

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y el internista

2ª parte: manejo de la EPOC

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

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

Unidad de Corta Estancia Médica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Manejo de la EPOC estable

El objetivo principal del tratamiento de la EPOC es reducir la mortalidad y aumentar la supervivencia; otros objetivos son prevenir la progresión de la enfermedad, aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado general de salud, y prevenir y tratar las complicaciones y exacerbaciones¹.

Para conseguir dichos objetivos disponemos de tres herramientas complementarias entre sí: educación, farmacoterapia y tratamiento no farmacológico. Es importante reseñar que hay medidas que han demostrado ser capaces de modificar la supervivencia de estos pacientes: el cese del hábito del tabaquismo, la oxigenoterapia crónica ambulatoria en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, la ventilación mecánica no invasiva en algunos pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada o la cirugía de reducción de volumen en casos muy seleccionados de enfisema¹⁻². También recientemente algunos ensayos clínicos con fármacos broncodilatadores han demostrado beneficios relevantes³⁻⁴.

Educación

La educación sanitaria mejora la capacidad de sobrellevar la enfermedad, el estado general de salud y es eficaz para alcanzar ciertas metas, como el cese del hábito de fumar¹. La abstención del hábito de fumar es la intervención más simple y más rentable para reducir el riesgo de desarrollar EPOC y detener su progresión en cualquier estadio. El cese del tabaquismo reduce la tasa de mortalidad por cualquier causa en aproximadamente un 27% (5). La simple recomendación del médico consigue una abstinencia a largo plazo del 5-10%⁶. Además disponemos de tratamientos farmacológicos eficaces. La terapia sustitutiva de nicotina en cualquiera de sus formas (chicle, inhalador, aerosol nasal, parche transcutáneo, tableta sublingual o gragea) aumenta la tasa de abstinencia a largo plazo hasta un 16-22%⁷. El bupropion la incrementa hasta el 30% a un año, y hasta el 35% si se asocia a parches de nicotina⁸. La vareniclina se une al receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ a nivel cerebral y reduce el ansia por fumar, los síntomas de la abstinencia y mitiga los efectos placenteros del tabaco. Dos ensayos controlados demuestran que el 44% dejaron de fumar a las 12 semanas frente a un 30% con bupropion y 18% con placebo⁹⁻¹⁰.

Tratamiento farmacológico

Muchos pacientes con EPOC requieren terapia farmacológica. Un tratamiento escalonado, similar al empleado en la hipertensión arterial, puede ser útil ya que los fármacos se utilizan para prevenir y aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, y puede que disminuir la mortalidad¹⁻².

Broncodilatadores

Desempeñan un papel central en el tratamiento sintomático de la EPOC. Se pueden administrar a demanda como medicación de rescate, o siguiendo un régimen regular para prevenir o reducir los síntomas. La elección entre $\beta 2$ -agonistas, anticolinérgicos, teofilina y combinaciones de ellos depende de la disponibilidad, de la respuesta individual en términos de alivio de síntomas y de los efectos secundarios¹. La vía de administración preferida es la inhalatoria, siendo esencial comprobar que la técnica inhalatoria es la correcta¹¹.

En estadios precoces de la enfermedad se deben utilizar broncodilatadores de corta duración a demanda, según precise el paciente¹⁻². Los $\beta 2$ -agonistas tienen la ventaja de un efecto casi inmediato¹². Los anticolinérgicos tienen un comienzo de acción algo más lento, con un efecto broncodilatador equivalente, sin los efectos secundarios de los $\beta 2$ y han demostrado mejorar la calidad de vida¹²⁻¹³. La combinación de ambos disminuye las exacerbaciones y pueden incrementar el grado de broncodilatación con efectos secundarios similares o menores¹⁴⁻¹⁵.

