

Guía EPOC²⁰⁰⁹

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC



SEPAR

**Sociedad Española de
Neumología y Cirugía Torácica**

www.separ.es



ALAT-ULASTER

**Asociación Latinoamericana del
Tórax**

www.alatorax.org

Mayo de 2009

Para ser citado:

Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009. www.separ.es

SEPAR

C/Provença, 108, Bajos 2ª
08029 Barcelona – España

Tel. +34-93-4878565
Fax. +34-93-4107120
E-mail: ssepar@separ.es
www.separ.es

ALAT-ULASTER

Arenales 2557 PB D CP 1425
Buenos Aires – Argentina

Tel/fax: +54-11-4821-5929
E-mail: secretaria@alatorax.org
www.alatorax.org

Apoyo metodológico:

Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud (TAISS)
Cambrils, 41-2
28034 Madrid – España
www.taiss.com

Edición y coordinación: Pablo Lázaro y de Mercado
Documentación científica: Mercedes Cabañas Sáenz
Diseño Web: Ignacio Lázaro y de Mercado

© Copyright 2007, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)

GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA EPOC

SEPAR-ALAT, 2009

INDICE

Página

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Antecedentes.....	1
1.2. Propósito de la guía.....	1
1.3. A quién va dirigida esta guía.....	1
1.4. Autores.....	2
1.5. Metodología en la elaboración de la guía.....	3
1.6. Financiación.....	4
1.7. Conflictos de interés.....	4
1.8. Revisores externos.....	4
1.9. Información para pacientes, familiares y cuidadores.....	4
2. CONCEPTOS, DEFINICIONES, GRAVEDAD, PATOGENIA, EPIDEMIOLOGIA.....	6
2.1. Puntos clave.....	6
2.2. Concepto y definiciones.....	6
2.3. Gravedad de la EPOC.....	7
2.4. Anatomía patológica y patogenia.....	7
2.5. Epidemiología, mortalidad, pronóstico.....	8
3.1. Puntos clave.....	9
3.2. Historia clínica.....	9
3.3. Exploración física.....	10
3.4. Exámenes radiológicos.....	11
3.5. Medida de la calidad de vida relacionada con la salud.....	11
3.6. Otros exámenes.....	11
4. EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LA EPOC.....	12
4.1. Puntos clave.....	12
4.2. Pruebas de función respiratoria.....	12
4.3. Otros estudios funcionales respiratorios.....	13
4.4. Recomendaciones para la valoración inicial y el seguimiento de los pacientes.....	14
4.4. Recomendaciones para la valoración inicial y el seguimiento de los pacientes.....	15
5. TRATAMIENTO DEL PACIENTE ESTABLE.....	16
5.1. Esquema de tratamiento.....	16
5.2. Medidas generales.....	16
5.2.1. Puntos clave.....	16
5.2.2. Supresión del tabaco.....	17
5.2.3. Vacunación antigripal.....	17
5.2.4. Vacuna antineumocócica.....	17
5.2.5. Otras medidas preventivas.....	17
5.3. Tratamiento farmacológico.....	17

5.3.1. Puntos clave.....	17
5.3.2. Broncodilatadores.....	18
5.3.3. Otros tratamientos farmacológicos.....	19
6. OXIGENOTERAPIA.....	20
6.1. Puntos clave.....	20
6.2. Oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD).....	20
7. REHABILITACIÓN RESPIRATORIA.....	22
7.1. Puntos clave.....	22
7.2. Rehabilitación respiratoria.....	22
7.3. Tipos de programas.....	22
8. VENTILACIÓN DOMICILIARIA. FASES FINALES DE LA ENFERMEDAD.....	24
8.1. Puntos clave.....	24
8.2. Ventilación domiciliaria.....	24
8.3. EPOC en fase muy avanzada.....	24
9.1. Puntos clave.....	25
9.2. Definición de exacerbación.....	25
9.3. Etiología.....	25
9.4. Criterios para intentar controlar la exacerbación en atención extrahospitalaria u hospitalaria.....	26
9.5. Tratamiento extrahospitalario.....	26
9.6. Tratamiento hospitalario.....	28
9.7. Criterios de alta hospitalaria.....	29
9.8. Tratamiento no farmacológico de las exacerbaciones.....	31
9.8.1. Oxigenoterapia en la exacerbación de la EPOC.....	31
9.8.2. Ventilación Mecánica en la exacerbación de la EPOC.....	32
10.1. Puntos clave.....	34
10.2. Cirugía para la EPOC.....	34
10.2.1. Introducción.....	34
10.2.2. Trasplante pulmonar.....	34
10.2.3. Cirugía de reducción de volumen pulmonar.....	34
10.2.4. Bullectomía.....	35
10.3. Cirugía en la EPOC.....	35
11. ACRÓNIMOS.....	36
12. REFERENCIAS.....	37

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

Desde la versión anterior de la Guía de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) publicada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) en el año 2001, unos meses antes de la primera edición de la guía GOLD (GOLD: **G**lobal **I**nitiative for **C**hronic **O**bstructive **L**ung **D**isease), han cambiado muchos aspectos en el abordaje y el tratamiento de esta enfermedad.

Desde entonces, ha existido una mayor presencia y un mayor seguimiento de la guía GOLD, que se vio reforzada por la guía ERS/ATS, ambas de referencia internacional también en el mundo hispanoparlante. El tiempo transcurrido y la necesidad de incorporar los avances existentes en torno a la EPOC, han planteado esta nueva versión que incorpora algunas novedades en su estructura. Una de ellas es la de ser una guía conjunta de la SEPAR y de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Ambas sociedades comparten un mismo idioma, un mismo órgano de expresión, Archivos de Bronconeumología, numerosas reuniones científicas conjuntas y ahora, una misma guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la EPOC, que pretende ser la guía de referencia para la EPOC en lengua española.

En abril de 2009 se realiza una actualización de esta guía incorporando 20 nuevas referencias bibliográficas en los apartados de evaluación clínica, tratamiento farmacológico y manejo de las exacerbaciones.

1.2. Propósito de la guía

Esta guía está estructurada abordando distintos temas (conceptos, definiciones, epidemiología, evaluación clínico-funcional, tratamiento en fase estable, exacerbaciones, cirugía) que se desarrollan a lo largo de diversos capítulos. Cada capítulo se inicia con los mensajes clave que dirigen el desarrollo de los contenidos.

La versión de Web de la normativa se plantea en cuatro capas de información a las que se accede de manera interactiva desde múltiples enlaces. La primera capa está constituida por los mensajes clave, la segunda por un breve texto que desarrolla este mensaje, la tercera por cuadros, tablas, gráficos o contenidos de otras guías que lo apoyan y la cuarta por la bibliografía, a la que se accederá directamente, bien al resumen de la edición del *Pubmed*, bien al texto completo para los casos que tengan acceso libre. Siempre con un planteamiento básico de contenido breve y directo que dé una respuesta rápida a las preguntas concretas que puedan plantearse en el diagnóstico y el tratamiento de la EPOC.

1.3. A quién va dirigida esta guía

Esta guía va dirigida a los profesionales de la salud interesados en la EPOC, incluyendo especialidades médicas y quirúrgicas, como neumología, atención primaria, medicina interna, cuidados intensivos, anestesiología y cirugía torácica, tanto del ámbito hospitalario como extrahospitalario; enfermería; cuidadores sanitarios; empresas de prestación de terapias respiratorias y personal de la administración sanitaria, pública o privada. Existe también un apartado dirigido a los pacientes y sus familiares o cuidadores.

1.4. Autores

Germán Peces-Barba. Fundación Jiménez Díaz-CAPIO. Madrid. España.

Joan Albert Barberá. Hospital Clinic. IDIBAPS. Barcelona. España.

Alvar Agustí. Hospital Son Dureta. Fundación Caubet-Cimera. Palma de Mallorca. España.

Ciro Casanova. Hospital Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. España.

Alejandro Casas. Fundación Neumológica Colombiana. Bogotá. Colombia.

José Luís Izquierdo. Hospital Universitario de Guadalajara. España.

José Jardim. Centro de Rehabilitación Pulmonar. Universidade Federal de São Paulo. Brasil.

Victorina López Varela. Facultad de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo. Uruguay.

Eduard Monsó. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

Teodoro Montemayor. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla. España.

José Luís Viejo. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

Correspondencia: Germán Peces-Barba: gpecesba@separ.es

1.5. Metodología en la elaboración de la guía

En su primera fase, cada apartado de esta guía fue elaborado por un autor. Obtenido este primer borrador, cada apartado fue revisado por otros dos autores diferentes dentro del grupo. Este segundo borrador, tras consenso con el autor original, pasó a revisión conjunta por todos los autores en una revisión de todos los apartados de la guía que dio lugar al tercer borrador. El tercer borrador, tras las sucesivas revisiones cruzadas, condujo al texto definitivo consensuado por todos los autores. Esta última versión fue revisada por expertos revisores externos, y se terminó de elaborar en mayo de 2007.

Cuando se ha considerado apropiado, las aseveraciones y las recomendaciones van apoyadas por su correspondiente nivel de evidencia científica. Los niveles de evidencia están indicados entre paréntesis después de la aseveración o recomendación, e.g., (Evidencia A).

Para asignar los niveles de evidencia científica, se ha utilizado la escala de evidencias de la guía GOLD:

Evidencia A: Ensayos clínicos aleatorizados con gran cantidad de datos.

Evidencia B: Ensayos clínicos aleatorizados con datos limitados.

Evidencia C: Ensayos clínicos no aleatorizados o estudios observacionales.

Evidencia D: Consenso del grupo de expertos.

Un detalle de las definiciones de cada categoría de la evidencia se muestra en la tabla adjunta.

la evidencia	Fuente de evidencia	Definición
A	Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con gran cantidad de datos	La evidencia procede de resultados de ECAs bien diseñados que proporcionan un patrón de hallazgos consistente en la población para la cual se elabora la recomendación. La categoría A requiere un número sustancial de estudios que incluyen un número sustancial de participantes.
B	ECA con datos limitados	La evidencia procede de resultados de estudios de intervención que incluyen sólo un limitado número de pacientes, análisis poshoc o análisis de subgrupos de ECAs, o metanálisis. En general, la categoría B se aplica cuando existen pocos ECAs, son de tamaño muestral pequeño, fueron realizados en una población diferente a la que se dirige la recomendación, o los resultados son, en alguna medida, inconsistentes.
C	Ensayos clínicos no aleatorizados o estudios observacionales	La evidencia procede de resultados de ensayos clínicos no controlados o no aleatorizados o de estudios observacionales.
D	Consenso del grupo de expertos	Esta categoría se ha usado sólo en los casos en los cuales se ha considerado relevante elaborar una recomendación, pero la literatura clínica que aborda el tema fue considerada insuficiente para justificar la asignación de alguna de las otras categorías de evidencia. En estos casos, el consenso de los autores está basado en experiencia clínica o conocimiento que no reúne los criterios de las categorías superiores.

1.6. Financiación

Los autores de esta guía no han recibido remuneración por su trabajo. Los gastos derivados de los desplazamientos para las reuniones de trabajo han sido financiados por la SEPAR. Los gastos de edición y maquetación de la guía, así como su versión navegable en Internet, y la base de datos de referencias bibliográficas han sido financiados por Pfizer y Boehringer Ingelheim.

1.7. Conflictos de interés

Los autores de esta guía declaran haber participado en diferentes conferencias patrocinadas por Almirall, Altana, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Pfizer o Zambon, y han recibido honorarios por tales conferencias, en los últimos 5 años.

1.8. Revisores externos

Los autores agradecen a los siguientes revisores externos su revisión y los comentarios aportados en esta guía:

Antonio Anzueto. University of Texas, Health Science Center San Antonio, Divisions of Pulmonary and Critical Care Medicine. San Antonio. Texas. EEUU.

Bartolomé Celli. Pulmonary and Critical Care Department, St Elizabeth's Medical Center. Boston. Massachusetts. EEUU.

Manuel G. Cosio. Meakins Christie Laboratories. McGill University, Royal Victoria Hospital. Montreal. Quebec. Canadá.

Josep Morera Prat. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

Víctor Sobradillo Peña. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

Roberto Rodríguez Roisin. Hospital Clínic, IDIBAPS. Universitat de Barcelona. España.

1.9. Información para pacientes, familiares y cuidadores

La SEPAR y la Fundación Española del Pulmón (Fundación Respira) han editado a disposición de los pacientes, familiares y cuidadores una guía práctica, titulada “**Controlando la EPOC**”, en la cual se presenta esta enfermedad asociada al tabaco que se caracteriza por una dificultad del paso de aire por los bronquios, que provoca habitualmente los siguientes síntomas:

- Disnea o ahogo al andar o al aumentar la actividad que va a más con los años
- Tos
- Expectoración.

En ocasiones, a esta enfermedad también se la conoce con los nombres de Bronquitis Crónica o Enfisema Pulmonar.

La finalidad de esta práctica guía es:

1. Ayudarle a conocer mejor su enfermedad.
2. Ayudarle a aliviar el ahogo.
3. Prevenir el empeoramiento de su enfermedad.
4. Poder mejorar su calidad de vida.

Se le explicará: ¿Cómo saber que usted tiene “EPOC”?

