulizados¹¹⁵, en especial, si han experimentado beneficios subjetivos con esta modalidad terapéutica durante una exacerbación. Si bien no existen evidencias científicas claras que lo avalen, una opción podría ser la monitorización diaria domiciliaria del pico de flujo espiratorio durante 2 semanas con tratamiento nebulizado y mantenerlo si se observa una mejoría significativa¹¹⁵. En pacientes estables, la terapéutica nebulizada no es por lo general la más apropiada, a menos que haya sido demostrado que sea superior al tratamiento con las dosis convencionales.

GLUCOCORTICOSTEROIDES

El tratamiento prolongado con glucocorticosteroides inhalados en pacientes con EPOC no modifica⁹⁴⁻⁹⁷ la reducción progresiva a largo plazo del FEV₁. El tratamiento regular

Tabla 10 - Formulaciones más frecuentes de los fármacos broncodilatadores

Fármaco ^a	Inhaladores (µg) ^b	Nebulizador (mg) ^b	Oral (mg) ^b	Duración de la acción (h)
Agonistas beta-2				
Fenoterol	100-200	0,5-2,0	-	4-6
Salbutamol (albuterol) ^c	100-200	2,5-5,0	4	4-6
Terbutalina	250-500	5-10	5	4-6
Formoterol	12-24		-	12+
Salmeterol	50-100		-	12+
Anticolinérgicos				
Bromuro de ipratropio	40-80	0,25-0,5	-	6-8
Bromuro de oxitropio	200		-	7-9
Metilxantinas^d				
Aminofilina (de liberación lenta)	-	-	225-450	Variable, hasta 24 h
Teofilina (de liberación lenta)	-	-	100-400	Variable, hasta 24 h

a: No todos los fármacos están disponibles en todos los países.

b: Dosis: para los agonistas beta-2 se refiere a las dosis promedio administradas 4 veces al día para los de acción corta y 2 veces al día para los de acción prolongada; los anticolinérgicos son administrados por lo general 3-4 veces al día.

c: El término entre paréntesis se refiere a la denominación genérica en EE.UU.

d: Las dosis de metilxantinas deben ser controladas de acuerdo con los efectos secundarios y sus niveles plasmáticos.

con glucocorticosteroides inhalados sólo es apropiado para tratar pacientes sintomáticos en los que se haya documentado una respuesta espirométrica al glucocorticoesteroide inhalado (véase Componente 1), o en aquellos pacientes con FEV₁ <50% del valor de referencia (estadio IIB: EPOC moderada y estadio III: EPOC grave) y exacerbaciones repetidas, que hayan requerido tratamiento con antibióticos y/o glucocorticosteroides por vía oral⁹⁴⁻⁹⁷ (**Evidencia B**). No se conocen la relación dosis-respuesta ni el perfil de seguridad del tratamiento con glucocorticosteroides inhalados a largo plazo en pacientes con EPOC.

En la presente guía se recomienda realizar una prueba terapéutica con glucocorticosteroides inhalados durante un periodo de 6 semanas a 3 meses, para identificar a los pacientes con EPOC que puedan beneficiarse a largo plazo con este tratamiento. Muchas normativas de tratamiento de la EPOC recomiendan realizar un periodo corto (dos semanas) de glucocorticosteroides por vía oral, para identificar a los pacientes con EPOC que podrían beneficiarse del tratamiento a largo plazo con glucocorticosteroides orales o inhalados. Sin embargo, existen cada vez más evidencias que demuestran que el periodo corto de glucocorticosteroides orales no tiene valor predictivo de la respuesta a los glucocorticosteroides inhalados a largo plazo^{96, 116}.

En la EPOC, no se recomienda el tratamiento con glucocorticosteroides orales a largo plazo¹¹⁷⁻¹¹⁹ (**Evidencia A**). No existen evidencias que demuestren beneficios a largo plazo con este tratamiento. Además, uno de los efectos secundarios del tratamiento con glucocorticosteroides sistémicos a largo plazo es la miopatía esteroidea^{118, 119}, que puede contribuir al desarrollo de debilidad muscular, reducción de la funcionalidad e insuficiencia respiratoria en pacientes con EPOC avanzada.

OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Vacunas: En pacientes con EPOC, la vacunación antigripal puede reducir aproximadamente en el 50% las formas graves y la muerte por esta enfermedad¹²⁰. Se recomienda el uso de vacunas conteniendo virus inactivados, muertos o vivos¹²¹, y deben aplicarse una (en otoño) o dos veces (en otoño e invierno) al año (**Evidencia A**). Si bien la vacuna antineumocócica, que contiene los 23 serotipos más virulentos, es frecuentemente utilizada, no existen datos suficientes que sustenten su uso generalizado en pacientes con EPOC¹²²⁻¹²⁴ (**Evidencia B**).

Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina: Los pacientes jóvenes, con déficit hereditario grave de alfa-1-antitripsina y que hayan desarrollado enfisema, pueden ser candidatos a la prescripción de un tratamiento de aumento de los niveles de esta enzima. Sin embargo, ésta es una terapéutica muy costosa y que no está disponible en la mayoría de los países. No se recomienda su uso en enfermos con EPOC que no esté relacionada con déficit de alfa-1-antitripsina (**Evidencia C**).

Antibióticos: No está recomendado el uso de antibióticos, más allá del tratamiento de las exacerbaciones infecciosas de la EPOC y de otras infecciones bacterianas^{125, 126} (**Evidencia A**).

Mucolíticos (mucocinéticos, mucorreguladores) (ambroxol, erdoesteína, carbocisteína, glicerol yodado): Aunque algunos pacientes con esputo viscoso pueden beneficiarse del tratamiento con mucolíticos¹²⁷⁻¹²⁸, los beneficios globales parecen ser muy escasos. Por consiguiente, a partir de las evidencias actuales, el uso extendido de estos preparados no puede ser recomendado (**Evidencia D**).

Sustancias antioxidantes: Los antioxidantes, en particular N-acetilcisteína, han demostrado reducir el número de exacerbaciones y podrían desempeñar un papel en el tratamiento de pacientes con EPOC que presentan exacerbaciones recurrentes¹²⁹⁻¹³² (**Evidencia B**). Sin embargo, deben evaluarse cuidadosamente los resultados de los estudios actualmente en curso, antes de que su uso regular pueda ser recomendado.

Inmunorreguladores (inmunostimulantes, inmunomoduladores): Un estudio que utilizó un inmunoestimulador en pacientes con EPOC demostró la reducción de la gravedad (aunque no de la frecuencia) de las exacerbaciones¹³³, si bien estos resultados no han sido reproducidos. Por lo tanto, el uso convencional de este tratamiento no puede ser recomendado a partir de las evidencias actuales¹³⁴ (**Evidencia B**).

Antitusivos: Aunque la tos es frecuentemente un síntoma molesto de la EPOC tiene un papel protector significativo¹³⁵. Por consiguiente, el uso regular de antitusivos está contraindicado en pacientes con EPOC estable (**Evidencia D**).

Vasodilatadores: En pacientes con EPOC estable, el óxido nítrico inhalado puede empeorar el intercambio gaseoso debido a que puede alterar aún más el desequilibrio subyacente de las relaciones ventilación-perfusión^{136, 137}. Su uso está, por lo tanto, contraindicado.

Estimulantes respiratorios: Doxapram, un estimulante respiratorio no específico disponible de uso intravenoso, no está recomendado en la EPOC estable (**Evidencia D**). Tampoco se recomienda el uso regular de bismesilato de almitrina en pacientes con EPOC estable¹³⁸⁻¹⁴⁰ (**Evidencia B**).

Narcóticos: Éstos están contraindicados en la EPOC debido a su efecto depresivo respiratorio y a que potencialmente pueden empeorar la hipercapnia. Diversos estudios clínicos sugieren que el uso de morfina para controlar la disnea puede tener efectos adversos graves y que sus beneficios se limitan a unos pocos individuos sensibles¹⁴¹⁻¹⁴⁵. Asimismo, deben evitarse la codeína y otros narcóticos analgésicos.