Cuando el estadio de la EPOC progresa se deben indicar broncodilatadores de larga duración, anticolinérgicos o $\beta 2$ -agonistas, como terapia de mantenimiento y dejar los de corta duración como medicación de rescate¹⁻²⁻¹³⁻¹⁶. Los broncodilatadores de larga duración han demostrado disminuir las exacerbaciones en aproximadamente un 25%, mejoran la calidad de vida, aumentan levemente el FEV₁, y mejoran la efectividad de la rehabilitación pulmonar²⁻¹³⁻¹⁶⁻¹⁷. Existen dos estudios que comparan frente a frente salmeterol y tiotropo durante 6 meses, y no se hallaron diferencias relevantes entre ambos, salvo un leve aumento del FEV₁ favorable al tiotropo (37 mL; IC 95%, 12-61 mL)¹⁸. El estudio UPLIFT analiza el resultado de comparar el uso de tiotropo frente a placebo durante 4 años, permitiendo

utilizar cualquier otra medicación respiratoria salvo anticolinérgicos inhalados⁴. El grupo que recibió tiotropo redujo sus exacerbaciones una media del 14% (0.73 ± 0.02 vs. 0.85 ± 0.02 al año, $p < 0.001$), lo que supone un NNT de 7; en dicho grupo fallecieron el 14.9 % frente al 16.5% en el grupo placebo (HR: 0.89 95%IC: 0.79-1.02), lo que equivale a un NNT de 62.

Las metilxantinas son consideradas en la actualidad como fármacos de segunda línea por su débil potencia broncodilatadora y estrecho margen terapéutico. A favor de su uso se incluyen acciones potencialmente beneficiosas como la mejoría de la función diafragmática y de la capacidad de esfuerzo, efecto diurético e inotrópico positivo y el hecho de que en formulación retardada, añadida a otra medicación broncodilatadora, mejoran la función pulmonar y la calidad de vida²⁻¹⁹.

Glucocorticoides

En la EPOC se debe evitar el tratamiento a largo plazo con corticoides orales por no existir evidencias de beneficios y por sus efectos secundarios, especialmente la miopatía esteroidea¹⁻²⁰.

Existen estudios que demuestran que el tratamiento regular con corticoides inhalados no modifica la reducción progresiva a largo plazo del FEV₁, pero en pacientes seleccionados disminuye la frecuencia de exacerbaciones en aproximadamente un 24% y mejora la calidad de vida²¹. Sin embargo, la controversia sobre su beneficio continúa; un reciente meta-análisis concluye que los corticoides inhalados en estos pacientes no afectan a su supervivencia y se asocian a mayor riesgo de neumonía²². La GOLD considera que existe evidencia para recomendar su uso en enfermos sintomáticos en estadio III y IV, es decir con FEV₁ < 50% del valor de referencia, y exacerbaciones repetidas¹.

La combinación de corticoide inhalado con un β_2 -agonista de larga duración es más efectivo que sus componentes de forma individual en la disminución de las exacerbaciones, mejorar la función pulmonar y la calidad de vida³⁻¹¹⁻²³⁻²⁴. El estudio TORCH³ evaluó el efecto sobre la supervivencia a tres años de la combinación salmeterol y fluticasona, observando una disminución absoluta en la mortalidad del 2.6% en el grupo tratado frente a placebo (NNT 38), si bien no alcanzó significación estadística. El tratamiento combinado sí redujo significativamente la tasa anual de reagudizaciones de 1.13 a 0.85, mejoró el estado de salud y los valores espirométricos frente a placebo.

Otros tratamientos farmacológicos

Está indicada la vacunación antigripal anual¹⁻², y la tendencia actual también es favorable a la vacunación antineumocócica¹⁻²⁻²⁵. El tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina sólo se debe usar en pacientes jóvenes con déficit severo y enfisema. No se recomienda el uso de antibióticos más allá del tratamiento de exacerbaciones infecciosas de la EPOC y otras infecciones bacterianas.

Aunque se usan de forma extensa no se puede recomendar el tratamiento regular con mucolíticos. Algunos pequeños estudios sugerían que la N-acetilcisteína disminuye la frecuencia de las exacerbaciones; sin embargo, el mayor estudio, el BRONCUS, no lo confirma salvo en los pacientes que no recibían corticoides inhalados²⁶. Tampoco se recomienda la utilización regular de inmunomoduladores, antitusivos o estimulantes respiratorios. Los narcóticos están contraindicados. Los modificadores de los leucotrienos, nedocromil y métodos alternativos (homeopatía, acupuntura, hierbas medicinales) no han sido adecuadamente testados, y no se pueden recomendar en el momento actual¹⁻².