Cuando acuda a la consulta, le preguntaran sobre: el consumo de tabaco, la disnea (ahogo), la tos (sobre todo por la mañana) y la expectoración. Para confirmar el diagnóstico se le practicará una espirometría forzada (prueba de soplar).

Puede acceder al contenido completo de esta guía, donde se le propondrán unos consejos prácticos para que SE SIENTA MEJOR.

La guía "**Controlando la EPOC**" está disponible en el apartado de "Pacientes" de la página web de la SEPAR: www.separ.es

2. CONCEPTOS, DEFINICIONES, GRAVEDAD, PATOGENIA, EPIDEMIOLOGIA

2.1. Puntos clave

- La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del tabaco.
- La obstrucción al flujo aéreo se define por la espirometría cuando el cociente FEV₁/FVC posbroncodilatador es menor de 0,7 (o por debajo del límite inferior de la normalidad en sujetos mayores de 60 años).
- La EPOC se asocia a inflamación crónica con remodelado que afecta a las vías aéreas, parénquima y arterias pulmonares.
- La EPOC se caracteriza por presentar efectos sistémicos.
- La gravedad de la EPOC se clasifica por el valor del FEV₁ posbroncodilatador, estando también relacionada con la existencia de síntomas, atrapamiento aéreo, insuficiencia respiratoria, afectación sistémica y comorbilidad asociada.
- La prevalencia de la EPOC en la población adulta es del 9% en España y oscila entre el 8% y 20% en Latinoamérica. La EPOC representa la cuarta causa de muerte en España y en el mundo.

2.2. Concepto y definiciones

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del tabaco, aunque sólo una cuarta parte de los fumadores desarrolla EPOC [1]. La exposición continuada a productos de la combustión de biomasa en ambientes cerrados también se ha asociado a EPOC [2,3]. El déficit homocigoto de alfa-1-antitripsina se asocia a enfisema precoz en fumadores [4].

La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable que frecuentemente se asocia a otras alteraciones extrapulmonares. Debe diferenciarse de otras enfermedades que también cursan con disminución crónica del flujo aéreo pero que tienen una causa específica (Tabla 1).

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA EPOC
• Obstrucción de la vía aérea superior
• Fibrosis quística
• Bronquiectasias
• Bronquiolitis obliterante
• Asma bronquial

2.3. Gravedad de la EPOC

Se considera obstrucción al flujo aéreo a la presencia de FEV₁/FVC inferior a 0,7 posbroncodilatador. El valor del FEV₁ es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo [5,6] y se utiliza como primer parámetro para clasificar la enfermedad (tabla 2).

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LA EPOC (FEV₁/FVC < 0,7*)	
NIVEL DE GRAVEDAD	FEV₁ posbroncodilatador (%)
LEVE	≥ 80%
MODERADA	≥50% y < 80%
GRAVE	≥30% y < 50%
MUY GRAVE	< 30% ó <50% con IRC**

* Por debajo del límite inferior de la normalidad en sujetos mayores de 60 años [15]

** IRC (Insuficiencia respiratoria crónica): PaO₂ <60mmHg con o sin hipercapnia (PaCO₂ ≥50 mm Hg) a nivel del mar, respirando aire ambiente.

2.4. Anatomía patológica y patogenia

En la EPOC se produce un proceso inflamatorio crónico que afecta a las vías aéreas, el parénquima pulmonar y las arterias pulmonares. El infiltrado inflamatorio característico de la EPOC está constituido principalmente por macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos (CD8+) y se acompaña de cambios estructurales que producen estrechamiento de la luz en las vías aéreas y las arterias y enfisema en el parénquima pulmonar [7-9]. Los cambios inflamatorios pueden persistir tras el abandono del tabaco [9], por lo que otros factores, posiblemente de susceptibilidad genética o inmunológica, pueden contribuir a su patogenia.

La EPOC se caracteriza por poder tener otros trastornos asociados. Los trastornos más frecuentemente asociados son la inflamación sistémica, pérdida de peso, miopatía, patología cardiovascular, osteoporosis, cáncer de pulmón, diabetes y depresión [10]. La inflamación sistémica se caracteriza por aumento en sangre de la cifra de leucocitos, citoquinas proinflamatorias y proteína C reactiva [11].

El carácter heterogéneo y sistémico de la EPOC aconseja tener en cuenta también otras variables, además del FEV₁, en la valoración clínica de los pacientes, como el intercambio gaseoso, los volúmenes pulmonares, la percepción de los síntomas, la capacidad de ejercicio, la frecuencia de las exacerbaciones, la presencia de alteraciones nutricionales (pérdida no intencionada de peso) o índices combinados como el BODE (Tabla 3).

TABLA 3. FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EPOC

Variable	Nivel de Evidencia	Referencias
FEV ₁	A	16
Atrapamiento aéreo	B	17
Intercambio gaseoso	B	18
Hipertensión pulmonar	B	19
Calidad de vida	B	20-22
Disnea	B	23
Capacidad de ejercicio	B	20,22
Frecuencia de exacerbaciones	B	24
Estado nutricional	B	25
Valoración multidimensional (BODE)*	B	26

* BODE: Body-mass index (B), degree of airflow Obstruction (O) and Dyspnea (D), and Exercise capacity (E), medido por la prueba de marcha de 6 min.

2.5. Epidemiología, mortalidad, pronóstico

En España, la prevalencia de la EPOC es del 9,1%, en edades comprendidas entre los 40 y los 70 años [12,13]. En Latinoamérica oscila entre el 7,8% en Ciudad de Méjico al 19,7% en Montevideo [14].

A nivel mundial, la EPOC representa la cuarta causa de mortalidad y su pronóstico está relacionado con múltiples factores ligados a la gravedad de la enfermedad (Tabla 3).

2.6 Prevención y diagnóstico precoz.

Es básico prevenir el hábito de fumar (o la inhalación de humo de combustión de biomasa en los casos que proceda) para prevenir la futura aparición de la EPOC. Para un diagnóstico precoz de esta enfermedad se aconseja la realización de espirometría a todo fumador o exfumador de más de 35 años de edad con repeticiones cada 2 años si se mantiene normal. Ambas actividades precisan de una eficaz colaboración entre la administración sanitaria y otros estamentos sociales con los profesionales sanitarios y las sociedades científicas.

3. EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA EPOC

3.1. Puntos clave

- El paciente con EPOC es o ha sido fumador durante un tiempo prolongado y refiere síntomas de tos, expectoración y/o disnea.
- La EPOC puede presentarse bajo diferentes formas clínicas o fenotipos
- La disnea aparece en las fases más avanzadas de la enfermedad y se desarrolla de forma progresiva hasta limitar la actividad física diaria.
- La exploración de la función pulmonar en la EPOC permite: establecer el diagnóstico, cuantificar su gravedad, estimar el pronóstico, monitorizar la evolución y valorar la gravedad de las exacerbaciones.
- Debe realizarse radiografía de tórax en la evaluación inicial y si aparecen nuevos síntomas durante el seguimiento. La tomografía axial computarizada (TAC) torácica de alta resolución se recomienda en la evaluación de tratamientos quirúrgicos y para el diagnóstico de procesos concomitantes.
- El estudio de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) tiene interés en trabajos de investigación. Su aplicabilidad en la práctica clínica es limitada.
- La evaluación inicial se recomienda completarla con la realización de hemograma y ECG. Otras pruebas diagnósticas se reservan para casos seleccionados
- La evaluación inicial y el seguimiento debe realizarse de manera coordinada entre los niveles asistenciales de atención primaria y de neumología.
- Todo sujeto mayor de 40 años con antecedente de exposición a humo de tabaco o de combustión de biomasa puede tener EPOC y debe realizarse una espirometría.

3.2. Historia clínica

Habitualmente el paciente con EPOC es o ha sido fumador durante un tiempo prolongado y refiere el comienzo de sus síntomas a partir de los 40 años. La intensidad de la exposición al tabaco debe ser cuantificada por el índice de paquetes/año^{*}. En los casos de EPOC por inhalación de humo de combustión de biomasa en ambientes cerrados debe recogerse el tiempo de exposición de al menos 10 horas al día.

Existen múltiples variantes en la presentación de esta enfermedad con diferencias en el tipo en intensidad de los síntomas, la progresión de la enfermedad, o la asociación con otros trastornos pulmonares o extrapulmonares, pero su significado clínico no está identificado. Tampoco se dispone de información suficiente como para identificar posibles fenotipos que tengan pronóstico o tratamiento específico. Hay estudios en marcha que están intentando evaluar este apartado^{i,ii}

Los síntomas principales de la EPOC son disnea, tos y expectoración.

La **disnea** constituye el síntoma principal, aunque puede ser percibida de forma desigual, especialmente en los pacientes de mayor edad. Con frecuencia, los pacientes adaptan su nivel de actividad física para reducir los síntomas. La disnea aparece en las fases más avanzadas de la enfermedad y se desarrolla de forma progresiva hasta limitar las actividades de la vida diaria. Existen varios instrumentos de medida de la disnea. Por su fácil registro se recomienda la escala del Medical Research Council [27] (Tabla 4).

1 paquete/año equivale a haber fumado 1 paquete de 20 cigarrillos al día durante 1 año.

TABLA 4. ESCALA DE DISNEA*	
Grado	Dificultad respiratoria
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
1	Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada.
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso.
3	Tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.

* Modificada del British Medical Research Council [27]

La **tos** crónica, que frecuentemente es productiva y de predominio matutino, domina en ocasiones el cuadro clínico a pesar de que no tiene relación con el grado de obstrucción al flujo aéreo.

Las características del **esputo** pueden ser de utilidad clínica si aumenta su volumen o aparece purulencia porque puede indicar exacerbación; un volumen excesivo sugiere la presencia de bronquiectasias; la expectoración hemoptoica obliga a descartar otros diagnósticos, principalmente carcinoma broncopulmonar.

Los pacientes con EPOC leve pueden tener pocos síntomas o incluso no tenerlos.

También debe recogerse la presencia o ausencia de síntomas derivados de las complicaciones asociadas, de los episodios de exacerbación, y de la existencia de comorbilidades, como la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus, los trastornos de ansiedad-depresión y la osteoporosis por su impacto en la historia natural de la enfermedad. El manejo de estas comorbilidades debe realizarse según recomendación de las respectivas teniendo en cuenta las interacciones existentes entre los fármacosⁱⁱⁱ.

3.3. Exploración física

Los signos de la **exploración física** son poco expresivos en la enfermedad leve-moderada. Los signos habitualmente presentes en la EPOC grave figuran en la tabla 5. En los casos de EPOC grave se recomienda valorar periódicamente el estado nutricional empleando el índice de masa corporal (IMC) y la capacidad de ejercicio. Un IMC menor de 21 Kg/m² indica mal pronóstico [28] (Evidencia B).

TABLA 5. SIGNOS DE LA EPOC EN LA EXPLORACIÓN FÍSICA
Espiración alargada
Insuflación del tórax
Auscultación pulmonar: Sibilancias Roncus en la espiración forzada Disminución del murmullo vesicular
En pacientes graves: Pérdida de peso y de masa muscular Cianosis central Edemas periféricos Signos de sobrecarga ventricular derecha

3.4. Exámenes radiológicos

Radiografía de tórax. La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar signos de hiperinsuflación pulmonar, atenuación vascular y radiotransparencia que sugieren la presencia de enfisema. También pueden detectarse bullas, zonas radiolucetas o signos de hipertensión arterial pulmonar [29].

En el seguimiento, debe realizarse una radiografía de tórax si aparecen nuevos síntomas, dada la alta incidencia de carcinoma pulmonar en estos pacientes.

Tomografía axial computarizada (TAC). La TAC de alta resolución tiene mayor sensibilidad que la radiografía de tórax en la detección de enfisema [30] y permite evaluar la presencia de bullas y su tamaño. Se recomienda su uso en el estudio prequirúrgico de la cirugía de la EPOC y para el diagnóstico de procesos concomitantes como bronquiectasias o neoplasias.

3.5. Medida de la calidad de vida relacionada con la salud

La cuantificación del impacto de la enfermedad en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) puede efectuarse a través de cuestionarios específicos disponibles en versión castellana [31,32]. Estos cuestionarios son útiles en trabajos de investigación, pero su aplicabilidad en la práctica clínica es limitada.

3.6. Otros exámenes

Electrocardiograma (ECG). Es poco sensible para valorar la presencia o severidad de la hipertensión pulmonar, pero es útil para detectar comorbilidad cardíaca (arritmias, isquemia, etc.).

Ecocardiograma. Indicado si se sospecha hipertensión pulmonar significativa y para el estudio de comorbilidad cardíaca.

Estudio hemodinámico pulmonar. Indicado en los casos de hipertensión pulmonar desproporcionada a la gravedad de la enfermedad (presión sistólica pulmonar estimada por ecocardiograma > 50 mmHg) que se consideren tributarias de tratamiento específico (Evidencia D).

Hemograma. Útil para la detección de anemia o poliglobulia.

Alfa-1-antitripsina. En los pacientes jóvenes con EPOC se determinará la concentración plasmática, y el fenotipo en los casos en que ésta esté descendida (ver normativa específica de la SEPAR) [33].

Espeto. Los cultivos de esputo pueden ser de utilidad en los pacientes con esputo purulento persistente en fase estable para caracterizar la flora bacteriana colonizante.

4. EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LA EPOC

4.1. Puntos clave

- Espirometría forzada: Imprescindible para el diagnóstico, valoración inicial y seguimiento.
- Volúmenes pulmonares estáticos: Tienen valor pronóstico y permiten valorar la respuesta al tratamiento.
- Prueba broncodilatadora: Útil en la valoración inicial y para descartar asma.
- Gasometría arterial: Indicada si $FEV_1 < 50\%$ del valor de referencia y en la prescripción de oxigenoterapia domiciliaria.
- DLCO: Indicada si $FEV_1 < 50\%$ del valor de referencia, si se sospecha enfisema y en la valoración preoperatoria de candidatos a resección pulmonar.
- Pruebas de ejercicio: Proporcionan información integrada sobre el impacto funcional de la enfermedad. Indicadas en la valoración del riesgo quirúrgico en la resección pulmonar, evaluación de la respuesta terapéutica y la valoración de la capacidad laboral.
- Estudios del sueño: Indicados si se sospecha la coexistencia de síndrome de apneas del sueño.
- Función muscular respiratoria: Sólo si se sospecha disfunción muscular respiratoria, parálisis diafragmática o si el grado de disnea es desproporcionada respecto al FEV_1 .
- Estudio de la distensibilidad (compliance): No indicado de rutina.
- El uso de índices multicomponentes, como el BODE, predice mejor que el FEV_1 el riesgo de muerte por EPOC.

4.2. Pruebas de función respiratoria

La exploración de la función pulmonar en la EPOC permite: 1) establecer el diagnóstico de la enfermedad, 2) cuantificar su gravedad, 3) estimar el pronóstico, 4) monitorizar la evolución de la función pulmonar y la respuesta al tratamiento, y 5) valorar la gravedad de los episodios de exacerbación y la respuesta al tratamiento.

La **espirometría forzada** es imprescindible para establecer el diagnóstico de EPOC y valorar la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. Su realización está indicada en cualquier fumador mayor de 40 años con o sin síntomas respiratorios.

Se considera que existe **obstrucción** al flujo aéreo si el cociente FEV_1/FVC posbroncodilatación es inferior a 0,7. En sujetos mayores de 60 años se puede utilizar el límite inferior de la normalidad [15,34] para evitar el sobrediagnóstico, aunque en todo caso, los valores espirométricos deben ser valorados en el contexto clínico correspondiente.

El valor de FEV_1 expresado como porcentaje del valor de referencia establece la gravedad de la enfermedad (Tabla 2). Se recomienda repetir la espirometría forzada anualmente en todos los pacientes diagnosticados de EPOC (Evidencia D).

La **prueba broncodilatadora** (con 400 mcg de salbutamol, o equivalente) es imprescindible en la valoración inicial del paciente para descartar asma bronquial.

La medición de **volúmenes pulmonares estáticos** permite valorar el grado de insuflación pulmonar y atrapamiento aéreo. Se recomienda su medición en todos los pacientes con EPOC grave o muy grave, en la valoración preoperatoria de candidatos a cirugía pulmonar, y en los casos de EPOC leve o moderada con sospecha de atrapamiento aéreo. La medición de la capacidad inspiratoria (IC) es útil en la evaluación del atrapamiento aéreo y de la respuesta al tratamiento. La relación entre la IC y la capacidad pulmonar total (TLC) tiene valor pronóstico.

La **capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO})** está descendida en los casos de EPOC con predominio de enfisema y este descenso permite descartar asma (Evidencia D). Se recomienda su medición en los pacientes con EPOC grave o muy grave, en la valoración preoperatoria de candidatos a cirugía pulmonar y en cualquier caso de EPOC en el que se sospeche enfisema.

La **gasometría arterial** está indicada en pacientes con EPOC grave o muy grave para valorar la posible presencia de insuficiencia respiratoria y en la indicación y seguimiento de la oxigenoterapia domiciliaria. También debe realizarse en pacientes con EPOC moderada que presenten un valor de SaO₂ < 95% a nivel del mar. La presencia de insuficiencia respiratoria confiere mayor gravedad a la EPOC y tiene valor pronóstico (Tabla 2).

Las **pruebas de ejercicio** pueden ser realizadas con bicicleta ergométrica o tapiz rodante, o mediante pruebas simples de paseo (prueba de marcha de los 6 minutos (PM6M); prueba de lanzadera). Proporcionan información integrada sobre el impacto funcional de la enfermedad, tienen valor pronóstico y se relacionan con la capacidad física de los pacientes. La PM6M es un examen sencillo que se correlaciona con las mediciones objetivas de la actividad física habitual [35]. Están indicadas en los casos de EPOC grave, en la evaluación del efecto de diversas modalidades terapéuticas (farmacológicas, rehabilitación o quirúrgicas), en la valoración del riesgo quirúrgico en la resección pulmonar, en la valoración de la capacidad laboral y en cualquier paciente con EPOC muy sintomática a pesar de tratamiento óptimo, o actividad física disminuida.

4.3. Otros estudios funcionales respiratorios

Los **estudios del sueño** (oximetría nocturna / polisomnografía) sólo están indicados si se sospecha la coexistencia de síndrome de apnea del sueño o si existe poliglobulia y/o signos de insuficiencia cardíaca derecha.

La valoración de la **función muscular respiratoria** y periférica está indicada si se sospecha disfunción muscular respiratoria, parálisis diafragmática o si la disnea es desproporcionadamente elevada con relación al valor del FEV₁.

El estudio de la **distensibilidad (compliance) pulmonar** no se aconseja en la valoración rutinaria de los pacientes con EPOC.

Otras mediciones, como el **flujo mesoespiratorio** o el **flujo pico** no tienen relevancia en la valoración funcional de la EPOC.

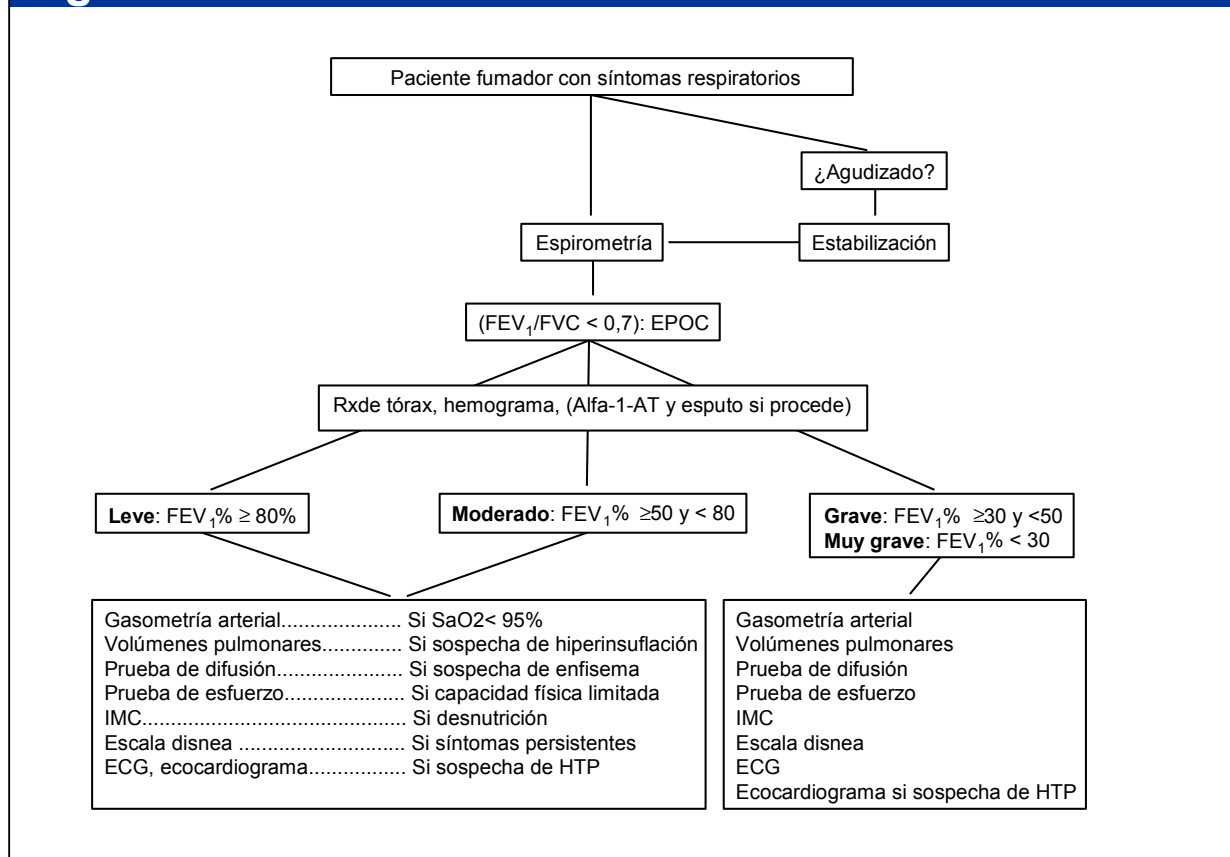
El índice **BODE** es una clasificación multidimensional que predice mejor que el FEV₁ el riesgo de muerte en los pacientes con EPOC avanzada [26]. Incluye la valoración de cuatro factores: B (índice de masa corporal), O (obstrucción bronquial, medida por el FEV₁ % ref.), D (disnea, medida con la escala MRC), y E (distancia caminada en 6 min). A través de una puntuación de 0 a 10 se establece un valor que es útil para valorar la probabilidad de supervivencia. La tabla 6 y la figura 1 resumen la evaluación inicial de la EPOC.

TABLA 6. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS EN LA EVALUACIÓN INICIAL DE LA EPOC

Espirometría forzada
Prueba broncodilatadora
Hemograma
Radiografía posteroanterior y lateral de tórax
En enfermedad grave o casos seleccionados de leve o moderada*: <ul style="list-style-type: none"> • Gasometría arterial • DL_{CO} • Volúmenes pulmonares estáticos • ECG, ecocardiograma, hemodinámica • Pruebas de esfuerzo • IMC • Comorbilidad • BODE

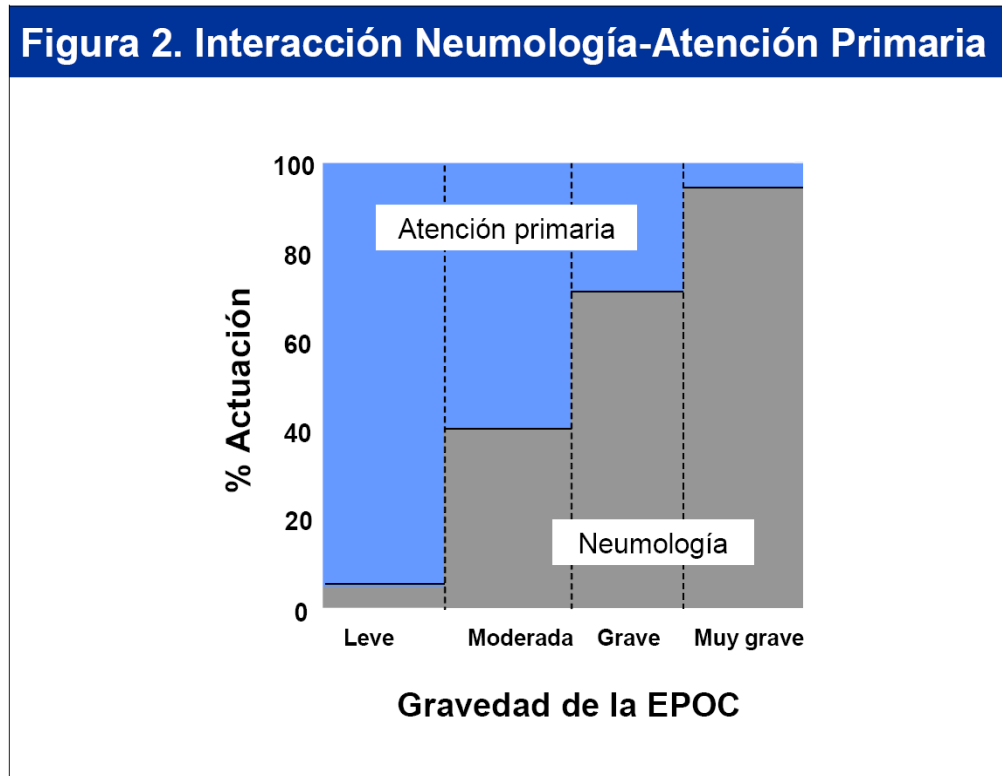
* Ver texto

Figura 1. Evaluación de la EPOC



4.4. Recomendaciones para la valoración inicial y el seguimiento de los pacientes

En la tabla 6 se resumen las exploraciones complementarias recomendadas en la evaluación inicial de los pacientes con EPOC. El seguimiento clínico de los pacientes con EPOC de grado leve puede efectuarse correctamente en los niveles de atención primaria (Figura 2).



En otras circunstancias, los pacientes se beneficiarán de la ayuda proporcionada por el especialista en neumología, a fin de excluir otras patologías, reforzar el cese del hábito tabáquico, tratar las complicaciones, optimizar el tratamiento, o decidir la indicación de tratamientos más complejos en la enfermedad grave. La tabla 7 muestra las situaciones clínicas en las que se recomienda consultar con el neumólogo.