Otros: Nedocromil, los preparados moduladores de los leucotrienos y los métodos curativos alternativos (p. ej., hierbas medicinales, acupuntura, homeopatía) no han sido adecuadamente probados en pacientes con EPOC y su uso no puede ser recomendado en el momento actual.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

REHABILITACIÓN

Los principales objetivos de la rehabilitación pulmonar son reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida y aumentar la participación física y emocional de los pacientes en las actividades cotidianas. Para lograr estas metas, la rehabilitación pulmonar cubre un espectro de problemas extrapulmonares, como pueden ser la falta de entrenamiento al ejercicio, el relativo aislamiento social, la alteración del humor (en especial la depresión), la pérdida de masa muscular y la reducción de peso corporal. Los pacientes con EPOC en todos los estadios de la enfermedad se benefician con los programas de entrenamiento, que mejoran tanto la tolerancia al ejercicio como la sensación de disnea y fatiga¹⁴⁶ (**Evidencia A**). Los datos existentes sugieren que estos beneficios pueden mantenerse incluso tras un único programa de rehabilitación pulmonar¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. Se han comunicado beneficios con programas de rehabilitación realizados en pacientes hospitalizados y ambulatorios, y en el ámbito domiciliario¹⁵⁰⁻¹⁵².

Idealmente, la rehabilitación pulmonar debe involucrar a los distintos profesionales sanitarios. Un programa de rehabilitación amplio incluye ejercicios de entrenamiento, consejos nutricionales y aspectos educativos. Deben valorarse las condiciones basales y la evolución de cada participante de un programa de rehabilitación pulmonar para cuantificar los progresos individuales. Los aspectos que se deben tener en cuenta para valorar la mejoría deberían incluir:

- Anamnesis y un examen físico detallados.
- Espirometría antes y después de administración de un broncodilatador.
- Evaluación de la capacidad de ejercicio.
- Evaluación del estado general de salud y el impacto de la disnea.
- Medición de la fuerza de los músculos inspiratorios, espiratorios y de los miembros inferiores (p. ej., el cuádriceps), en pacientes que padecen pérdida de la masa muscular (opcional).

Las primeras dos evaluaciones son importantes para establecer las condiciones basales de los individuos y la conveniencia de su participación en un programa de rehabilitación, pero no se utilizan para la evaluación de los resultados. Las tres últimas evaluaciones son necesarias,

tanto para conocer la condición inicial como para medir los resultados del programa.

OXIGENOTERAPIA

La administración a largo plazo de oxígeno (>15 horas por día) en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ha demostrado que aumenta la supervivencia^{126,127,153,154} (**Evidencia A**). También puede tener un impacto beneficioso sobre las condiciones hemodinámicas y hematológicas, la capacidad del ejercicio, la mecánica pulmonar y la capacidad intelectual¹⁵⁵.

La oxigenoterapia a largo plazo se indica generalmente en pacientes con EPOC en estadio III: EPOC grave, que presentan:

- PaO₂ igual o inferior a 7,3 kPa (55 mmHg) o SaO₂ inferior a 88%, con o sin hipercapnia; o
- PaO₂ entre 7,3 kPa (55 mmHg) y 8,0 kPa (60 mmHg) o SaO₂ de 89%, si existen evidencias de hipertensión pulmonar, edema periférico sugestivo de insuficiencia cardíaca congestiva o policitemia (hematócrito >55%).

Los objetivos de la oxigenoterapia a largo plazo son aumentar la PaO₂ en condiciones basales hasta por lo menos 8,0 kPa (60 mmHg) al nivel del mar y en reposo, y/o la SaO₂ hasta por lo menos 90%, lo cual preservará la función vital de los diversos órganos asegurando un aporte adecuado de oxígeno.

La indicación de la oxigenoterapia a largo plazo debe fundamentarse en la medición de la PaO₂ con el individuo despierto. La prescripción debe incluir siempre la fuente de oxígeno suplementario (gaseoso o líquido), el método de administración, la duración y el flujo que se debe aplicar en reposo, durante el ejercicio y durante el sueño.

VENTILACIÓN MECÁNICA

Hasta el momento, no hay ninguna evidencia convincente que avale el uso de ventilación mecánica en el tratamiento convencional de pacientes con EPOC estable.

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

Bullectomía: En pacientes cuidadosamente seleccionados, este procedimiento es eficaz para reducir la disnea y mejorar la función pulmonar¹⁵⁶ (**Evidencia C**). Antes de decidir la conveniencia de realizar la resección de una bulla son esenciales la TC torácica, la medición de los gases en sangre arterial y las pruebas funcionales respiratorias.

Cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP): La CRVP es un procedimiento quirúrgico paliativo cuya eficacia aún no ha sido suficientemente demostrada, aunque

existen algunos resultados alentadores (**Evidencia C**)^{157,158}. En la actualidad, se encuentran en fase de investigación varios estudios aleatorizados sobre la eficacia y el coste de la CRVP en comparación con el abordaje terapéutico convencional¹⁵⁹. Hasta que no se conozcan los resultados de estos estudios, el uso generalizado de la CRVP no puede ser recomendado.

Trasplante pulmonar: En pacientes adecuadamente seleccionados con EPOC muy avanzada, el trasplante pulmonar ha demostrado mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes (**Evidencia C**)¹⁶⁰⁻¹⁶³. Los criterios que deberían cumplirse para derivar a un paciente para trasplante pulmonar incluyen: FEV₁ <35% del valor de referencia, PaO₂ <7,3-8,0 kPa (55-60 mmHg), PaCO₂ >6,7 kPa (50 mmHg), e hipertensión pulmonar secundaria¹⁶⁴.

COMPONENTE 4: TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES

ASPECTOS DE INTERÉS

- Las exacerbaciones de los síntomas respiratorios que requieren intervención médica son episodios clínicos importantes en el curso de la EPOC.
- Las causas más comunes de una exacerbación son las infecciones del árbol traqueobronquial y la contaminación ambiental, aunque no puede identificarse la causa en aproximadamente una de cada tres exacerbaciones graves (**Evidencia B**).
- Los broncodilatadores inhalados (particularmente los agonistas beta-2 y/o los anticolinérgicos), teofilina y glucocorticosteroides sistémicos, preferentemente orales, son eficaces para el tratamiento de las exacerbaciones (**Evidencia A**).
- Los pacientes que experimentan exacerbaciones con signos clínicos de infección de las vías aéreas (p. ej., aumento del volumen o cambios en la coloración del esputo y/o fiebre) pueden beneficiarse del tratamiento antibiótico (**Evidencia B**).
- En las exacerbaciones, la ventilación no invasiva con presión positiva (VNIPP) mejora los gases en sangre y el pH, reduce la mortalidad hospitalaria, disminuye la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la intubación, y acorta el tiempo de hospitalización (**Evidencia A**).

La EPOC se asocia frecuentemente con exacerbaciones de los síntomas¹⁶⁵⁻¹⁶⁸. El impacto económico y social de las exacerbaciones de la EPOC es extremadamente elevado. Las causas más comunes de exacerbación son la infección

del árbol traqueobronquial¹⁶⁹⁻¹⁷³ y la contaminación ambiental¹⁷⁴, pero no puede identificarse la causa en aproximadamente una de cada tres exacerbaciones graves¹⁷⁵. El papel de las infecciones bacterianas, que anteriormente se señalaba como la causa principal de las exacerbaciones de la EPOC, es en la actualidad un tema de controversia^{169-173,176-178}. Algunas de las afecciones que pueden simular una exacerbación incluyen: neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva, neumotórax, derrame pleural, tromboembolia pulmonar y arritmias.

DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD

El incremento de la disnea, que es la principal manifestación de una exacerbación, se acompaña a menudo de sibilancias y opresión torácica, incremento de la tos y de la producción de esputo, cambio en la coloración y/o la tenacidad de esputo, y fiebre. Las exacerbaciones también pueden acompañarse de molestias inespecíficas, como malestar, insomnio, sueño, fatiga, depresión y confusión mental. Una disminución de la tolerancia al ejercicio, fiebre y/o la aparición de nuevas imágenes radiológicas, sugestivas de enfermedad pulmonar, pueden anunciar una exacerbación de la EPOC. El aumento del volumen o la purulencia del esputo apuntan hacia una causa bacteriana, al igual que el antecedente del aumento de la producción crónica de esputo¹⁷³.

La valoración de la gravedad de una exacerbación se basa en la historia médica previa a la exacerbación, los síntomas, el examen físico, las pruebas de la función pulmonar, la gasometría arterial y otras pruebas de laboratorio. La anamnesis debe tener en cuenta el tiempo de evolución del empeoramiento de los síntomas y de los nuevos síntomas, la frecuencia y la gravedad de la disnea y de los ataques de tos, el volumen y la coloración del esputo, la limitación de las actividades cotidianas, los antecedentes de otras exacerbaciones y los requerimientos de hospitalización, y el régimen actual de tratamiento. Si están disponibles, las mediciones previas de la función pulmonar y de los gases arteriales son de suma utilidad para hacer comparaciones con los estudios realizados durante la exacerbación, dado que un cambio brusco en estas pruebas es más importante que sus valores absolutos. En pacientes con EPOC muy grave, un cambio en el estado de conciencia es el signo clínico de mayor importancia de una exacerbación y es indicativo de la necesidad de una evaluación hospitalaria inmediata.

Pruebas funcionales respiratorias: Las pruebas funcionales respiratorias, incluso las más simples, pueden ser difíciles de realizar adecuadamente por un paciente enfermo. En general, un pico de flujo espiratorio <100 L/min o un FEV₁ <1 L son indicativos de exacerbación grave¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

Gases en sangre arterial: En pacientes hospitalizados, es esencial la medición de los gases en sangre arterial para evaluar la gravedad de la exacerbación. Una PaO₂ <8,0 kPa

(60 mmHg) y/o una SaO₂ <90% (respirando aire ambiente) indican la presencia de insuficiencia respiratoria. Además, una PaO₂ <6,7 kPa (50 mmHg), una PaCO₂ >9,3 kPa (70 mmHg) y un pH <7,30 son indicativos de que se trata de un episodio que pone en riesgo la vida del paciente, por lo que debe ser cuidadosamente monitorizado o tratado en la unidad de cuidados intensivos¹⁸².

Radiografía de tórax y ECG: Las radiografías de tórax (posteroanterior y lateral) son de gran utilidad para identificar diagnósticos alternativos que pueden simular los síntomas de una exacerbación. El ECG ayuda a reconocer la presencia de hipertrofia ventricular derecha, arritmias o episodios isquémicos. La eventualidad de una tromboembolia pulmonar puede ser muy difícil de diferenciar de una exacerbación, sobre todo en pacientes con EPOC grave, ya que la hipertrofia ventricular derecha y el agrandamiento del calibre de las arterias pulmonares centrales pueden llevar a confundir las imágenes radiológicas y el ECG. La TC helicoidal, la angiografía y quizás la determinación del dímero D son los mejores medios actualmente disponibles para establecer el diagnóstico de tromboembolia pulmonar en pacientes con EPOC, mientras que la gammagrafía de ventilación-perfusión no aporta ninguna utilidad. La presencia de presión arterial sistólica baja y la incapacidad para aumentar la PaO₂ por encima de 8,0 kPa (60 mmHg) a pesar de la administración de oxígeno a flujos altos, deben hacer pensar en tromboembolia pulmonar. Si la probabilidad de tromboembolia pulmonar es elevada, es conveniente instaurar un tratamiento en este sentido, junto con el de la exacerbación.

Otras pruebas del laboratorio: El recuento de células sanguíneas permite identificar una policitemia (hematócrito >55%) o una hemorragia. El recuento de leucocitos es poco informativo. La presencia de esputo purulento durante una exacerbación es indicación suficiente para iniciar un tratamiento antibiótico. Los microorganismos bacterianos más comunes involucrados en las exacerbaciones son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Si una exacerbación infecciosa no responde al tratamiento antibiótico inicial debe realizarse cultivo de esputo y antibiograma. Los análisis bioquímicos pueden poner de manifiesto si la causa de la exacerbación es un problema electrolítico (hiponatremia, hipopotasemia, etc.), una descompensación diabética o un trastorno nutricional (proteínas bajas), y pueden evidenciar una alteración metabólica del equilibrio ácido-base.

CUIDADOS DOMICILIARIOS

El empleo de cuidados domiciliarios en pacientes con EPOC en estadio terminal ha tenido un interés creciente, si bien sus beneficios económicos han arrojado resultados contradictorios. Uno de los principales interrogantes es cuándo tratar una exacerbación en el domicilio y cuándo hospitalizar al paciente.

Tratamiento broncodilatador: El tratamiento domiciliario de una exacerbación de la EPOC incluye el aumento de la dosis y/o la frecuencia del tratamiento broncodilatador preexistente (**Evidencia A**). Si no se ha utilizado previamente, puede agregarse un anticolinérgico hasta que los síntomas mejoren. En los casos más graves, puede utilizarse la terapéutica nebulizada con altas dosis, siguiendo un régimen a demanda durante varios días, siempre que se disponga de un aparato adecuado. Sin embargo, no se recomienda el uso a largo plazo de esta terapia una vez superado el episodio agudo.

Glucocorticosteroides: Los glucocorticosteroides sistémicos son beneficiosos en el tratamiento de la exacerbación de la EPOC. Este tratamiento reduce el tiempo de recuperación y ayuda a restaurar la función pulmonar más rápidamente¹⁸³⁻¹⁸⁵ (**Evidencia A**). Debe considerarse el uso de glucocorticosteroides sistémicos, en combinación con los broncodilatadores, si en condiciones de estabilidad el paciente presenta un FEV₁ <50% del valor de referencia. Se recomienda una dosis de 40 mg de prednisolona por día, durante 10 días (**Evidencia D**).

Antibióticos: El empleo de antibióticos sólo es eficaz cuando los pacientes, con disnea y tos progresivas, presentan simultáneamente un aumento del volumen y de la purulencia del esputo (**Evidencia B**)¹⁶⁸. La elección del régimen antibiótico adecuado debe basarse en el patrón local de sensibilidad del *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

TRATAMIENTO HOSPITALARIO

En pacientes con EPOC, el riesgo de morir a causa de una exacerbación se relaciona estrechamente con el desarrollo de acidosis respiratoria, la presencia de comorbilidad significativa y la necesidad de soporte ventilatorio¹⁸⁶. En ausencia de estas condiciones, el riesgo de muerte no es elevado, pero los pacientes con formas graves de EPOC requieren frecuentemente ser hospitalizados por diversas causas. Los intentos de tratamiento exclusivamente ambulatorio de estos pacientes han tenido un éxito limitado¹⁸⁷, mientras que el alta precoz al domicilio, con soporte social y supervisión médica adecuados después de la valoración inicial en una sala de urgencias, ha sido mucho más exitosa¹⁸⁸. Sin embargo, son necesarios más estudios que analicen la relación coste-beneficio de esta modalidad asistencial.

La evaluación/ingreso hospitalario debe ser considerado en todos los pacientes que reúnan los criterios que se señalan en la **tabla 11**. Algunos pacientes necesitan ser inmediatamente ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) (**tabla 12**). La hospitalización en unidades de cuidados intermedios o unidades respiratorias especiales puede ser apropiada si se dispone de personal entrenado y de equipamiento adecuado para identificar y tratar con éxito la insuficiencia respiratoria aguda.