Tratamiento no farmacológico

Rehabilitación

La rehabilitación pulmonar consigue reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida, e incrementar la participación en las actividades de la vida diaria². Todos los pacientes con EPOC en sus diferentes estadios se benefician con los programas de entrenamiento, que mejoran tanto la tolerancia al ejercicio como la sensación de disnea y fatiga²⁷. Los programas deben incluir ejercicios de entrenamiento, consejos nutricionales y aspectos educativos. Los beneficios se han demostrado en pacientes ingresados, ambulatorios y en el ámbito domiciliario¹. La duración mínima de un programa de rehabilitación eficaz es de 6 semanas, aunque los resultados mejoran cuanto mayor sea la duración¹⁻²⁸.

Oxigenoterapia Crónica Domiciliaria Ambulatoria

La administración a largo plazo de oxígeno (>15 horas/día) en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ha demostrado que aumenta la supervivencia²⁹⁻³⁰. También es beneficioso en la presión de la arteria pulmonar, policitemia, capacidad de ejercicio, mecánica pulmonar y capacidad intelectual³¹. La oxigenoterapia a largo plazo¹ se indica generalmente en pacientes en estadio IV: EPOC muy severo, que presentan:

- PaO₂ ≤ 55 mm Hg ó SatO₂ < 88%, con o sin hipercapnia, o
- PaO₂ >55 y <60 mm Hg ó SatO₂ de 89%, y evidencia de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva o policitemia (Hto > 55%).

Hasta el momento no existe evidencia convincente de que la ventilación mecánica tenga un papel en el manejo de la EPOC estable¹.

Tratamiento Quirúrgico

En algunos pacientes concretos la bullectomía es eficaz en reducir la disnea y mejorar la función pulmonar¹⁻². La cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) es un procedimiento quirúrgico paliativo, que resulta costoso y se debe indicar sólo en casos muy cuidadosamente seleccionados. Los estudios obtienen mejoría en la capacidad de ejercicio y en la calidad de vida de pacientes en estadio IV, con enfisema predominantemente en los lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio, con una tasa de supervivencia, en

estos casos, a los 4.3 años del 54% entre los operados frente a un 39.7% entre los que recibieron tratamiento médico³².

En pacientes adecuadamente seleccionados, con EPOC muy avanzada, estadio IV, el trasplante pulmonar ha demostrado mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional¹⁻². Los criterios que deben cumplir son $FEV_1 < 35\%$ del valor de referencia, $PaO_2 < 55-60$ mm Hg, $PaCO_2 > 50$ mm Hg, e hipertensión pulmonar secundaria³³.

Manejo de la EPOC y estadio

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

Manejo de las exacerbaciones

Definición y gravedad

La exacerbación se define por un deterioro en la situación clínica de un paciente con EPOC, de inicio agudo, que cursa con esputo purulento, aumento de la expectoración, aumento de la disnea o cualquier combinación de estos síntomas, y que requiere intervención médica y/o cambios en su medicación habitual³⁴. Suponen un evento relevante en la evolución de la enfermedad, ocurren con una frecuencia media de 2 agudizaciones/año, provocan un elevado consumo de recursos, el 10% precisa ingreso, con una tasa de mortalidad intrahospitalaria en torno al 7% y una tasa de recaída que oscila entre el 21 y el 40%¹⁻³⁴⁻³⁷. Las causas

más frecuentes son las infecciones del árbol traqueobronquial y la contaminación ambiental, pero en cerca de 1/3 de las exacerbaciones graves no se identifica causa alguna¹⁻³⁴.

Los factores de riesgo de evolución desfavorable de una exacerbación incluyen¹⁻³⁶⁻³⁸:

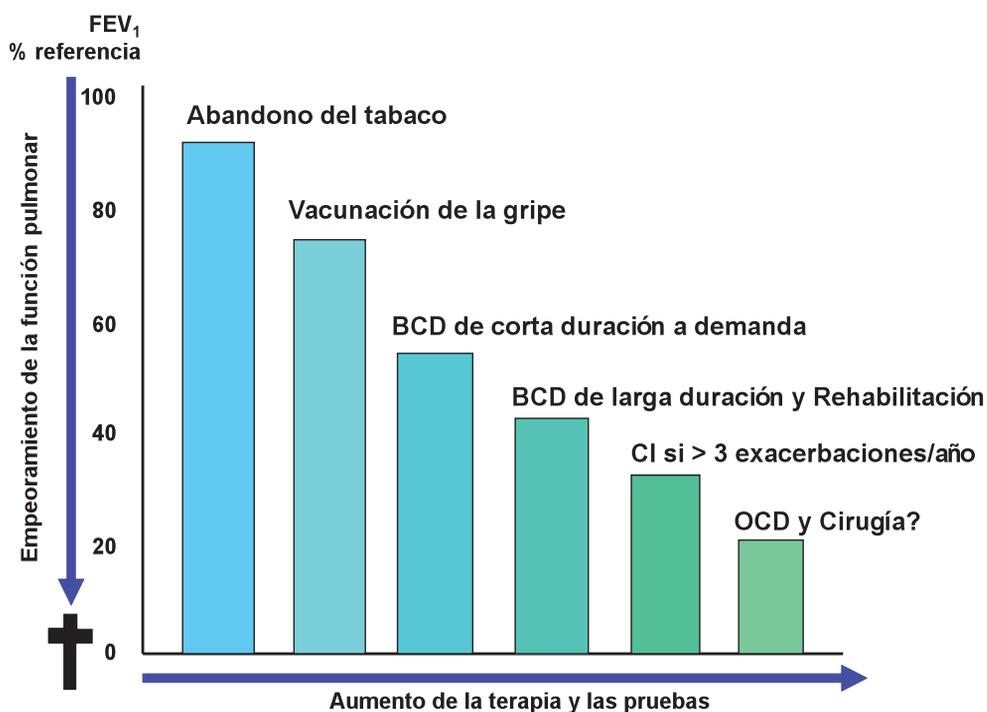
- edad > 65 años
- disnea severa
- comorbilidad significativa
- > 4 exacerbaciones en los 12 meses previos
- hospitalización por exacerbación en los 12 meses previos
- uso de corticoides sistémicos en los 3 meses previos
- uso de antibióticos en los 15 días previos
- malnutrición.

Tratamiento extrahospitalario

El paciente con exacerbación de EPOC leve-moderada debe ser tratado ambulatoriamente como primera opción (39). Los broncodilatadores inhalados, la teofilina y los corticosteroides sistémicos, preferentemente orales, son tratamientos efectivos en las exacerbaciones¹⁻³⁹⁻⁴⁰.

Se debe aumentar las dosis y/o frecuencia de la terapia broncodilatadora existente¹⁻²⁻³⁹. Si no se usaba previamente se debe indicar un anticolinérgico hasta la mejoría de los síntomas¹⁻². Es fundamental chequear la buena técnica inhalatoria del paciente y utilizar dispositivos facilitadores, cámaras, etc. En casos más severos se precisan dosis más altas nebulizadas, si se dispone del equipo ambulatorio necesario³⁹⁻⁴⁰.

Figura 1: recomendaciones en función del estadio de la enfermedad



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

Los corticoides sistémicos son beneficiosos acortando el tiempo de recuperación y ayudando a restaurar la función pulmonar más rápidamente, y pueden disminuir el riesgo de recaída precoz¹⁻²⁻⁴⁰. Debe considerarse añadirlo a los broncodilatadores si el paciente tiene broncospasmo y/o un FEV₁ < 50%, usualmente a dosis de 40 mg prednisona diaria durante 10 días⁴¹.

Los antibióticos son recomendables cuando el esputo es purulento y se asocia aumento de la expectoración y/o aumento de la disnea¹⁻². En principio, en nuestro país, sería aconsejable utilizar amoxicilina sola o con clavulánico, según las resistencias del área, o bien una cefalosporina de segunda generación³⁹.

En todo caso es fundamental valorar la evolución de los pacientes a las 48-72 horas y replantarse el tratamiento o indicar la hospitalización si la evolución no es favorable¹⁻³⁹.

Tratamiento hospitalario

El riesgo de fallecer en una exacerbación se relaciona con el desarrollo de acidosis respiratoria, presencia de comorbilidad significativa y necesidad de soporte ventilatorio⁴². En general, los pacientes con EPOC grave deben ser evaluados en el hospital, así como cualquier EPOC con¹⁻³⁹:

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

La administración de oxígeno es la piedra angular del tratamiento hospitalario de la exacerbación de la EPOC. Debe usarse la mínima FiO₂ necesaria para alcanzar niveles adecuados de oxigenación (PaO₂ > 8.0 kPa, 60 mm Hg o SatO₂ > 90%), sin que se produzca disminución de pH < 7,30 y vigilando que no retengan CO₂. Inicialmente se recomienda el empleo de mascarillas tipo Venturi, si bien, superada la insuficiencia respiratoria inicial, las "gafas" nasales son más cómodas¹⁻³⁹⁻⁴⁰.