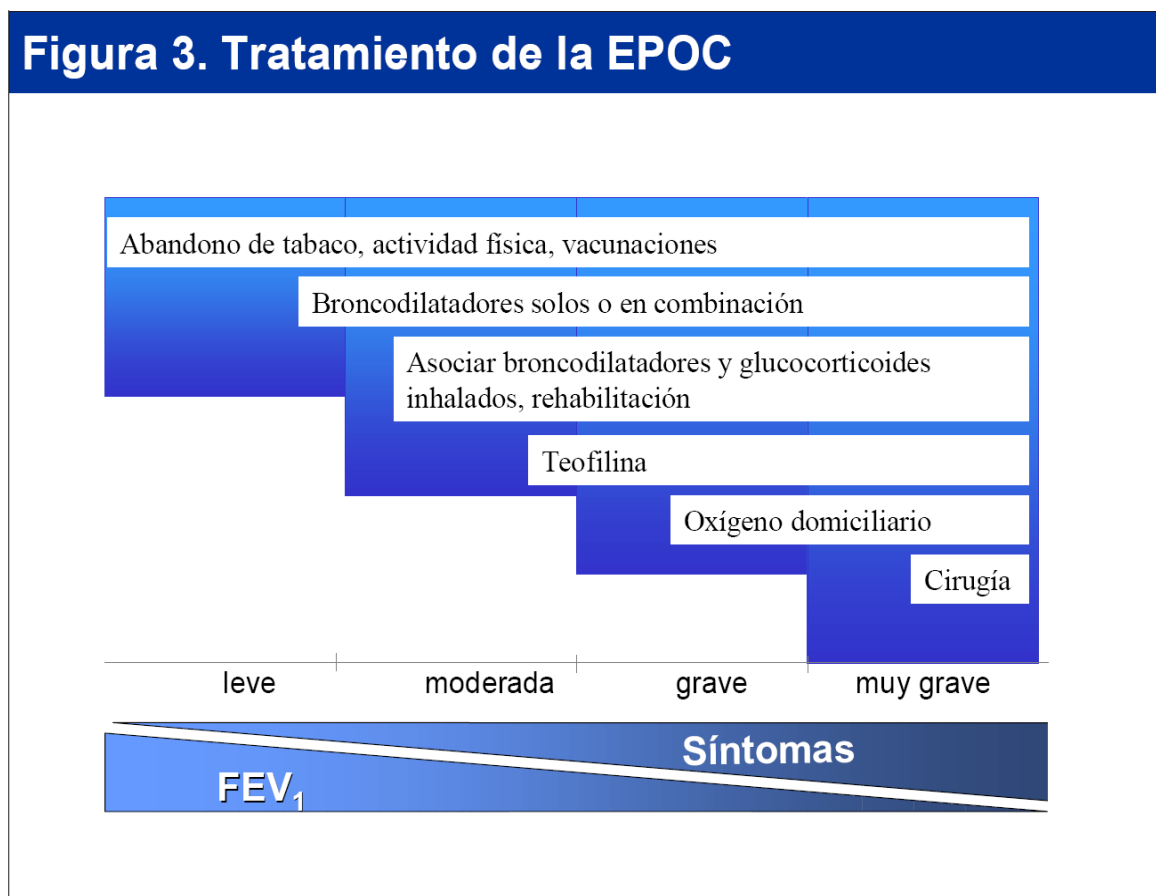
TABLA 7. SITUACIONES CLÍNICAS EN LAS QUE SE RECOMIENDA CONSULTAR AL ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

- Diagnóstico inicial
- Evaluación periódica de pacientes con enfermedad moderada y grave
- Tratamiento del tabaquismo en pacientes con fracasos previos
- Presencia de *cor pulmonale*
- Indicación de oxigenoterapia continua domiciliaria
- Prescripción de rehabilitación respiratoria
- Pacientes con enfisema
- Enfermedad en sujetos jóvenes o con sospecha de déficit de alfa-1-antitripsina
- Presencia de bullas
- Valoración de incapacidad laboral
- Valoración de posibles tratamientos quirúrgicos
- Disnea desproporcionada en pacientes con enfermedad en grado moderado
- Infecciones bronquiales recurrentes
- Descenso acelerado del FEV₁ (> 50 ml/año)

5. TRATAMIENTO DEL PACIENTE ESTABLE

5.1. Esquema de tratamiento

Un esquema del tratamiento recomendado para el paciente estable en función de la gravedad de la EPOC se muestra en la figura 3.



5.2. Medidas generales

5.2.1. Puntos clave

- El abandono del hábito tabáquico es la intervención más importante para evitar el deterioro funcional del paciente con EPOC y debe indicarse en todos los pacientes (Evidencia A).
- El tratamiento farmacológico con bupropión, varenicline, o la terapia sustitutiva con nicotina, junto con medidas de apoyo, permite aumentar la tasa de abstinencia tabáquica (Evidencia A).
- La vacunación antigripal (Evidencia B) y neumocócica (Evidencia B) debe aconsejarse a todos los pacientes con EPOC. El uso conjunto de ambas vacunas puede tener un efecto sinérgico y reducir las formas más graves de neumonía (Evidencia C).
- La realización de ejercicio físico regular es recomendable en todos los estadios de la enfermedad.

5.2.2. Supresión del tabaco

La supresión del tabaco es una intervención coste eficaz [1] y es la principal medida para evitar el desarrollo y progresión de la EPOC [36] (Evidencia A). El tabaquismo es una enfermedad crónica y recidivante que tiene numerosas consecuencias biológicas.

En pacientes sensibilizados y motivados para dejar de fumar, pero con un grado moderado o alto de dependencia nicotínica, es preciso tratar la dependencia tabáquica como enfermedad crónica. En estos casos es aconsejable introducir la terapia sustitutiva con nicotina, bupropión, o varenicline [37-39]. (Evidencia A).

No existen evidencias científicas que aconsejen el uso de otras medidas como la acupuntura o la hipnosis.

La SEPAR ha realizado recomendaciones específicas para el tratamiento del tabaquismo [40].

5.2.3. Vacunación antigripal

La administración anual de la vacuna antigripal reduce la mortalidad y el número de hospitalizaciones durante los periodos epidémicos [41], por lo que debe recomendarse a todos los pacientes con EPOC (Evidencia B).

5.2.4. Vacuna antineumocócica

Esta vacuna debe ofrecerse al paciente con EPOC de 65 ó más años, ya que reduce la posibilidad de bacteriemia [42] (Evidencia B) y previene la aparición de neumonías, especialmente en pacientes con menos de 65 años y en aquellos con obstrucción grave [43] (Evidencia B).

5.2.5. Otras medidas preventivas

No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de vacunas frente a *Haemophilus Influenzae* ni de vacunas microbianas polivalentes [44,45].

5.3. Tratamiento farmacológico

5.3.1. Puntos clave

- En pacientes con síntomas ocasionales, el tratamiento con broncodilatadores de acción corta reduce los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo (Evidencia B).
- En pacientes con síntomas permanentes, el uso de broncodilatadores de acción prolongada permite un mayor control de los síntomas y mejora la calidad de vida y la función pulmonar (Evidencia A). Además, pueden reducir el número de exacerbaciones (Evidencia A).
- En pacientes con EPOC moderada-grave, el uso de corticoides inhalados reduce el número de exacerbaciones y mejora el FEV1 y la calidad de vida (Evidencia A).

- Los corticoides inhalados, asociados a los agonistas beta-2 de acción prolongada, tienen un efecto clínico aún mayor sobre la función pulmonar, los síntomas y las exacerbaciones (Evidencia A) y un efecto favorable sobre la supervivencia (Evidencia C).
- La teofilina puede añadirse al tratamiento en los pacientes que permanecen sintomáticos con tratamiento óptimo o en aquellos en los que sea necesario utilizar la vía oral (Evidencia D).
- El uso de mucolíticos y/o antioxidantes puede valorarse en pacientes con expectoración habitual y/o exacerbaciones frecuentes (Evidencia B).
- El empleo sustitutivo con alfa-1-antitripsina está indicado en pacientes seleccionados con déficit en esta enzima (Evidencia B).
- Actualmente no existe ninguna evidencia para recomendar el uso de antitusivos, antileucotrienos, antibióticos profilácticos ni estimulantes respiratorios.

5.3.2. Broncodilatadores

Los síntomas de la mayor parte de los pacientes con EPOC responden favorablemente al tratamiento con broncodilatadores. La mejoría de la disnea y/o la tolerancia al esfuerzo no siempre se correlacionan con los cambios espirométricos (Evidencia A), pero sí parecen relacionarse mejor con la disminución del atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación pulmonar [46].

Broncodilatadores de acción corta (bromuro ipratropio y agonistas beta-2 de acción corta). Son fármacos eficaces en el control rápido de los síntomas. Se recomienda su empleo a demanda cuando de forma circunstancial exista deterioro sintomático (Evidencia B). El empleo de preparados que asocian bromuro de ipratropio y agonistas beta-2 de acción corta produce mayor broncodilatación que cada uno de ellos de forma aislada [47].

Broncodilatadores de acción prolongada (salmeterol, formoterol y bromuro de tiotropio). Deben ser utilizados en todos aquellos pacientes que precisan tratamiento de forma regular porque reducen los síntomas y mejoran la calidad de vida [48-50]. Comparado con placebo, tiotropio aumenta la tolerancia al ejercicio y mejora los resultados conseguidos con rehabilitación [48,49,51,52] (Evidencia A). Estudios recientes han demostrado un Tiotropio también ha confirmado una mejoría sostenida de la función pulmonar, la seguridad del fármaco y un impacto favorable sobre la supervivencia. En este mismo estudio, tiotropio redujo el número de exacerbaciones y mejoró la calidad de vida de los pacientes ^{iv} (Evidencia A). Estudios recientes han demostrado un descenso en el número de exacerbaciones con formoterol [53], salmeterol [54], y tiotropio [55,56] (Evidencia A). No existe información suficiente para recomendar uno u otro broncodilatador en el inicio del tratamiento. La asociación de agonistas beta-2 de acción prolongada con tiotropio consigue mayor efecto broncodilatador que el empleo individual de cada uno de estos fármacos [57].

Metilxantinas. El tratamiento con metilxantinas produce una mejoría clínica y espirométrica leve [58] (Evidencia D). Deben incorporarse al tratamiento del paciente con EPOC sintomático como fármacos de segunda línea, siempre que con su introducción sea posible apreciar una mejoría clínica significativa sin la aparición de efectos secundarios destacables. La dosis deberá ajustarse en función de la respuesta y para conseguir una concentración pico en sangre de entre 5 y 15 mcg/ml (Evidencia D).

Glucocorticoides. El tratamiento con glucocorticoides inhalados en la EPOC moderada y grave reduce el número de exacerbaciones, produce un leve incremento en el FEV₁ y mejora

La evidencia disponible se basa en estudios realizados con las dosis de 250 ó 500 mcg dos veces al día con Fluticasona o de 400 mcg dos veces al día con Budesonida, no existiendo datos comparativos que permitan establecer la dosis óptima recomendada de CI en los pacientes con EPOC

la calidad de vida [59-63] (Evidencia A). Aunque algunos estudios sugieren un efecto favorable de los glucocorticoides inhalados sobre la mortalidad [68-70] (Evidencia C), un estudio reciente multicéntrico y controlado no lo ha demostrado [63]. La respuesta a los glucocorticoides inhalados no es uniforme y no es predecible por la respuesta a glucocorticoides sistémicos o por el resultado de la prueba broncodilatadora [71,72]. El uso crónico de glucocorticoides por vía sistémica no está indicado.

Combinación de glucocorticoides y agonistas beta-2 de acción prolongada. En pacientes con EPOC moderada y grave, esta combinación produce una mejoría adicional de la función pulmonar y los síntomas y una reducción mayor de las exacerbaciones [54,64,65] (Evidencia A). Un reciente estudio, realizado en pacientes con FEV₁ menor de 60% durante 3 años, ha confirmado un impacto positivo de la combinación salmeterol-fluticasona sobre el deterioro de la calidad de vida y sobre las exacerbaciones (Evidencia A)^{63,V}. También se observó un efecto sobre la función pulmonar, con menor descenso del FEV₁ (Evidencia A), aunque la mejoría en la supervivencia no alcanzó el nivel de significación estadística establecido [63]. La combinación de glucocorticoides inhalados con agonistas beta-2 de acción prolongada está indicada en los pacientes con EPOC grave, en aquellos que presentan más de una exacerbación anual o cuando su retirada produce deterioro clínico [66,67] (Evidencia A).

En algunos estudios se ha observado una mayor incidencia de neumonía en pacientes tratados con CI, aunque no se acompañó de incremento en la mortalidad^{63,VI,VII,VIII}.

5.3.3. Otros tratamientos farmacológicos.

No existen evidencias que permitan recomendar el uso de estimulantes respiratorios, antibióticos profilácticos, antileucotrienos ni nedocromil sódico. El empleo de alfa-1-antitripsina purificada está indicado en pacientes con fenotipo homocigoto PiZZ que cursan con enfisema pulmonar y niveles séricos bajos de esta enzima [4] (Evidencia C). El tratamiento con agentes mucolíticos-antioxidantes reducen el número de exacerbaciones [73] (Evidencia B). Esto se ha comprobado específicamente con Carbocisteína^{IX} (Evidencia A) y con N-acetil cisteína en un subgrupo de pacientes no tratados con CI (74) (Evidencia D). La información disponible en la actualidad no es suficiente para recomendar el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa IV [75].