Las primeras decisiones que deben tomarse cuando un paciente consulta a un servicio de urgencias son suministrar oxígeno de forma controlada y determinar si la exacerbación amenaza la vida del paciente. En este caso, el paciente debe ser hospitalizado de inmediato en la UCI. En caso contrario, el paciente puede ser tratado en la unidad de urgencias o ser hospitalizado en una sala general como se detalla en la **tabla 13**.

Oxigenoterapia controlada: La terapia con oxígeno es la piedra angular del tratamiento hospitalario de las exacerbaciones de la EPOC. En las exacerbaciones no complicadas de la EPOC puede alcanzarse con facilidad un valor adecuado de oxigenación ($\text{PaO}_2 > 8,0 \text{ kPa}$, 60 mmHg o $\text{SaO}_2 > 90\%$), si bien puede presentarse retención de CO_2 en forma insidiosa y con manifestaciones clínicas sutiles. Por este motivo, una vez iniciada la administración de oxígeno, deben verificarse los gases en sangre arterial a los 30 minutos, para asegurarse de que la oxigenación es satisfactoria y sin retención de CO_2 o acidosis. Las máscaras del tipo Venturi son más precisas que las cánulas nasales como fuente de administración controlada de oxígeno, aunque probablemente el paciente las tolere con menos facilidad.

Tabla 11 - Indicaciones de evaluación o ingreso hospitalario por exacerbaciones de EPOC*

- Marcado incremento en la intensidad de los síntomas, como el desarrollo súbito de disnea en reposo
- Antecedentes graves de EPOC
- Aparición de nuevos signos físicos (p. ej., cianosis, edemas periféricos)
- Falta de respuesta al tratamiento médico inicial
- Comorbilidades significativas
- Aparición de nuevas arritmias
- Dudas diagnósticas
- Edad avanzada
- Soporte domiciliario insuficiente

* Dependiente de los recursos locales.

Tabla 12 - Indicaciones de ingreso en la UCI de pacientes con exacerbaciones de EPOC*

- Disnea grave que responde inadecuadamente al tratamiento inicial en el servicio de urgencias
- Confusión, letargia, coma
- Hipoxemia persistente o que empeora ($\text{PaO}_2 < 6,7 \text{ kPa}$, 50 mmHg), y/o hipercapnia grave o que empeora ($\text{PaCO}_2 > 9,3 \text{ kPa}$, 70 mmHg), y/o acidosis grave o que empeora ($\text{pH} < 7,30$), a pesar de oxígeno suplementario y ventilación mecánica no invasiva

* Dependiente de los recursos locales.

Tabla 13 - Tratamiento hospitalario o en servicios de urgencias de las exacerbaciones de la EPOC, sin riesgo de muerte*

- Evaluar la gravedad de los síntomas, la gasometría arterial y la radiografía de tórax
- Administrar oxígeno en forma controlada y repetir la medición de la gasometría arterial pasados 30 min
- Broncodilatadores:
 - Incrementar la dosis o la frecuencia
 - Combinar agonistas beta-2 y anticolinérgicos
 - Utilizar cámaras espaciadoras o nebulizadores propulsados por aire
 - Si es necesario considerar la asociación de metilxantinas por vía intravenosa
- Agregar glucocorticosteroides
 - Por vía oral o intravenosa
- Considerar los antibióticos
 - Cuando existen signos de infección bacteriana, por vía oral u ocasionalmente intravenosa
- Considerar la ventilación mecánica no invasiva
- En todo momento:
 - Monitorizar el balance de fluidos y la nutrición
 - Considerar la heparina subcutánea
 - Identificar y tratar las condiciones asociadas (p. ej., insuficiencia cardíaca, arritmias)
 - Monitorización estricta de la situación del paciente

* Dependiente de los recursos locales.

Tratamiento broncodilatador: Los agonistas beta-2 de acción corta inhalados son, por lo general, los broncodilatadores preferidos para el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC^{84,126,127} (**Evidencia A**). Si no se produce una pronta mejoría con estos fármacos, se recomienda agregar un anticolinérgico, aunque las evidencias de la efectividad de esta combinación son materia de controversia^{189,190}. A pesar de su uso clínico extendido, el papel de aminofilina en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC continúa siendo discutido. La mayoría de los estudios con aminofilina ha demostrado escasa mejoría en los volúmenes pulmonares, pero también el empeoramiento del intercambio gaseoso con desarrollo de hipoxemia arterial^{191,192}. Puede contemplarse la asociación con una metilxantina oral o intravenosa en el tratamiento de las exacerbaciones más graves. Sin embargo, se recomienda la cuidadosa supervisión de sus niveles séricos para evitar sus efectos secundarios^{191,193-195}.

Glucocorticosteroides: Se recomienda el uso de glucocorticosteroides por vía oral o intravenosa, en combina-

ción con el tratamiento broncodilatador (además de oxígeno y eventualmente antibióticos), para el tratamiento hospitalario de las exacerbaciones de la EPOC¹⁸³⁻¹⁸⁵ (**Evidencia A**). No se conoce la dosis exacta que debe ser administrada, pero las dosis elevadas se asocian con un riesgo significativo de efectos secundarios. Una dosis diaria de 30 a 40 mg de prednisona oral, durante 10 a 14 días, representa un compromiso razonable entre eficacia y seguridad (**Evidencia D**). El tratamiento más prolongado no se acompaña de una eficacia superior y aumenta el riesgo de efectos secundarios.

Antibióticos: Los antibióticos son sólo eficaces cuando los pacientes con empeoramiento de la disnea y la tos experimentan simultáneamente un aumento del volumen y de la purulencia del esputo¹⁶⁸. El esquema antibiótico de elección debe reflejar los patrones locales de sensibilidad de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

Soporte ventilatorio: Los objetivos primarios del soporte ventilatorio mecánico en pacientes con exacerbaciones agudas en estadio III: EPOC grave son disminuir la mortalidad y la morbilidad, y aliviar los síntomas. El soporte ventilatorio incluye tanto la modalidad ventilatoria no invasiva, utilizando dispositivos de presión negativa o positiva, como la invasiva (convencional) de ventilación mecánica, a través de un tubo oro/nasotraqueal o traqueostomía.

Ventilación mecánica no invasiva: La ventilación mecánica no invasiva con presión positiva intermitente (VNIPP) ha sido evaluada en varios estudios no controlados y en cinco ensayos clínicos controlados y aleatorizados en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda¹⁹⁶. Estos estudios muestran resultados consistentemente favorables con una tasa de éxito del 80 al 85%¹⁹⁷. Tomados en conjunto, estos estudios proporcionan evidencias concretas de que la VNIPP aumenta el pH, reduce la PaCO₂, disminuye la gravedad de la disnea en las primeras 4 h de tratamiento y acorta el tiempo de hospitalización (**Evidencia A**). Asimismo, esta intervención reduce la mortalidad –o su equivalente, la tasa de intubación– lo cual constituye el efecto de mayor trascendencia¹⁹⁸⁻²⁰¹. Sin embargo, la VNIPP no es apropiada para todos los pacientes, como se resume en la **tabla 14**.

Ventilación mecánica invasiva (convencional): Los pacientes que muestran signos inminentes de fracaso ventilatorio agudo o aquellos con anomalías del equilibrio ácido-base que ponen en riesgo la vida, o con alteraciones del estado de conciencia a pesar de la terapéutica farmacológica intensa, son probablemente los mejores candidatos para esta modalidad ventilatoria. En la **tabla 15** se detallan las indicaciones para iniciar la ventilación mecánica invasiva durante las exacerbaciones de la EPOC siendo la primera, la más común y la más importante. Las tres modalidades ventilatorias más ampliamente utilizadas son la ventilación asistida/controlada, y la ventilación con presión de soporte sola o en combinación con la ventilación mandatoria intermitente²⁰².