Como broncodilatadores se emplean β-2 agonistas y anticolinérgicos de corta duración en dosis elevadas, nebulizados¹⁻²⁻³⁹⁻⁴⁰. Si no responde puede asociarse aminofilina endovenosa con monitorización para evitar sus efectos secundarios¹⁻⁴⁰⁻⁴³.

Se recomienda administrar corticoides a dosis de 0,4-0,6 mg/kg de metilprednisona cada 6 horas u otro corticoide equivalente durante 3 ó 4 días, y posteriormente reducirlos de forma progresiva¹⁻²⁻⁴⁴. La antibioterapia se comenta más adelante.

La ventilación mecánica no invasiva en pacientes seleccionados (disnea moderada-severa con uso de musculatura accesoria y respiración abdominal paradójica, acidosis moderada-severa con pH < 7.35 e hipercapnia con PaCO₂ > 6.0 kPa, 45 mm Hg, y frecuencia respiratoria > 25/minuto) incrementa el pH, disminuye la PaCO₂, disminuye la frecuencia respiratoria, disminuye la necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva, disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad de pacientes con exacerbación de su EPOC¹⁻⁴⁵⁻⁴⁶.

También puede ser necesaria la administración de fluidos, suplementos nutricionales o heparina de bajo peso molecular¹⁻⁴⁷. La percusión torácica mecánica o manual y el drenaje postural pueden ser beneficiosos en pacientes con bronco-rrhea o atelectasia lobar¹.

Antibioterapia

Basado en la evidencia disponible¹⁻²⁻³⁹⁻⁴⁰⁻⁴⁷ se debe indicar antibioterapia en la exacerbación del EPOC en:

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

Ya que consideran las resistencias de los patógenos habitualmente implicados en la exacerbación de la EPOC en nuestro país, adaptamos ligeramente la estratificación y recomendación de antibióticos que avala el consenso de varias sociedades científicas españolas⁴⁸ (tabla1).

Tabla 1: recomendaciones de tratamiento antibiótico

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

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

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

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



PARAPRES[®] 32

CANDESARTÁN

Para vivir más y mejor

Más **potencia**^{1,2}
y **protección**
cardiovascular
en **HTA**³

Bibliografía

1. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 updated, [consulta 30 de Diciembre 2008]. Disponible en: www.goldcopd.com.
2. Celli BR. Update on the Management of COPD. *Chest* 2008; 133: 1451-62.
3. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Chenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
4. Tashkin DP, Celli B, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
5. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.
6. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990; 152: 518-21.
7. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 28: 3244-54.
8. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-91.
9. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Axoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
10. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 64-71.
11. 1AI-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med* 2007; 101: 2395-401.
12. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991; 46: 355-9.
13. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778-84.
14. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 1411-9.
15. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112: 1514-21.
16. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 241-9.
17. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA, Jr., Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 317-26.
18. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, Kesten S, Towse L. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47-55.
19. Karpel JP, Kotch A, Zinny M, et al. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled β -agonist, and the combination of all three in patients with COPD. *Chest* 1994; 105: 1089-94.
20. 157. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 11-6.
21. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, and Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303
22. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled Corticosteroids in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2407-16.
23. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-56.
24. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-9.
25. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61: 189-95.
26. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552-60.
27. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1248-53.
28. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 143-5.
29. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
30. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-6.
31. Tarry SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 710-4
32. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 431-43.
33. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998; 66: 951-6.
34. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117 (5 Supl. 2): S398-401
35. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 698-702.
36. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
37. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1298-303.
38. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brondum E, Nieminen MM, Aine T, Bakke P, Janson C. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006; 7: 109.
39. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2007. [consulta 13 de Enero 2009]. Disponible en: www.separ.es
40. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations.5: management. *Thorax* 2006; 61: 535-44.
41. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2618-25.
42. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (4 Pt 1): 959-67.
43. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Efron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990; 8: 289-92.
44. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941-7.
45. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-22.
46. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931-5.
47. Wouters EF. Management of severe COPD. *Lancet* 2004; 364: 883-95.
48. Sociedad Española de Quimioterapia; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias; Sociedad Española de Medicina General; Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista; Sociedad Española de Medicina Interna. Tercer documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20: 93-105.