6. OXIGENOTERAPIA

6.1. Puntos clave

- El tratamiento con oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) aumenta la supervivencia de los pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria (Evidencia A).
- Los criterios para indicar OCD exigen una PaO₂ < 55 mm Hg, o entre 55-60 mm Hg cuando se acompaña de poliglobulia o de signos de insuficiencia cardiaca derecha, respirando aire ambiente a nivel del mar (Evidencia A). El objetivo es mantener una PaO₂ > 60 mm Hg o SaO₂ >90% (Evidencia D).
- Los valores de gases arteriales son necesarios para establecer la indicación y proporcionan información del equilibrio ácido-base.
- El efecto de la oxigenoterapia depende de la duración de su administración. Con 18 horas/día los efectos son superiores a los producidos con 15 ó 12 horas/día (Evidencia A). No se recomienda menos de 12 horas al día.
- En ausencia de criterios de OCD, la oxigenoterapia durante el ejercicio está indicada si consigue mejoría clínica en pacientes con limitación física por disnea.
- En ausencia de criterios de OCD, la oxigenoterapia durante el sueño está indicada si además de desaturaciones prolongadas existe poliglobulia o signos de insuficiencia cardiaca derecha.

6.2. Oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD)

El empleo de OCD durante más de 15 horas al día mejora el pronóstico de pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria [76,77] (Evidencia A) (Tabla 8, figura 4). La OCD no disminuye la mortalidad en pacientes con hipoxemia moderada (PaO₂>60 mmHg) [78].

TABLA 8. INDICACIONES DE OXIGENOTERAPIA CONTINUA DOMICILIARIA

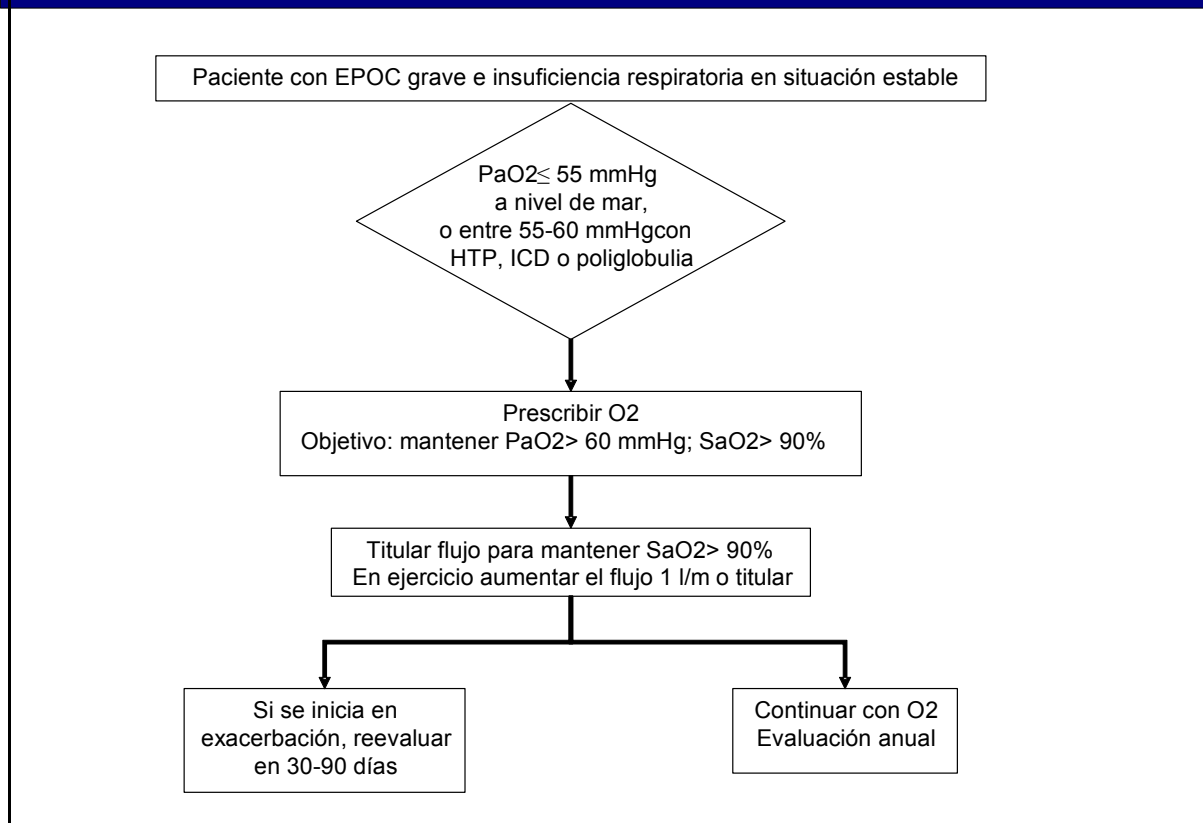
PaO ₂ *	Indicación	Calificador	Evidencia
≤ 55	Absoluta	○ Ninguno	A
55-60	Relativa con calificador	○ Hipertensión pulmonar ○ Hematocrito >55% ○ Edemas por ICD**	A
≥ 60	Ninguna excepto con calificador	○ Desaturación en ejercicio con disnea limitante que responde al O ₂	D

* PaO₂ en mmHg a nivel del mar; ** ICD: Insuficiencia cardiaca derecha.

Para el seguimiento, en lugar de la PaO₂ pueden usarse medidas de saturación, aplicables también a la titulación del flujo necesario (Evidencia D).

La educación del paciente sobre los efectos de la utilización de la OCD puede mejorar el cumplimiento (Evidencia D). No existe información suficiente acerca de los criterios para la prescripción de la OCD en poblaciones residentes en grandes altitudes ni de su repercusión pronóstica.

Figura 4. Prescripción de oxigenoterapia continua domiciliaria



Oxigenoterapia durante el ejercicio

En los pacientes con criterios de OCD y limitación para el esfuerzo por disnea puede completarse la oxigenoterapia con sistemas portátiles que faciliten la deambulación, ya que mejora la disnea, la tolerancia al ejercicio, la confianza, la autonomía y disminuye la hiperinsuflación pulmonar dinámica [79] (Evidencia C).

Si no existen criterios de OCD puede considerarse la oxigenoterapia durante el ejercicio sólo si se comprueba de manera objetiva la mejoría en síntomas y en la tolerancia al esfuerzo (Evidencia D).

Oxigenoterapia durante el sueño

En pacientes con PaO2 diurna >60 mmHg, puede plantearse la indicación de oxigenoterapia únicamente durante el sueño si presentan durante más del 30% del tiempo de sueño una SaO2 <90% o hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha o poliglobulia (Evidencia D).

En pacientes con hipoxemia diurna y criterios de OCD, el aumento nocturno del flujo de oxígeno evita desaturaciones frecuentes y prolongadas [80] (Evidencia B).

Información adicional

Las normativas de la SEPAR sobre oxigenoterapia aportan información adicional sobre las fuentes de oxígeno y dispositivos de aplicación [81], los riesgos de la terapia con oxígeno [81] y la utilización del oxígeno durante viajes en avión [82].

7. REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

7.1. Puntos clave

- La rehabilitación respiratoria (RR) mejora la disnea, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud (Evidencia A).
- La RR disminuye la utilización de los servicios sanitarios y los ingresos hospitalarios (Evidencia B), es coste-efectiva (Evidencia B) y mejora el índice BODE.
- Los programas de rehabilitación que incluyen ejercicio y entrenamiento de las extremidades son los más eficaces (Evidencia A).
- La aplicación de programas domiciliarios de mantenimiento, es una alternativa válida a la rehabilitación realizada en el hospital desde las fases iniciales de la enfermedad (Evidencia B).
- La actividad y el ejercicio físico diario son beneficiosos para los pacientes con EPOC (Evidencia B).
- Se debe recomendar la rehabilitación a todo paciente con EPOC que tras tratamiento optimizado siga estando limitado por la disnea para realizar sus actividades cotidianas (Evidencia A).

7.2. Rehabilitación respiratoria

Evitar el sedentarismo y estimular la actividad y el ejercicio físico cotidiano es beneficioso para el paciente con EPOC y debe recomendarse de forma generalizada [83] (Evidencia B).

La rehabilitación respiratoria mejora los síntomas, la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo [84] (Evidencia A). Por ello se recomienda su empleo cuando el paciente sigue limitado por síntomas a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo. Además, la rehabilitación respiratoria disminuye el número de visitas al médico [85] (Evidencia B), es coste-eficaz y mejora el índice BODE [86] en la mayoría de los pacientes (Evidencia C).

La aplicación de programas domiciliarios de mantenimiento es una alternativa válida a la rehabilitación realizada en el hospital desde las fases iniciales de la enfermedad [87,88] (Evidencia B).

La SEPAR [89] y la ERS/ATS [90] han efectuado recomendaciones específicas sobre rehabilitación respiratoria.

7.3. Tipos de programas

Los programas de rehabilitación deben incluir entrenamiento de extremidades inferiores [84,91] (Evidencia A) y superiores [92] (Evidencia B) e incorporar componentes de educación.

El entrenamiento de los músculos respiratorios no debe recomendarse rutinariamente pero puede considerarse en situaciones de debilidad muscular respiratoria [93].

Los programas de entrenamiento más habituales, aeróbicos a resistencia, pueden complementarse o sustituirse por los programas de entrenamiento a fuerza o mixtos (Evidencia A), que aportan resultados similares en términos de síntomas y de calidad de vida [93,94] (Tabla 9).

TABLA 9. PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN RESPIRATORIA		
Entrenamiento muscular		
Programa	Técnicas	Requisitos
Entrenamiento a resistencia de extremidades inferiores	<ul style="list-style-type: none"> • Bicicleta ergométrica • Tapiz rodante • Andar • Subir escaleras 	<p>A una intensidad suficiente de su capacidad máxima (evaluada por consumo de O₂, frecuencia cardíaca o síntomas).</p> <p>Duración: 30-45 min/día, tres veces por semana.</p>
Entrenamiento a resistencia de extremidades superiores	<ul style="list-style-type: none"> • Movimientos sin soporte (levantamiento de pesos pequeños o barra) • Movimientos con soporte (ergómetro de brazos) 	<p>Duración: 30 min/día, tres veces por semana</p>
Entrenamiento a fuerza de extremidades	<ul style="list-style-type: none"> • Ejercicio con pesas o aparatos gimnásticos 	<p>Cargas elevada (aproximadamente 80% máximo tolerado). Series de pocas repeticiones</p>
Entrenamiento de músculos respiratorios	<ul style="list-style-type: none"> • Umbral de presión (Threshold[®]) • Resistencias (Pflex[®]) • Hiperventilación isocápnica 	<p>Control del patrón respiratorio. Intensidad equivalente al 30% de la presión inspiratoria máxima.</p> <p>Duración: 15 min, 2 sesiones/día</p>
<p>Todos los programas deben ser precedidos de maniobras de calentamiento y estiramiento.</p>		

Antes de incluir a un paciente en un programa de rehabilitación, y para valorar sus efectos, debe medirse la intensidad de la disnea, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. No se han demostrado mejores resultados al añadir oxígeno durante la realización de los programas en pacientes hipoxémicos [95].

8. VENTILACIÓN DOMICILIARIA. FASES FINALES DE LA ENFERMEDAD

8.1. Puntos clave

- No existen evidencias que justifiquen el uso crónico de la ventilación no invasiva (VNI) en pacientes con EPOC estable.
- En pacientes con enfermedad muy avanzada se debería acordar un plan de actuación entre el paciente y los cuidadores.
- La estrategia de un correcto manejo terapéutico del enfermo con EPOC en fase muy avanzada debe contemplar las dimensiones clínicas y sociales que le rodeen.

8.2. Ventilación domiciliaria

La ventilación domiciliaria en la EPOC estable puede aplicarse de forma no invasiva (VNI) o invasiva mediante traqueostomía. Por sus menores efectos secundarios y comodidad, en la actualidad se considera como primera elección la VNI aplicada con presión positiva. Esta técnica sólo ha demostrado un ligero beneficio en algunos estudios controlados y todavía no existen suficientes evidencias científicas para recomendar de manera generalizada esta clase de tratamiento en el manejo clínico habitual de los pacientes con EPOC estable [96-98].

8.3. EPOC en fase muy avanzada

La asistencia al paciente con EPOC en fase muy avanzada presenta defectos derivados de la carencia de una definición adecuada para esta situación [99]. No obstante, estudios recientes, con una visión más global de estos pacientes, han ayudado a facilitar una estimación pronóstica para estas fases de la enfermedad [26].

Es fundamental realizar con suficiente antelación una planificación de las acciones a seguir, contando con la participación del enfermo y sus allegados. Para ello, el paciente debe estar en situación clínica estable, tener buena capacidad cognitiva y disponer de información adecuada sobre sus futuros problemas y las diferentes alternativas terapéuticas existentes. Éstas deben contemplar las distintas dimensiones de la enfermedad (respiratoria, emocional y sistémica) y los aspectos sociales, intentando favorecer la autonomía del paciente y su mejor calidad de vida. Esta planificación puede variar con la evolución de la enfermedad [100].