El uso de ventilación invasiva en pacientes con EPOC en estadio terminal está influenciado por la probabilidad de reversibilidad del episodio desencadenante, los deseos del paciente y la disponibilidad de los servicios de cuidados intensivos. Los principales riesgos incluyen la neumonía asociada al ventilador (sobre todo cuando son muy prevalentes los microorganismos multirresistentes), el barotrauma y el fracaso del destete a la respiración espontánea. Contrariamente a algunas opiniones, la mortalidad en los pacientes con EPOC ventilados por insuficiencia respiratoria no es superior a la observada en aquellos que son ventilados por causas diferentes a la EPOC. De ser posible, una declaración precisa de los deseos de tratamiento del propio paciente –a modo de documento de «últimas voluntades» o «testamento vital»– hacen que estas difíciles decisiones sean más fáciles de resolver.

El destete o la interrupción de la ventilación mecánica puede ser particularmente difícil y arriesgado en pacientes con EPOC, de forma que la estrategia más adecuada sigue siendo controvertida^{203,204}. Tanto si se utiliza presión de soporte o se practican ensayos con tubo en T, el destete se acorta si se aplica un protocolo clínico (**Evidencia A**). También se ha empleado la ventilación no invasiva para facilitar el proceso de destete en pacientes con EPOC y fracaso ventilatorio agudo o crónico²⁰⁵. Comparado con la ventilación con presión de soporte invasiva, el apoyo de la VNIPP acorta el tiempo de destete, reduce la estancia en la UCI, disminuye la incidencia de neumonía nosocomial y mejora la tasa de supervivencia a los 60 días²⁰⁵. Han sido descritos hallazgos similares cuando la VNIPP se utiliza tras la extubación en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica²⁰⁶ (**Evidencia C**).

Tabla 14 - Criterios de selección y exclusión de ventilación mecánica no invasiva¹⁹⁷

Criterios de selección (al menos deben estar presentes 2 de ellos)

- Disnea, de moderada a grave intensidad, con utilización de músculos accesorios y movimiento paradójico abdominal
- Acidosis, moderada-grave (pH 7,30-7,35) e hipercapnia (PaCO₂ 6,0-8,0 kPa, 45-60 mmHg)
- Frecuencia respiratoria >25 respiraciones/min

Criterios de exclusión (cualquiera puede estar presente)

- Paro respiratorio
- Inestabilidad cardiovascular (hipotensión, arritmias, infarto agudo de miocardio)
- Somnolencia, alteración del estado de conciencia, paciente no colaborador
- Alto riesgo de aspiración, secreciones viscosas o copiosas
- Cirugía facial o gastrointestinal reciente
- Traumatismo craneofacial, anomalías nasofaríngeas fijas
- Obesidad extrema

Tabla 15 - Indicaciones de la ventilación mecánica invasiva

- Disnea grave con uso de músculos accesorios y movimiento paradójico abdominal
- Frecuencia respiratoria >35 respiraciones/min
- Hipoxemia que pone en peligro la vida ($\text{PaO}_2 < 5,3 \text{ kPa}$, 40 mmHg o $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2^* < 200 \text{ mmHg}$)
- Acidosis grave ($\text{pH} < 7,25$) e hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 8,0 \text{ kPa}$, 60 mmHg)
- Paro respiratorio
- Somnolencia, alteración del estado de conciencia
- Complicaciones cardiovasculares (hipotensión, *shock*, insuficiencia cardíaca)
- Otras complicaciones (alteraciones metabólicas, sepsis, neumonía, tromboembolia pulmonar, barotrauma, derrame pleural masivo)
- Fracaso de la ventilación mecánica no invasiva (o criterios de exclusión, véase tabla 14)

* F_iO_2 : concentración fraccional de oxígeno en aire inspirado

Otras medidas: Otras medidas terapéuticas que pueden utilizarse durante la hospitalización incluyen la administración de líquidos (es esencial controlar el balance preciso de fluidos); nutrición (suplementaria, en caso de que el paciente se encuentre extremadamente disneico para poder comer); heparina de bajo peso molecular en pacientes inmovilizados, policitémicos, o individuos deshidratados con o sin antecedentes de enfermedad tromboembólica; adecuado drenaje del esputo (por estimulación de la tos y espiraciones forzadas de bajo volumen, al igual que se practica en el tratamiento domiciliario). La percusión manual o mecánica del tórax y el drenaje postural de secreciones pue-

Tabla 16 - Criterios para el alta de pacientes con exacerbaciones de EPOC

- No requerir usualmente un tratamiento con agonistas beta-2 superior a cada 4 h
- El paciente, previamente ambulatorio, es capaz de caminar en su habitación
- El paciente es capaz de comer y de dormir sin despertarse frecuentemente por disnea
- El paciente ha estado clínicamente estable durante 12-24 h
- Los gases arteriales han estado estables durante 12-24 h
- El paciente (o el encargado de cuidarlo) comprende perfectamente el uso correcto de los medicamentos
- Se han hecho arreglos de seguimiento y de cuidados en el domicilio (p. ej., visitas de enfermeros, aprovisionamiento de oxígeno y alimentos)
- El paciente, sus familiares y el médico confían en que el paciente puede ser tratado con éxito

Tabla 17 - Seguimiento a las 4-6 semanas del alta hospitalaria por exacerbación de la EPOC

- Capacidad para manejarse en su ambiente habitual
- Medición del FEV_1
- Reevaluación de la técnica inhalatoria
- Comprensión del régimen terapéutico recomendado
- Necesidad de oxigenoterapia a largo plazo y/o de un nebulizador en el domicilio (para pacientes con EPOC grave)

den ser beneficiosos en pacientes con un volumen de esputo superior a 25 mL por día o con atelectasia lobular.

ALTA HOSPITALARIA Y SEGUIMIENTO

Los datos clínicos existentes son insuficientes para poder establecer la duración óptima de la hospitalización por exacerbación de la EPOC^{165,207,208}. Un consenso general y datos limitados apoyan los criterios de alta hospitalaria que se señalan en la **tabla 16**. La **tabla 17** proporciona los aspectos que deben considerarse en la evaluación de seguimiento de los pacientes a las 4 a 6 semanas del alta hospitalaria. Pasado este periodo, el seguimiento es semejante al de la EPOC estable, incluyendo la supervisión del abandono del hábito de fumar, la monitorización de la efectividad de cada uno de los fármacos prescritos y la supervisión de los cambios en los parámetros espirométricos⁸⁴.

Si durante la exacerbación se produce hipoxemia, deben controlarse los gases en sangre arterial antes del alta hospitalaria y en las visitas subsiguientes. Si el paciente se encuentra persistentemente hipoxémico, debe instituirse oxigenoterapia a largo plazo. La decisión de prescribir oxígeno domiciliario a largo plazo basada en la gravedad de la hipoxemia durante la exacerbación puede prestarse a menudo a errores.

Antes del alta hospitalaria, deben considerarse la vulnerabilidad del paciente a padecer nuevas exacerbaciones, con particular atención a los planes futuros de vacunación antigripal, el conocimiento de las pautas del tratamiento actual y la técnica inhalatoria^{209,210}, y de cómo reconocer los síntomas de una exacerbación. Debe considerarse la utilización de los fármacos que se sabe reducen el número de exacerbaciones. Si el paciente es portador de una invalidez persistente significativa deben discutirse los problemas sociales e identificarse los principales cuidadores.

4. FUTURAS INVESTIGACIONES

La mejor comprensión de los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la patogénesis de la EPOC debería liderar las futuras nuevas investigaciones, tanto en el terreno de las ciencias básicas como en el campo clínico. Son necesarios avances en los métodos de detección precoz, nuevas aproximaciones para intervenciones a través

de farmacoterapia dirigida, posibles métodos para identificar a los fumadores susceptibles y medidas más eficaces para manejar las exacerbaciones. A continuación se hacen algunas recomendaciones de investigación; existen, además, muchos otros campos por explorar.