9. EXACERBACIONES

9.1. Puntos clave

- Una exacerbación de la EPOC es un cambio agudo en la situación clínica basal del paciente más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos tres síntomas y que precisa un cambio terapéutico.
- La exacerbación de la EPOC leve-moderada puede ser tratada de manera ambulatoria como primera opción.
- Durante la exacerbación se potenciará el tratamiento broncodilatador con bromuro de ipratropio y/o con un agonista beta-2 de acción corta, intentando alcanzar la dosis máxima óptima.
- La corticoterapia sistémica es de elección en la exacerbación de la EPOC grave. En la exacerbación de una EPOC leve/moderada se recomienda su uso si existe hiperreactividad bronquial o cuando la evolución inicial no es favorable.
- En un 50-75% de las exacerbaciones de la EPOC se aísla en el esputo un agente infeccioso, bacteriano en cerca de la mitad de los casos y vírico en un tercio.
- En el paciente con exacerbaciones frecuentes o con una exacerbación que requiere ventilación asistida, la infección puede estar causada por *Pseudomonas aeruginosa*.
- La antibioticoterapia es recomendable en las exacerbaciones que presenten, además de disnea, aumento del volumen de la expectoración habitual y/o purulencia.
- Los criterios de alta hospitalaria se basan en la estabilización clínico-gasométrica y la capacidad del paciente para poder controlar la enfermedad en su domicilio.
- La hospitalización a domicilio puede ser una opción de tratamiento de la exacerbación de la EPOC con eficacia equivalente a la hospitalización convencional.

9.2. Definición de exacerbación

Cambio agudo en la situación clínica basal del paciente más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos tres síntomas [101], y que precisa un cambio terapéutico.

9.3. Etiología

En un 50-75% de las exacerbaciones de la EPOC se aísla en el esputo un agente infeccioso (virus y/o bacteria potencialmente patógeno) (Tabla 10). En el resto de los casos el agente causal está mal definido, pero la exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapores o humos, muy probablemente se relacione con estas exacerbaciones [102]. La exacerbación de la EPOC debe distinguirse de otras entidades que pueden cursar con síntomas similares, como neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva, neumotórax, derrame pleural, tromboembolia pulmonar y arritmias.

TABLA 10. AISLAMIENTO DE AGENTES INFECCIOSOS EN LA EXACERBACIÓN DE LA EPOC [112]

Agente infeccioso	Probabilidad	Tipo de germen
Bacterias	50%	<ul style="list-style-type: none"> ○ Principalmente <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> o <i>Moraxella catarrhalis</i>. ○ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en la EPOC con exacerbaciones frecuentes o exacerbación grave que curse con insuficiencia respiratoria y pueda requerir VM.
Virus	30%	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rhinovirus
Otros	20%	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Chlamydia pneumoniae</i> ○ <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ○ Otros patógenos respiratorios

9.4. Criterios para intentar controlar la exacerbación en atención extrahospitalaria u hospitalaria

El paciente con EPOC leve o moderada será tratado ambulatoriamente como primera opción [103] (Evidencia D), aunque en todos los episodios de exacerbación deberá realizarse un seguimiento en las primeras 72 horas. La tabla 11 muestra las situaciones en las que se recomienda atención hospitalaria.

9.5. Tratamiento extrahospitalario

Un esquema del manejo extrahospitalario de la exacerbación se muestra en la figura 5.

Durante la exacerbación no se interrumpirá el tratamiento que el paciente utilice habitualmente, pero deberá optimizarse la terapia inhalatoria (Tabla 12) para conseguir el máximo efecto broncodilatador.

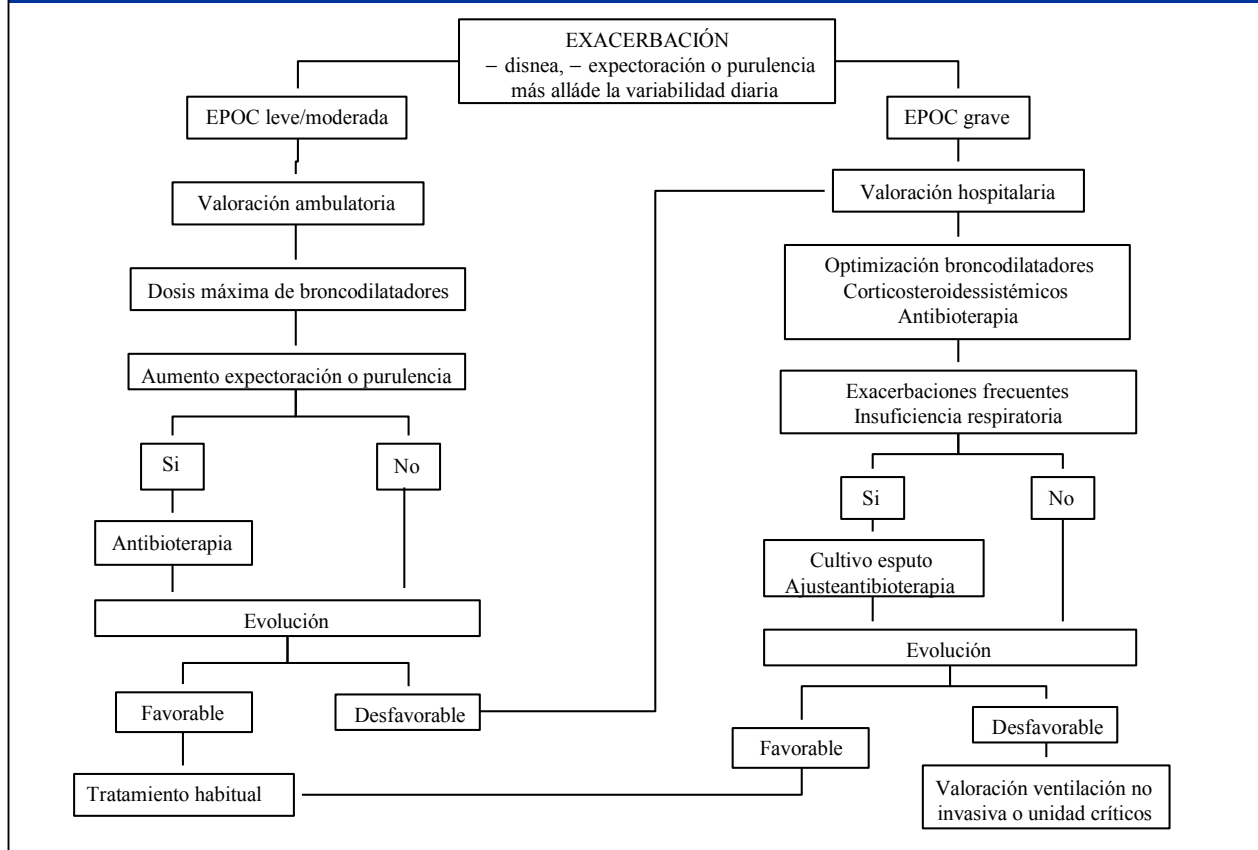
Se aconseja la administración de glucocorticoides orales (dosis iniciales no superiores a 40 mg/día de prednisona durante un máximo de 10 días) en las exacerbaciones de la EPOC grave y en los casos de EPOC leve o moderada con una evolución inicial no favorable [105, X] (Evidencia C).

TABLA 11. CRITERIOS PARA REMITIR AL HOSPITAL A UN PACIENTE CON EXACERBACIÓN DE EPOC

1. EPOC Grave (FEV1 < 50%)

<p>2. Cualquier grado de EPOC con:</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Insuficiencia respiratoria ○ Taquipnea (>25 respiraciones por minuto) ○ Uso de músculos accesorios ○ Signos de insuficiencia cardiaca derecha ○ Hipercapnia ○ Fiebre (>38,5°C) ○ Imposibilidad de controlar la enfermedad en el domicilio ○ Comorbilidad asociada grave ○ Disminución del nivel de consciencia o confusión ○ Mala evolución en una visita de seguimiento de la exacerbación ○ Necesidad de descartar otras enfermedades: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Neumonía ➤ Neumotórax ➤ Insuficiencia cardiaca izquierda ➤ Tromboembolia pulmonar ➤ Neoplasia broncopulmonar ➤ Estenosis de la vía aérea superior
--	--

Figura 5. Manejo hospitalario y extrahospitalario de la exacerbación de la EPOC



9.6. Tratamiento hospitalario

Un esquema del manejo hospitalario de la exacerbación se muestra en la figura 5.

En la unidad de urgencias debe realizarse hemograma, electrocardiograma, radiografía de tórax y gasometría arterial, así como una determinación plasmática de creatinina, iones y glucemia. En aquellos pacientes con posibilidad de infección por *Pseudomonas Aeruginosa* (por exacerbaciones frecuentes o con EPOC que curse con insuficiencia respiratoria) es necesaria la recogida de una muestra de esputo antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

El tratamiento farmacológico hospitalario recomendado se muestra en la tabla 12.

La hospitalización a domicilio es una opción de tratamiento de la exacerbación de la EPOC, que ha mostrado una eficacia equivalente a la hospitalización convencional y una mejor aceptación por parte de los pacientes [106], pero únicamente puede aplicarse sobre una cuarta parte de los pacientes, ya que cuando la exacerbación cursa con datos de gravedad, como disminución del nivel de consciencia o confusión, anomalías en la radiografía de tórax, hipercapnia con acidosis, o aparece en un paciente con comorbilidad grave o falta de soporte social, no se recomienda la hospitalización a domicilio y es necesario el control en el hospital [107].

La hospitalización a domicilio exige una valoración inicial en el hospital con realización de las pruebas complementarias necesarias, y visitas regulares al domicilio por parte de personal especializado durante todo el período de hospitalización [108].

TABLA 12. TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES

EPOC leve o moderada (Tratamiento extrahospitalario)

- Mantener el tratamiento habitual.
- Optimizar el tratamiento por vía inhalatoria con broncodilatadores de acción corta: Anticolinérgico (bromuro de ipratropio hasta 0,12 mg cada 4-6 horas) y/o agonista beta-2 de acción corta (salbutamol hasta 0,6 mg o terbutalina hasta 1,0 mg, cada 4-6 horas).
- Antibioticoterapia, si además de disnea hay aumento de la expectoración y/o esputo purulento (Tabla 13).
- Considerar la administración de glucocorticoides (40 mg/día de prednisona durante un máximo de 10 días en dosis descendentes).
- Valorar la evolución a las 72 h.

EPOC grave o EPOC leve/moderada sin mejoría en 72 h (Tratamiento hospitalario)

- Optimizar el tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria: Incrementar dosis anticolinérgico (bromuro de ipratropio hasta 1.0 mg o agonista beta-2 de acción corta hasta 10 mg), considerando el empleo de nebulizador. El uso adicional de teofilina intravenosa no determina una mejoría clínica.
- Antibioticoterapia, si además de disnea hay aumento de la expectoración y/o esputo purulento, considerando la posibilidad de infección por *Pseudomonas Aeruginosa* (Tabla 13).
- Glucocorticoides por vía sistémica (40 mg/día de prednisona durante un máximo de 10 días en dosis descendentes).
- Oxigenoterapia, cuando el paciente presente insuficiencia respiratoria.
- Diuréticos, si el paciente presenta signos de insuficiencia cardíaca derecha.
- Valorar el ingreso hospitalario cuando no se obtenga mejoría en las 12 h. inmediatas.
- Considerar la ventilación mecánica, cuando la exacerbación curse con:
 - Deterioro gasométrico mantenido.
 - Disminución del nivel de consciencia o confusión.

9.6(b) Tratamiento antibiótico en las exacerbaciones

Las exacerbaciones que presentan, además de disnea, cambios en las características de la expectoración son las que más a menudo tienen una etiología bacteriana y es en ellas donde la terapia antibiótica ha mostrado utilidad^{XI,XII}. La indicación de tratamiento antibiótico está supeditada a la presencia de un esputo francamente purulento^{XIII} o a la aparición de cambios de sus características organolépticas (color, opacidad, viscosidad y/o adherencia) que tienden a estar asociadas a un aumento de la purulencia^{13,XIV}.

Actualmente disponemos de 4 familias de antibióticos cuyo espectro de actividad antimicrobiana incluye a los dos principales microorganismos implicados en las agudizaciones de la EPOC, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Se trata de las penicilinas, las cefalosporinas, las fluoroquinolonas y los macrólidos/cetólidos. Entre las penicilinas, la asociación de amoxicilina con ácido clavulánico, administrada por vía oral en dosis de 875-125 mg/8 horas y la formulación de liberación retardada de 2000/125 mg/12 horas, generan una concentración sérica que permanece por encima del valor de la

CMI90 de las cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* aisladas en los últimos años en España durante más del 50% del intervalo entre dosis^{xv}. Las cefalosporinas orales activas simultáneamente frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* incluyen a cefuroxima, cefpodoxima y cefditoren, siendo esta última la más activa *in vitro*^{xvi}. Entre las fluoroquinolonas, tanto levofloxacino como moxifloxacino son activas frente a cerca del 100% de cepas de *S. pneumoniae* y de *H. influenzae* y alcanzan una concentración en la secreción bronquial que es varias veces superior al valor de la CMI para estos microorganismos^{xvii}. En último lugar, entre las posibles pautas terapéuticas utilizables por vía oral cabe considerar a los macrólidos (eritromicina, azitromicina y claritromicina). En España, en torno al 30% de las cepas de *S. pneumoniae* son resistentes a todos los macrólidos (27) y la mayoría de las cepas de *H. influenzae* son resistentes a eritromicina y claritromicina. Los macrólidos deben considerarse como un tratamiento alternativo válido para casos en que, por alergia o cualquier otro motivo, no pueda emplearse un beta-lactámico o una fluoroquinolona. La utilización de marcadores séricos de infección bacteriana, como la procalcitonina, se ha mostrado un buen marcador para la indicación de tratamiento antibiótico en la exacerbación de la EPOC en ensayos clínicos^{xviii,xix}, v, aunque su utilidad en el diagnóstico de la exacerbación bacteriana de la EPOC aún es objeto de debate^{xx}.