■ Hasta que haya una mejor comprensión de los mecanismos que causan esta enfermedad, una definición totalmente dogmática de la EPOC y su relación con otras enfermedades obstructivas de las vías aéreas, seguirá siendo controvertida. Las características distintivas de la EPOC deben ser mejor identificadas.

■ Los estadios de la EPOC y el curso de la enfermedad variarán de un paciente a otro. El informe GOLD describe cuatro estadios de gravedad y su utilidad clínica debe ser contrastada.

■ Es necesario el desarrollo de marcadores dependientes de la inflamación, posiblemente a partir del esputo (células, mediadores, enzimas) o del condensado del aire exhalado (mediadores lipídicos, especies reactivas de oxígeno reactivo, citocinas), que permitan predecir la utilidad clínica de nuevas estrategias de tratamiento y prevención de la EPOC.

■ Es necesario contar con mayor información sobre los mecanismos celulares y moleculares que conducen a la inflamación en la EPOC estable y en las exacerbaciones. Debe compararse la respuesta inflamatoria en no fumadores, exfumadores y fumadores, con y sin EPOC. Deben investigarse los mecanismos responsables de la persistencia de la respuesta inflamatoria en la EPOC. Los motivos por los que la inflamación en la EPOC es poco sensible a los glucocorticosteroides y qué otros preparados, más allá del empleo de éstos, son eficaces para suprimir la inflamación, constituyen áreas de investigación que podrían proporcionar nuevas modalidades de tratamiento.

■ Existe la necesidad urgente de desarrollar preparados que controlen los síntomas y que prevengan la progresión de la EPOC. Se han producido algunos avances y varias clases de medicamentos están actualmente en desarrollo preclínico y clínico para su uso en pacientes con EPOC.

■ Deben ser desarrollados métodos estandarizados para explorar las tendencias de prevalencia, morbilidad y mortalidad de la EPOC a través del tiempo, para que los distintos países puedan planificar incrementos futuros en la necesidad de servicios sanitarios en función de su aumento anticipado. Esta necesidad es especialmente urgente en países en vías de desarrollo con recursos sanitarios limitados.

■ Son necesarios estudios longitudinales que demuestren el curso de la EPOC en diversas poblaciones expuestas a distintos factores de riesgo. Estos trabajos facilitarían la comprensión de la patogénesis de la EPOC, la identificación de sus nuevas bases genéticas y el reconocimiento del tipo de interacción entre los factores de riesgo genéticos y medioambientales en poblaciones específicas de

pacientes. Asimismo, se deben clarificar los factores que determinan por qué algunos fumadores, pero no todos, desarrollan EPOC.

■ Es necesario contar con datos sobre uso, costes y distribución relativa de los recursos médicos y no médicos en la EPOC, en especial en países donde el tabaquismo y otros factores de riesgo son más prevalentes. Es probable que estos datos influyan sobre las políticas sanitarias y las decisiones de asignación de recursos. A medida que las opciones de tratamiento de la EPOC aumentan, son necesarias más investigaciones que ayuden a guiar a los profesionales de la salud y a los responsables de los presupuestos sanitarios sobre las formas más eficaces y eficientes de manejar esta enfermedad. Los métodos y las estrategias de aplicación de programas terapéuticos de la EPOC en países en vías de desarrollo requerirán especial atención.

■ Si bien se recomienda el uso de la espirometría para evaluar y controlar a los pacientes con EPOC, deben desarrollarse y evaluarse otros métodos que puedan ser empleados en la práctica clínica. Las pruebas de esfuerzo con metodologías reproducibles y poco costosas (p. ej., subir escaleras), adecuadas para su aplicación en países en vías de desarrollo, necesitan ser evaluadas y su uso debe ser estimulado. Deben desarrollarse espirómetros que sean económicos y precisos cuando un observador relativamente inexperto efectúa el estudio.

■ Dado que la EPOC no es completamente reversible (con las terapias actuales) y es lentamente progresiva, será cada vez más importante identificar precozmente a los pacientes a medida que aparecen tratamientos más eficaces. Debe establecerse un consenso sobre los métodos para la detección y la definición del estadio precoz de la enfermedad. Es necesario contar con datos que demuestren si la detección con espirometría es o no eficaz para guiar las decisiones del tratamiento evolutivo de la EPOC.

■ La prevención primaria de EPOC es uno de los principales objetivos de GOLD. La investigación de las vías más rentables de reducir la prevalencia del consumo de tabaco en la población general y, más específicamente, entre los jóvenes es indispensable. Las estrategias para impedir que las personas inicien el hábito de fumar y los métodos para dejar de fumar requieren una evaluación constante y deben ser perfeccionados. Se necesitan investigaciones para medir el impacto y reducir el riesgo de la creciente contaminación ambiental, la urbanización, las infecciones recurrentes en la infancia, las exposiciones profesionales y el uso de equivalentes locales del cigarrillo. Deben explorarse programas para reducir la exposición a combustibles orgánicos en países donde éstos se utilizan para cocinar y calentar ambientes, en un esfuerzo por reducir la exposición y mejorar la ventilación en los hogares.

■ Deben ser determinados los componentes específicos de los programas educativos para pacientes con EPOC. Se desconoce, por ejemplo, si los pacientes con EPOC deben recibir planes individuales de tratamiento, o si estos planes

son eficaces para reducir los costes sanitarios o mejorar los resultados de las exacerbaciones. Será importante desarrollar y evaluar medios educativos para médicos sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la EPOC, en función de su reto creciente para la salud pública.

■ Es necesario llevar a cabo estudios que determinen si la educación es un componente esencial de la rehabilitación pulmonar. No ha sido evaluada la relación entre el coste y la efectividad de programas de rehabilitación y es necesario valorar la viabilidad, utilización de recursos y resultados en cuanto a salud de programas de rehabilitación que pueden ofrecerse al margen del ámbito hospitalario. Deben evaluarse los criterios de selección de individuos para rehabilitación, así como los métodos para modificar los programas que permitan satisfacer sus necesidades individuales.

■ La recolección y evaluación de datos que permitan estandarizar la gravedad de las exacerbaciones de la EPOC podrían estimular la estandarización de esta forma de medición de resultados, frecuentemente utilizada en ensayos clínicos. La disponibilidad de mejores datos sobre la evolución de las exacerbaciones de la EPOC permitiría a los médicos administrar mejores consejos a los pacientes sobre el pronóstico y la adecuación de los distintos tratamientos. Es necesario que sean explorados los principios éticos de soporte vital y las influencias del comportamiento que inhiben la discusión de aspectos relacionados con el fin de la vida, junto con estudios que definan las necesidades de los pacientes con EPOC en estadio terminal.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1998. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/seiin/other/cht-book/htm.
2. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy lessons from the global burden of disease study. *Science* 1996; 274: 740-743.
3. *World health report*. Ginebra: World Health Organization, 2000. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>.
4. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 893-898.
5. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 530-534.
6. Pesci A, Balbi B, Majori M, Cacciani G, Bertacco S, Alciato P, Donner CF. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 12: 380-386.
7. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, Tsukaguchi K, Narita N. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest* 1997; 112: 505-510.
8. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C, Bullock GR. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med* 1996; 90: 79-85.
9. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *BMJ* 1985; 291: 1.235-1.239.
10. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, Macklem PT. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978; 298: 1.277-1.281.
11. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291: 755-758.
12. Wright JL, Lawson LM, Pare PD, Wiggs BJ, Kennedy S, Hogg JC. Morphology of peripheral airways in current smokers and ex-smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 474-477.
13. Ollerenshaw SL, Woolcock AJ. Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 922-927.
14. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction: accumulation of neutrophils in the

- lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 833-838.
15. Li XY, Brown D, Smith S, MacNee W, Donaldson K. Short-term inflammatory responses following intratracheal instillation of fine and ultrafine carbon black in rats. *Inhal Toxicol* 1999; 11: 709-731.
16. Monn C, Becker S. Cytotoxicity and induction of proinflammatory cytokines from human monocytes exposed to fine (PM_{2.5}) and coarse particles (PM_{10-2.5}) in outdoor and indoor air. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 155: 245-252.
17. Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandstrom T, Holgate ST, Frew A. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 702-709.
18. Von Essen SG, O'Neill DP, McGranaghan S, Olenchok SA, Rennard SI. Neutrophilic respiratory tract inflammation and peripheral blood neutrophilia after grain sorghum dust extract challenge. *Chest* 1995; 108: 1.425-1.433.
19. Von Essen SG, Robbins RA, Thompson AB, Ertl RF, Linder J, Rennard SI. Mechanisms of neutrophil recruitment to the lung by grain dust exposure [fe de erratas en *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1.065]. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 921-927.
20. 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 FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 852-857.
21. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferraresso A, Drigo R, Potena A, Ciaccia A, Fabbri LM. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 301-306.
22. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 822-826.
23. Leopold JG, Goeff J. Centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax* 1957; 12: 219-235.
24. McLean KA. Pathogenesis of pulmonary emphysema. *Am J Med* 1958; 25: 62-74.
25. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-357.
26. Wright JL, Lawson L, Pare PD, Hooper RO, Peretz DI, Nelems JM, Schulzer M, Hogg JC. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease: the effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 702-707.
27. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Santos S, Rodriguez-Roisin R. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1.605-1.611.
28. Riley DJ, Thakker-Varia S, Poiani GJ, Tozzi CA. Vascular remodeling. En: Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Weibel ER, eds. *The lung: scientific foundations*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997; 1.589-1.597.
29. MacNee W. Pathophysiology of *cor pulmonale* in chronic obstructive pulmonary disease. Parte 2. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1.158-1.168.
30. Pride NB, Vermeire P, Allegra L. Diagnostic labels applied to model case histories of chronic airflow obstruction: responses to a questionnaire in 11 North American and western European countries. *Eur Respir J* 1989; 2: 702-709.
31. Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993: an analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 814-818.
32. Murray CJL, Lopez AD, eds. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and Projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996.
33. National Health Service Executive. *Burdens of disease: a discussion document*. Londres: Department of Health, 1996.
34. Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Joore MA, Van Genugten ML, Leidl R, Jager JC. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in The Netherlands. *Respir Med* 1999; 93: 779-787.
35. Jacobson L, Hertzman P, Lofdahl CG, Skoogh BE, Lindgren B. The economic impact of asthma and COPD in Sweden 1980 and 1991. *Respir Med* 2000; 94: 247-255.
36. Buist AS, Vollmer WM. Smoking and other risk factors. En: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Filadelfia: WB Saunders Co, 1994; 1.259-1.287.
37. Thom TJ. International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S27-34.
38. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV₁: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1.056-1.061.
39. Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, Delozier JE, Pokras R, Chevarley FM. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S9-18.
40. U.S. Centers for Disease Control and Prevention: *Vital and health statistics: current estimates from the National Health Interview Survey*. Department of Health

and Human Service, Public Health Service, 1995. Publication No 96-1527.

41. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P y cols. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1.497-1.505.

42. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132-140 .

43. Hubbard RC, Crystal RG. Antiproteases. En: Crystal RB, West JB, Barnes PJ, Cherniack NS, Weibel ER, eds. *The lung: scientific foundations*. Nueva York: Raven Press Ltd., 1991; 1.775-1.787.

44. McElvaney NG, Crystal RG. Inherited susceptibility of the lung to proteolytic injury. En: Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ, eds. *The Lung: Scientific Foundations*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997; 2.537-2.553.

45. Orié NGM, Sluiter HJ, De Vreis K, Tammerling K, Wikop J. The host factor in bronchitis. En: Orié NGM, Sluiter HG, eds. *Bronchitis, an international symposium*. Assen, Países Bajos: Royal Vangorcum, 1961; 43-59.

46. Hagstrom B, Nyberg P, Nilsson PM. Asthma in adult life –is there an association with birth weight? *Scand J Prim Health Care* 1998; 16: 117-120.

47. Svanes C, Omenaas E, Heuch JM, Irgens LM, Gulsvik A. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J* 1998; 12: 1.366-1.370.

48. Todisco T, De Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, Dottorini M. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 55-58.

49. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax* 1997; 52: 895-899.

50. Morgan WJ. Maternal smoking and infant lung function: further evidence for an *in utero* effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 689-690.

51. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes: effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 837-849.

52. U.S. Surgeon General. *The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1984. Publication No. 84-50205.

53. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, Brandli O, Braun P, Bron C, Brutsche M y cols. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1.222-1.228.

54. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994; 65: 161-171.

55. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42: 241-249.

56. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979; 8: 201-212.

57. Niewoehner DE. Anatomic and pathophysiological correlations in COPD. En: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinsky JB, eds. *Textbook of pulmonary diseases*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1998; 823-842.

58. Chen JC, Mannino MD. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opin Pulmon Med* 1999; 5: 93-99.

59. Perez-Padilla R, Regalado U, Vedal S, Pare P, Chapela R, Sansores R. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 701-706.

60. Dossing M, Khan Jal-Rabiah F. Risk factors for chronic obstructive lung disease in Saudi Arabia. *Respir Med* 1994; 88: 519-522.

61. Behera D, Jindal SK. Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest* 1991; 100: 385-388.

62. Amoli K. Bronchopulmonary disease in Iranian housewives chronically exposed to indoor smoke. *Eur Respir J* 1998; 11: 659-663.

63. Dennis R, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996; 109: 115-119.

64. Pandey MR. Prevalence of chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39: 331-336.

65. Pandey MR. Domestic smoke pollution and chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39: 337-339.

66. Samet JM, Marbury M, Spengler J. Health effects and sources of indoor air pollution. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1.486-1.508.

67. Tao X, Hong CJ, Yu S, Chen B, Zhu H, Yang M. Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci Total Environ* 1992; 127: 57-67.

68. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1.109-1.114.

69. Strachan DP. Epidemiology: A British perspective. En: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Londres: Chapman and Hall; 1995: 47-67.

70. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. En: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructi-*

- ve pulmonary disease. Toronto: WB Saunders Co, 1991; 357-363.
71. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 930-934.
72. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104: 254-258.
73. Reis AL. Response to bronchodilators. En: Clausen J, ed. *Pulmonary function testing: guidelines and controversies*. Nueva York: Academic Press, 1982.
74. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1.202-1.218.
75. 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: 518-521.
76. Britton J, Knox A. Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines. *Thorax* 1999; 54: 1-2.
77. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. *Smoking Cessation: information for specialists*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention, 1996. AHCPR Publication No. 96-0694.
78. 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; 283: 3.244-3.254.
79. American Medical Association. *Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking*. Washington DC: American Medical Association, 1994.
80. Glynn TJ, Manley MW. *How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1990. NIH Publication No. 90-3064.
81. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials. *Prog Clin Biol Res* 1990; 339: 11-25.
82. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. *JAMA* 1994; 271: 1.940-1.947.
83. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000; 321: 355-358.
84. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 Supl 5: S1-28.
85. Samet J, Utell MJ. Ambient air pollution. En: Rosenstock L, Cullen M, eds. *Textbook of occupational and environmental medicine*. Filadelfia: WB Saunders Co, 1994; 53-60.
86. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 823-832.
87. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991; 16: 199-202.
88. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980; 46: 23-27.
89. Tushima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990; 9: 237-252.
90. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 861-864.
91. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C. Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1.055-1.059.
92. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995; 152: 1.423-1.433.
93. Clark NM, Nothwehr F, Gong M, Evans D, Maiman LA, Hurwitz ME, Roloff D, Mellins RB. Physician-patient partnership in managing chronic illness. *Acad Med* 1995; 70: 957-959.
94. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1.948-1.953.
95. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Vislum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1.819-1.823.
96. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, 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: 1.297-1.303.
97. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: *N Engl J Med* 2000; 343: 1.902-1.909.

98. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 850-855.
99. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1.188-1.191.
100. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; 297: 1.506-1.510.
101. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4: 415-420.
102. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987; 91: 804-807.
103. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Mishima M, Izumi T. Dose response study of ipratropium bromide aerosol on maximum exercise performance in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 48-53.
104. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, Newhouse MT. Bronchodilators in chronic air-flow limitation: effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1.069-1.074.
105. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1.283-1.289.
106. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, Yancey SW, Zakes BA, Rickard KA, Anderson WH. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-965.
107. 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: 1.411-1.419.
108. COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112: 1.514-1.521.
109. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; 65: 354-362.
110. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995; 50: 750-754.
111. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 747-751.
112. Van Noord JA, De Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15: 878-885.
113. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1.521-1.525.
114. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; 86: 317-325.
115. Tashkin DP, Bleecker E, Braun S, Campbell S, DeGraff AC Jr, Hudgel DW, Boyars MC, Sahn S. Results of a multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions. *Am J Med* 1996; 100: 62S-69S.
116. Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J, Maltbaek N, Norgaard M, Nielsen C, Kampmann JP. Steroid reversibility test followed by inhaled budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The Danish Society of Respiratory Medicine. *Respir Med* 1999; 93: 715-718.
117. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, Parenti CM, Duane PG, Kuskowski M, Joseph AM, Niewoehner DE. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 174-178.
118. 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: 11-16.
119. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 800-802.
120. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778-784.
121. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD Jr, Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; 169: 68-76.
122. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Baltch AL, Geiseler PJ, Nadler J, Richmond AS, Smith RP, Schiff-

- man G, Shepard DS y cols. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 315: 1.318-1.327.
123. Williams JH Jr, Moser KM. Pneumococcal vaccine and patients with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1986; 104: 106-109.
124. Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Chest* 1987; 92: 204-212.
125. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. En: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. Londres: WB Saunders, 1994; 621-633.
126. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S21.
127. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS y cols. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8: 1.398-1.420.
128. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: Disponible en: www.update-software.com o www.updatusa.com.
129. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Maltbaek N, Gunnersen G, Garsdal P, Sander P, Pedersen JZ y cols. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994; 88: 531-535.
130. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; 40: 832-835.
131. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 405-415.
132. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988; 1: 351-355.
133. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1.719-1.724.
134. Anthonisen NR. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1.713-1.714.
135. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, Ing AJ, McCool FD, O'Byrne P, Poe RH, Prakash UB, Pratter MR, Rubin BK. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114: 133S-181S.
136. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347: 436-440.
137. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997; 52 Supl 3: S16-S1.
138. Bardsley PA, Howard P, DeBacker W, Vermeire P, Mairesse M, Ledent C, Radermecker M, Bury T, Ansquer J. Two years treatment with almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1991; 4: 308-310.
139. Watanabe S, Kanner RE, Cutillo AG, Menlove RL, Bachand RT Jr, Szalkowski MB, Renzetti AD Jr. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.269-1.273.
140. Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, Trenk D, Kronenberger H. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 105: 1.383-1.391.
141. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the «pink puffer» syndrome. *Eur Respir J* 1991; 4: 926-931.
142. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989; 44: 387-390.
143. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 287-292.
144. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981; 305: 1.611-1.616.
145. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1.877-1.880.
146. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1.248-1.253.
147. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary

- rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 13: 125-132.
148. Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med* 1999; 29: 59-65.
149. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, Turner-Lawlor PJ, Payne N, Newcombe RG, Ionescu AA, Thomas J, Tunbridge J, Lonescu AA. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 362-368.
150. Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994; 344: 1.394-1.397.
151. Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS, Koeter GH. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994; 7: 269-273.
152. McGavin CR, Gupta SP, Lloyd EL, McHardy GJ. Physical rehabilitation for the chronic bronchitic: results of a controlled trial of exercises in the home. *Thorax* 1977; 32: 307-311.
153. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398.
154. 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: 681-686.
155. Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 710-714.
156. Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin North Am* 1995; 5: 717-734.
157. Benditt JO, Albert RK. Surgical options for patients with advanced emphysema. *Clin Chest Med* 1997; 18: 577-593.
158. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, Agent P, Cullinan P, MacNeill SJ, Goldstraw P. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343: 239-245.
159. The National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of The National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 116: 1.750-1.761.
160. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789-818.
161. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990; 322: 772-774.
162. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report 1998. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 656-668.
163. *Annual report of the US scientific registry for transplant recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network. Transplant data: 1988-1994*. Washington, DC: Division of Transplantation, Health Resources and Services Administration, US Department of Health and Human Services, 1995.
164. 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: 951-956.
165. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF Jr, Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998; 10: 366-372.
166. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998; 18: 125-133.
167. Warren PM, Flenley DC, Millar JS, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. *Lancet* 1980; 1: 467-470.
168. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
169. Wilson R. The role of infection in COPD. *Chest* 1998; 113: 242S-248S.
170. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1.498-1.505.
171. Smith CB, Kanner RE, Golden CA, Klauber MR, Renzetti AD Jr. Effect of viral infections on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *J Infect Dis* 1980; 141: 271-280.
172. MacFarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511-514.
173. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of

- sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1.638-1.645.
174. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, Zmirou D, Touloumi G, Wojtyniak B, Ponka A, Bacharova L, Schwartz J, Katsouyanni K. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10: 1.064-1.071.
175. Chodosh S, McCarty J, Farkas S, Drehobl M, Tosie-llo R, Shan M, Aneiro L, Kowalsky S. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 722-729.
176. Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 791-795.
177. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, Bayindir U, Celikel T, Korten V, Colpan N. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 349-353.
178. Murphy TF, Sethi S, Klingman KL, Brueggemann AB, Doern GV. Simultaneous respiratory tract colonization by multiple strains of nontypeable *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease: implications for antibiotic therapy. *J Infect Dis* 1999; 180: 404-409.
179. Emerman CL, Effron D, Lukens TW. Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD. *Chest* 1991; 99: 595-599.
180. Emerman CL, Lukens TW, Effron D. Physician estimation of FEV₁ in acute exacerbation of COPD. *Chest* 1994; 105: 1.709-1.712.
181. Emerman CL, Cydulka RK. Use of peak expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 159-163.
182. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 523-527.
183. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 407-412.
184. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456-460.
185. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1.941-1.947.
186. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-967.
187. Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *BMJ* 1998; 316: 1.791-1.796.
188. Gravit JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998; 351: 1.853-1.855.
189. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 834-837.
190. Fernandez A, Munoz J, De la Calle B, Alia I, Ezpeleta A, De la Cal MA, Reyes A. Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 1994; 20: 199-202.
191. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1.328-1.333.
192. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, McKim DA, Paterson NA, Wood TE, Donner A. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999; 115: 38-48.
193. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, Agusti-Vidal A. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988; 1: 536-539.
194. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984; 311: 349-353.
195. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990; 8: 289-292.
196. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120: 760-770.

197. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 283-291.
198. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, Paul EA, Elliott MW, Godfrey RC, Wedzicha JA y cols. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1.555-1.557.
199. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-822.
200. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1.799-1.806.
201. 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: 1.931-1.935.
202. Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, Cide D, Goldwaser R, Soto L, Budego G, Rodrigo C, Pimentel J, Raimondi G, Tobin MJ. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1.450-1.458.
203. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, Fernandez R, de la Cal MA, Benito S, Tomas R, Carriedo D, Macias S, Blanco J. for the Spanish Lung Failure Collaborative Group. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1995; 332: 345-350.
204. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, Gasparetto A, Lemaire F. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 896-903.
205. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, Brigada P, Fracchia C, Rubini F. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 721-728.
206. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998; 11: 1.349-1.353.
207. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158-164.
208. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991; 266: 80-83.
209. Stoller JK, Lange PA. Inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin North Am* 1998; 4: 425-438.
210. Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 1981; 36: 585-589.