9.7. Criterios de alta hospitalaria

El alta hospitalaria se considerará cuando se haya producido una mejoría clínica que permita alcanzar una situación próxima a la basal del paciente, haya estabilidad clínica y gasométrica, y el paciente sea capaz de poder controlar su enfermedad en el domicilio, aunque persistan la hipoxemia y/o la hipercapnia.

Existen alternativas de altas precoces que se acompañan de programas de atención domiciliaria con resultados satisfactorios [109]. El tratamiento con glucocorticoides sistémicos se reducirá progresivamente hasta suprimirlo tras el alta.

Siempre será recomendable una visita médica a las dos semanas siguientes al alta, ya que en este período una cuarta parte de los pacientes puede presentar un empeoramiento [110], principalmente cuando hay hipercapnia, ya que ésta es una situación con elevado riesgo de mortalidad en los meses inmediatos [110,111].

Cuando el paciente requiera oxigenoterapia domiciliaria al alta, la gasometría arterial deberá ser repetida cuando haya conseguido la situación de estabilidad, no antes de 2 meses después del alta, para determinar si es candidato a oxigenoterapia domiciliaria continua.

TABLA:- Antibioterapia para la exacerbación de la EPOC (\$).

Fármaco	Via de administración
amoxicilina + ácido clavulánico	oral/parenteral
azitromicina	oral
cefditoren	oral
levofloxacilo	oral
moxifloxacilo	oral
Sospecha de infección por P aeruginosa (*)	
Ciprofloxacino	oral/parenteral
Cefepima	parenteral
Imipenem	parenteral
Meropenem	parenteral
Levofloxacino	oral/parenteral
Piperacilina-tazobactam	parenteral

(\$) Listado por orden alfabético.
(*) Exacerbaciones frecuentes en el último año y/o insuficiencia respiratoria, previa obtención de muestra de cultivo de secreciones respiratorias.

9.8. Tratamiento no farmacológico de las exacerbaciones

9.8.1. Oxigenoterapia en la exacerbación de la EPOC

9.8.1.1. Puntos clave

- El objetivo es conseguir una cifra de $\text{PaO}_2 \geq 60$ mm Hg sin provocar acidosis respiratoria.
- Una FiO_2 entre 24 y 35% es generalmente suficiente.
- Inicialmente, el oxígeno debe ser aportado con una mascarilla tipo Venturi, pasando después a gafas nasales.
- La monitorización terapéutica debe ser con gasometría, siendo recomendable un primer control a los 30 minutos del inicio de la terapia y siempre que exista un cambio en la FiO_2 o signos de deterioro.
- La pulsioximetría ayudará en la monitorización y ajuste posterior de los niveles de FiO_2 .

9.8.1.2. Oxigenoterapia en la exacerbación de la EPOC

La corrección de la hipoxemia mediante el aporte de oxígeno es uno de objetivos prioritarios en el tratamiento de la exacerbación de la EPOC.

El aporte de oxígeno a concentraciones bajas, entre 24-28%, es habitualmente suficiente para conseguir superar el umbral de seguridad clínica ($\text{PaO}_2 > 60$ mmHg ó $\text{SaO}_2 > 90\%$) [113].

Debe prestarse también atención a los otros factores que intervienen en el transporte de oxígeno (hemoglobina y gasto cardiaco).

La oxigenoterapia a dosis altas ($\text{FiO}_2 > 40\%$) puede ocasionar retención de CO_2 y acidosis respiratoria por hipoventilación central y por empeoramiento de las relaciones de ventilación-perfusión [114,115]. Si se requiere una $\text{FiO}_2 > 50\%$, el oxígeno puede ser aportado por mascarillas faciales con reservorio y válvulas que evitan la reinhalación.

La respuesta individual del paciente es variable, por lo que se recomienda un primer control gasométrico a los 20-30 minutos [116,117]. Para un mejor control de la concentración de oxígeno administrada, se recomienda utilizar sistemas de flujo elevado, como la mascarilla tipo Venturi.

Una vez que el paciente mejore y la cifra de pH se normalice, la pulsioximetría permite disminuir la frecuencia de los controles gasométricos. En esta situación, la administración de oxígeno puede realizarse mediante gafas nasales, que aumentarán la confortabilidad del paciente.

9.8.2. Ventilación Mecánica en la exacerbación de la EPOC

9.8.2.1. Puntos clave

- La ventilación mecánica está indicada cuando a pesar del tratamiento farmacológico y de oxigenoterapia, el paciente sigue presentando un pH <7,35 (Evidencia A).
- Se puede aplicar de forma no invasiva (VNI) o invasiva (VI) por vía endotraqueal.
- La supervivencia del paciente con exacerbación de EPOC que requiere VI, no es inferior a la presentada cuando la VI es requerida por otras causas.

9.8.2.2. Ventilación mecánica en la exacerbación de la EPOC

Los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda que no mejoran con tratamiento médico y oxigenoterapia, pueden precisar asistencia ventilatoria. La ventilación no invasiva (VNI) disminuye significativamente la mortalidad, evita las complicaciones de la intubación endotraqueal y acorta la estancia hospitalaria de los pacientes [118,119], por lo que debe estar disponible las 24 horas en los hospitales que atiendan a estos pacientes [120].

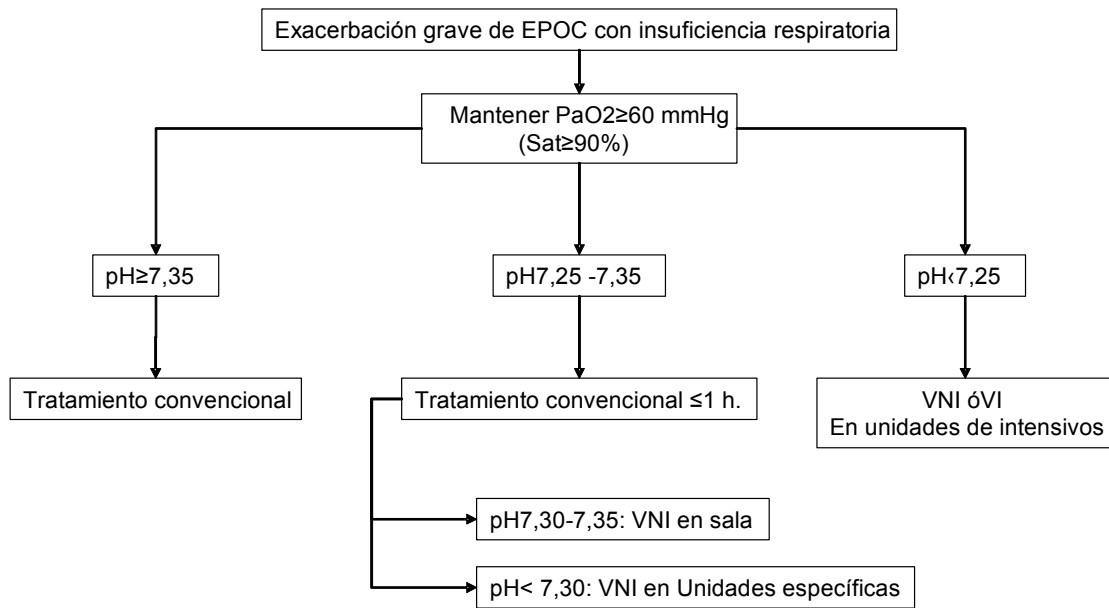
La VNI debe ser realizada por personal sanitario bien adiestrado y requiere una adecuada monitorización del paciente. La VNI debe realizarse preferentemente en una unidad de cuidados intermedios o intensivos, pero algunos casos de acidosis respiratoria no grave (pH: 7,30-7,35) pueden manejarse en una planta de hospitalización [119].

La combinación de presión de soporte (10-15 cm H₂O) y presión espiratoria positiva (PEEP; 4-6 cm de H₂O) ha demostrado ser la forma más efectiva de ventilación.

Aunque la mayor parte de los casos pueden manejarse con VNI (preferiblemente con mascarilla facial), en determinadas circunstancias debe utilizarse la ventilación invasiva (VI). La figura 6 muestra un algoritmo basado en la evidencia actualmente disponible [118,119].

La mortalidad de los pacientes con exacerbación que requieren VI no es elevada y es, incluso, inferior a la que se presenta cuando la VI se emplea por otras causas de fallo respiratorio agudo [121]. No obstante, cuando no se consigue una extubación precoz, la probabilidad de complicaciones aumenta de forma considerable [122]. En estos casos, la VNI puede facilitar la extubación [123].

Figura 6. Ventilación mecánica en las exacerbaciones de la EPOC



VI: ventilación invasiva
VNI: ventilación no invasiva

10. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

10.1. Puntos clave

- Existen procedimientos quirúrgicos que pueden proporcionar mejoría clínica en pacientes con EPOC muy grave altamente seleccionados.
- El trasplante pulmonar proporciona mejoría funcional y sintomática (Evidencia C). Esta opción terapéutica se puede considerar en pacientes menores de 65 años y enfermedad muy avanzada, que cumplan los criterios generales de trasplante.
- La cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) proporciona mejoría funcional y sintomática en pacientes con enfisema heterogéneo de predominio en lóbulos superiores y baja tolerancia al esfuerzo (Evidencia A).
- En estos pacientes, la CRVP aumenta la supervivencia (Evidencia B).
- La CRVP está contraindicada en los pacientes con enfisema homogéneo, FEV1 <20% ó DL_{CO} <20% (Evidencia A).
- En pacientes altamente seleccionados, la bullectomía puede mejorar la función pulmonar y la disnea (Evidencia C).

10.2. Cirugía para la EPOC

10.2.1. Introducción

Algunos pacientes altamente seleccionados pueden beneficiarse de procedimientos quirúrgicos (trasplante pulmonar, cirugía de reducción de volumen, bullectomía) que mejoran la función pulmonar, la tolerancia al esfuerzo, los síntomas y la calidad de vida.

10.2.2. Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar produce mejoría significativa en la función pulmonar, el intercambio de gases, la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida, especialmente el bipulmonar [122] (Evidencia C). Existe controversia sobre si el trasplante pulmonar proporciona un aumento significativo de la supervivencia en la EPOC.

Si se considera la indicación de trasplante, deberán cumplirse las recomendaciones nacionales e internacionales acerca de las indicaciones y contraindicaciones generales para dicho procedimiento [124,125].

10.2.3. Cirugía de reducción de volumen pulmonar

La cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) es un procedimiento quirúrgico consistente en la resección de las áreas con mayor grado de destrucción parenquimatosa en pacientes con enfisema grave de distribución heterogénea.

En pacientes seleccionados (enfisema heterogéneo de predominio en lóbulos superiores con baja tolerancia al esfuerzo, con FEV₁ y DL_{CO} > 20%), la CRVP mejora los índices de flujo aéreo, aumenta la tolerancia al esfuerzo y mejora la calidad de vida (Evidencia A). En un subgrupo de pacientes con enfisema heterogéneo de predominio en los lóbulos superiores y baja tolerancia al esfuerzo, además de los beneficios señalados, la CRVP también aumenta la supervivencia (Evidencia B) [126].

En los pacientes con obstrucción muy grave del flujo aéreo (FEV₁ <20% ref) que asocian enfisema homogéneo o DL_{CO} <20% ref, la mortalidad postoperatoria es mayor y los beneficios clínicos escasos, por lo que en dicho subgrupo de pacientes está contraindicada la CRVP (Evidencia A) [127].

Recientemente se han descrito procedimientos de reducción de volumen pulmonar por vía **endoscópica**, mediante la colocación de válvulas endobronquiales [128] o la instilación de agentes fibrosantes [129], procedimientos que por ahora deben ser considerados experimentales.

10.2.4. Bullectomía

Estudios no controlados indican que algunos pacientes con grandes bullas pueden beneficiarse de la resección quirúrgica de las bullas (Evidencia C) [130]. No se dispone de criterios de selección contrastados, aunque se ha sugerido que las bullas deben ocupar más de un tercio del hemitórax, debe existir evidencia radiológica de áreas de parénquima pulmonar comprimido y la función pulmonar debe estar relativamente conservada [130].

Si la presencia de grandes bullas se asocia a enfisema generalizado, las bullectomías puede comportar graves complicaciones, por lo que es aconsejable considerar el trasplante pulmonar (Evidencia D).

10.3. Cirugía en la EPOC

La EPOC es un factor de riesgo conocido de morbilidad postquirúrgica. La probabilidad de presentar complicaciones aumenta con la gravedad de la enfermedad y está relacionada con la localización de la intervención, siendo mayor en la cirugía torácica y en la que afecta al abdomen superior. La SEPAR ha elaborado recientemente recomendaciones sobre la valoración de los pacientes tributarios de resección pulmonar quirúrgica [131].

11. ACRÓNIMOS

ALAT: Asociación Latinoamericana del Tórax

ATS: American Respiratory Society

BD: Broncodilatadores

BODE: Body-mass index (B), degree of airflow Obstruction (O) and Dyspnea (D), and Exercise capacity (E), measured by the six-minute-walk test.

CRVP: Cirugía de reducción de volumen pulmonar

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

DL_{CO}: Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ECG: Electrocardiograma

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERS: European Respiratory Society

FEV₁: Forced expiratory volume in one second

FVC: Forced vital capacity

GOLD: **G**lobal Initiative for Chronic **O**bstructive **L**ung **D**isease

HTP: Hipertensión pulmonar

IC: Inspiratory capacity

ICD: Insuficiencia cardiaca derecha

IMC: Índice de masa corporal (peso[Kg]/talla²[m])

IRC: Insuficiencia respiratoria crónica

OCD: Oxigenoterapia continua domiciliaria

PEEP: Positive end-expiratory pressure

PM6M: Prueba de marcha de los 6 minutos

RR: Rehabilitación respiratoria

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

TAC: Tomografía axial computarizada

TLC: Total lung capacity

ULASTER: Unión Latinoamericana de Sociedades de Fisiología y Enfermedades Respiratorias

VI: Ventilación invasiva

VM: Ventilación mecánica

VNI: Ventilación no invasiva

12. REFERENCIAS

1. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1(6077):1645-1648.
2. Perez-Padilla R, Regalado J, Vedal S et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(3 Pt1):701-706.
3. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27(3):542-546.
4. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):49-59.
5. GOLD executive committee. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Accesible en: www.goldcopd.com. Visitada el 28 de abril de 2007.
6. Celli BR, Macnee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6):932-946.
7. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(5 Pt1):1666-1672.
8. Peinado VI, Barbera JA, Abate P et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 Pt1):1605-1611.
9. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(26):2645-2653.
10. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala F, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(2):347-360.
11. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59(7):574-580.
12. Sobradillo V, Miravittles M, Jimenez CA et al. Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation. *Arch Bronconeumol* 1999;35(4):159-166.
13. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118(4):981-989.
14. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366(9500):1875-1881.

15. Garcia-Rio F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J* 2004; 24(3):397-405.
16. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133(1):14-20.
17. Casanova C, Cote C, de Torres JP et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(6):591-597.
18. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *Am J Med* 1997;102(3):239-244.
19. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(1):20-22.
20. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):544-549.
21. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5):680-685.
22. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58(2):100-105.
23. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121(5):1434-1440.
24. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925-931.
25. Vestbo J, Prescott E, Almdal T et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(1):79-83.
26. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-1012.
27. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104(1):254-258.
28. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt1):1791-1797.

29. Thurlbeck WM, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema. *AJR Am J Roentgenol* 1978;130(3):429-440.
30. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, Golden JA, Muller NL. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992;182(3):817-821.
31. Guell R, Casan P, Sangenis M et al. The Spanish translation and evaluation of a quality-of-life questionnaire in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 1995;31(5):202-210.
32. Ferrer M, Alonso J, Prieto L et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996;9(6):1160-1166.
33. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de de Alfa-1-Antitripsina. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 645 – 659
34. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20(5):1117-1122.
35. Casas A, Vilaro J, Rabinovich R et al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest* 2005;128(1):55-61.
36. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. 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(19):1497-1505.
37. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000146.
38. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340(9):685-691.
39. Cahill K, Stead L, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24; (1):CD006103.
40. Jimenez-Ruiz CA, Solano S, Gonzalez de Vega JM et al. Normativa para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:499-506.
41. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130(5):397-403.
42. Ortqvist A, Hedlund J, Burman LA et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998;351(9100):399-403.

43. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61(3):189-195.
44. Prieto A, Reyes E, Bernstein ED et al. Defective natural killer and phagocytic activities in chronic obstructive pulmonary disease are restored by glycoposphopeptical (immunoforon). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1578-1583.
45. 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(6):1719-1724.
46. Calverley P. Breathlessness during exercise in COPD: How do the drugs work? *Thorax* 2004;59:455-457.
47. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. Combivent trialist. 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;105:1411-1419.
48. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997;10(4):815-821.
49. Aalbers R, Ayres J, Backer V et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002;19(5):936-943.
50. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(4):1283-1289.
51. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(6):832-840.
52. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127(3):809-817.
53. Rossi A, Kristufek P, Levine BE et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121(4):1058-1069.
54. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9356):449-456.
55. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006;27:547-55.
56. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment

of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(8):545-55.

57. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26(2):214-222.
58. Ram FS, Jones PW, Castro AA et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003902.
59. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9167):1819-1823.
60. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA et al. 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(25):1948-1953.
61. 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(7245):1297-1303.
62. Altose MD, Redline.S., Deitz CD, Quinlan KJ, 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;343:1902-1909.
63. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356(8):775-89.
64. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(1):74-81.
65. 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(6):912-919.
66. van d, V, Monninkhof E, van der PJ, Zielhuis G, van HC. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1358-1363.
67. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60(6):480-487.
68. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):580-584.

69. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002;20(4):819-825.
70. Kiri VA, Pride NB, Soriano JB, Vestbo J. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: results from two observational designs free of immortal time bias. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(4):460-464.
71. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(8):659-664.
72. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003;58(8):654-658.
73. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001287.
74. Decramer M, Rutten-van MM, Dekhuijzen PN et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9470):1552-1560.
75. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbrocker D, Bethke TD. Roflumilast--an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9485):563-571.
76. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-685.
77. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980;93:391-398.
78. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52(8):674-679.
79. McDonald CF, Blyt CM, Lazarus MD, Marschner I, Baster CE. Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mid hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1616-1619.
80. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(5):1070-1076.
81. Sanchez AL, Cornudella R, Estopa MR, Molinos ML, Servera PE. Indicación y empleo de la oxigenoterapia continua domiciliaria. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol* 1998;34(2):87-94.

82. García Río F, Borderías Clau L, Casanova Macario C, Celli BR, Escarrabill Sanglás J, González Mangado N, Roca Torrent J, Uresandi Romero F. Patología respiratoria y vuelos en avión. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(2):101-125.
83. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61(9):772-778.
84. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348(9035):1115-1119.
85. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9201):362-368.
86. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005;26(4):630-636.
87. Hernandez MT, Rubio TM, Ruiz FO, Riera HS, Gil RS, Gomez JC. Results of a home-based training program for patients with COPD. *Chest* 2000;118(1):106-114.
88. Puente-Maestu L, Sanz ML, Sanz P, Ruiz de Ona JM, Rodriguez-Hermosa JL, Whipp BJ. Effects of two types of training on pulmonary and cardiac responses to moderate exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2000;15(6):1026-1032.
89. De Lucas P, Guell R, Sobradillo V et al. Rehabilitación Respiratoria. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol* 2000;36:257-274.
90. Nici L, Donner C, Wouters E et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(12):1390-1413.
91. Guell R, Casan P, Belda J et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: A randomized trial. *Chest* 2000;117(4):976-983.
92. Velloso M, Stella SG, Cendon S, Silva AC, Jardim JR. Metabolic and ventilatory parameters of four activities of daily living accomplished with arms in COPD patients. *Chest* 2003;123(4):1047-1053.
93. Lotters F, van TB, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;20(3):570-576.
94. Ortega F, Toral J, Cejudo P et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5):669-674.
95. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, De PK, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002;19(6):1072-1078.
96. Casanova C, Celli BR, Tost L et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000;118(6):1582-1590.

97. Clini E, Sturani C, Rossi A et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20(3):529-538.
98. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003;124(1):337-343.
99. Simonds AK. Ethics and decision making in end stage lung disease. *Thorax* 2003;58(3):272-277.
100. Lynn J, Goldstein NE. Advance care planning for fatal chronic illness: avoiding commonplace errors and unwarranted suffering. *Ann Intern Med* 2003;138(10):812-818.
101. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
102. Tashkin DP, Detels R, Simmons M et al. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease: XI. Impact of air pollution and smoking on annual change in forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(5):1209-1217.
103. Postma DS. When can an exacerbation of COPD be treated at home? *Lancet* 1998;351(9119):1827-1828.
104. Perez-Trallero E, Garcia-de-la-Fuente C, Garcia-Rey C et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(5):1965-1972.
105. Wood-Baker R, Walters EH, Gibson P. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD001288.
106. Ram FS, Wedzicha JA, Wright J, Greenstone M. Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003573.
107. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM et al. Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55(11):907-912.
108. Casas A, Troosters T, Garcia-Aymerich J et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J* 2006;28(1):123-130.
109. Sala E, Alegre L, Carrera M et al. Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalized because of an exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2001;17(6):1138-1142.
110. Murata GH, Gorby MS, Chick TW, Halperin AK. Use of emergency medical services by patients with decompensated obstructive lung disease. *Ann Emerg Med* 1989;18(5):501-506.
111. Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong IW, Leung WS, Lai CK. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* 2004;59(12):1020-1025.

112. Rosell A, Monso E, Soler N et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005;165(8):891-897.
113. Barbera JA, Roca J, Ferrer A et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10(6):1285-1291.
114. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1980;122(5):747-754.
115. Moloney ED, Kiely JL, McNicholas WT. Controlled oxygen therapy and carbon dioxide retention during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2001;357(9255):526-528.
116. Agusti AG, Carrera M, Barbe F, Munoz A, Togores B. Oxygen therapy during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;14(4):934-939.
117. Bone RC, Pierce AK, Johnson RL, Jr. Controlled oxygen administration in acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: a reappraisal. *Am J Med* 1978;65(6):896-902.
118. Brochard L, Mancebo J, Wsocki M et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333(13):817-822.
119. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9219):1931-1935.
120. BTS guideline. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57(3):192-211.
121. Esteban A, Anzueto A, Frutos F et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287(3):345-355.
122. Studer SM, Levy RD, McNeil K, Orens JB. Lung transplant outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness. *Eur Respir J* 2004;24(4):674-685.
123. Nava S, Ambrosino N, Clini E et al. 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(9):721-728.
124. 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(7):951-956.
125. Varela A, Alvarez KA, Roman A, Ussetti P, Zurbano F. Normativa sobre el estudio y seguimiento del receptor de un trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2001;37(8):307-315.

126. Fishman A, Martinez F, Naunheim K et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348(21):2059-2073.
 127. National Emphysema Treatment Trial Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345(15):1075-1083.
 128. Wan IY, Toma TP, Geddes DM et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest* 2006;129(3):518-526.
 129. Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC, Reilly JJ, Tsai L, Hoffman A. Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):771-778.
 130. Snider GL. Reduction pneumoplasty for giant bullous emphysema. Implications for surgical treatment of nonbullous emphysema. *Chest* 1996;109(2):540-548.
 131. Varela-Simo G, Barbera-Mir JA, Cordovilla-Perez R, Duque-Medina JL, Lopez-Encuentra A, Puente-Maestu L. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 2005;41(12):686-697.
- I. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, Hagan G, Knobil K, Lomas DA, MacNee W, Silverman EK, Tal-Singer R; ECLIPSE investigators. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008 Apr;31(4):869-73.
 - II. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Antó JM. Caracterización fenotípica y evolución de la EPOC en el estudio PAC-COPD: diseño y metodología. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:4-11
 - III. Boyd CM, Darer J, Boult C; et al. Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for Older Patients With Multiple Comorbid Diseases. *JAMA*. 2005;294(6):716-724
 - IV. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M, for the UPLIFT Study Investigators. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
 - V. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, Vestbo J, Knobil K, Yates JC, Calverley PM. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:332-8
 - VI. 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.
 - VII. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169:219-29.
 - VIII. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 1;177(1):19-26

- IX. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, Bai CX, Wang CZ, Wang C, Chen BY, Shi Y, Liu CT, Chen P, Li Q, Wang ZS, Huang YJ, Luo ZY, Chen FP, Yuan JZ, Yuan BT, Qian HP, Zhi RC, Zhong NS. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2008 Jun 14;371(9629):2013-8
- X. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD001288
- XI. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204
- XII. Allegra L, Blasi F, de Bernardi B, et al. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data on placebo-controlled randomized study. *Pulmon Pharmacol Therapeut* 2001; 14:149-155
- XIII. Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig de la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 29-35
- XIV. Allegra L, Blasi F, Diano P, et al. Sputum color as a marker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 742-747
- XV. Odenholt I, Cars O, Lowdin E. Pharmacodynamic studies of amoxicillin against *Streptococcus pneumoniae*: comparison of a new pharmacokinetically enhanced formulation (2000 mg twice daily) with standard dosage regimens. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 1062-1066
- XVI. Soriano F, Granizo JJ, Coronel P, et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from adult patients with respiratory tract infections in four southern European countries. The ARISE project. *Int J Antimicrob Agents*. 2004; 23: 296-299
- XVII. Miravittles M. Moxifloxacin in respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 283-293 * Mensa J, Trilla A. Should patients with acute exacerbation of chronic bronchitis be treated with antibiotics? Advantages of the use of fluoroquinolones. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl 3): 42-54
- XVIII. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomised, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131:9-19
- XIX. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363:600-07
- XX. Daubin C, Parienti JJ, Vabret A, Ramakers M, Fradin S, Terzi N, et al. Procalcitonin levels in acute exacerbation of COPD admitted in ICU: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8:145