

# Exacerbaciones agudas de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (E-EPOC):

– Un aporte para el equipo de salud del primer nivel de atención –

Dr. Jorge Rodríguez-De Marco

- El objetivo de este artículo es abordar un tema íntimamente vinculado a la EPOC ya que forma parte de, y condiciona, su historia natural: las exacerbaciones agudas de la EPOC (E-EPOC).
- Pretendemos aportar los elementos básicos para su manejo en la práctica diaria, por parte de los integrantes del equipo de salud del primer nivel de atención.



Médico Neumólogo.  
Servicio de Neumología  
Hospital Pasteur- Montevideo - Uruguay  
Coordinador General de la Comisión Honoraria  
para la Lucha Antituberculosa y  
Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP).  
Programa Nacional de Control de la Tuberculosis

## EPOC

La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable<sup>1</sup>, asociada al tabaquismo y a contaminación ambiental extra e intra-domiciliaria. El compromiso pulmonar se traduce fundamentalmente por una limitación al flujo aéreo que no revierte completamente, la cual está asociada a una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a partículas y gases nocivos, que conduce a una remodelación, especialmente de la pequeña vía aérea, del parénquima y los vasos pulmonares (ver Figura 1).

### Características principales

La EPOC es una afección *progresiva* caracterizada por *declinación inexorable de la función respiratoria*, disminución de la capacidad para realizar actividades físicas y del estado de salud y por la irrupción de exacerbaciones agudas recurrentes (ver Tabla 1).

La inflamación pulmonar en pacientes con EPOC sería el resultado de una exageración de la respuesta normal a los estímulos generados por la exposición crónica a agentes irritantes, por ejemplo: humo de tabaco, combustión de biomasa.

El estrés oxidativo<sup>2</sup> y un exceso de proteinasas, contribuyen a la producción de las alteraciones inflamatorias observadas en el curso de esta enfermedad. Este proceso inflamatorio rebasa el compartimento pulmonar y ocasiona alteraciones extra-pulmonares que pueden contribuir a la severidad de la enfermedad; de ahí el carácter de afección sistémica que se ha atribuido a la EPOC en los últimos años.<sup>3</sup> En pacientes con EPOC se comprueba un aumento, en los pulmones y en la circulación, de los niveles de varios marcadores inflamatorios: proteína C reactiva (CRP), fibrinógeno, factor de necrosis tumoral alfa (TNF), interleuquinas (IL-6, IL-8), molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), proteína quimiotáctica-1 de monocitos (MCP-1), entre otros.<sup>4</sup>

Las manifestaciones sistémicas, son capaces de incidir negativamente sobre el pronóstico de la enfermedad independientemente del FEV1.<sup>5</sup> (ver Tabla 2)

### Magnitud del problema

Es una entidad frecuente cuyas implicancias sobre la salud de los afectados y los costos de su atención (directos e indirectos) son enormes. En este sentido, y a modo de ejemplo, en los EE.UU en el año 2003 la EPOC originó 15.4 millones de consultas médicas y en el 2007 los costos totales estimados fueron superiores a 42.6 billones de dólares.<sup>6</sup>

En 1990 era la sexta causa de discapacidad y mortalidad, siendo responsable del 4% de las muertes. En pocos años, para el año 2020, se espera que esa cifra alcance al 7% de todos los fallecimientos, colocando a esta enfermedad en tercera posición, que sólo será superada por la cardiopatía isquémica y otras afecciones cardio-vasculares.<sup>7</sup> A pesar de esto frecuentemente es sub-diagnosticada y sub-tratada, lo cual resulta a su vez en una sub-estimación de su carga. Como ejemplo de esta situación, en una auditoría realizada en el Reino Unido a nivel hospitalario, alrededor del 50% de pacientes que ingresaron por exacerbaciones agudas de la EPOC no tenían un diagnóstico documentado de EPOC.<sup>8</sup>

Según los resultados obtenidos por el estudio PLATINO, Uruguay tiene una prevalencia elevada de EPOC.<sup>9</sup> Dicho proyecto tuvo como objetivo describir la epidemiología de la EPOC en cinco ciudades latinoamericanas, entre ellas Montevideo. En nuestra capital se registraron las mayores tasas de prevalencia de EPOC: 19,7% (IC95 17,2-22,2). Por lo tanto la EPOC es un problema de salud mayor en la región y en Uruguay.

Es importante que la población en general y las autoridades sanitarias en particular conozcan la magnitud de esta enfermedad, se tomen las medidas pertinentes para prevenir su desarrollo y mejoren las estrategias para su diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.<sup>10</sup>

## Exacerbaciones agudas de la EPOC

Las exacerbaciones agudas de la EPOC (E-EPOC) son una causa importante de mortalidad y morbilidad. Se presentan como un empeoramiento del estado clínico en un alto porcentaje de personas que padecen esta afección, causadas principalmente por infecciones del árbol tráqueo-bronquial o por inhalación de sustancias irritantes o gases tóxicos.

Las formas de presentación de las E-EPOC cubren un espectro variable de manifestaciones, desde la acentuación episódica de los síntomas habituales que requieren medidas terapéuticas adicionales, a eventos que ponen la vida en peligro. Por lo general, constituyen cambios agudos de los síntomas típicos (tos, disnea y producción de esputo) que exceden la variabilidad habitual en un paciente dado.

Inicialmente estas descompensaciones fueron considerados epifenómenos en la historia natural de la EPOC, hasta cierto punto “benignos”. Sin embargo, evidencias recientes indican que contrariamente, producen efectos nocivos que aceleran la progresión de la enfermedad. Este cambio de paradigma resulta de la evolución de la concepción de la EPOC. En efecto, la concepción de limitación crónica al flujo aéreo ha variado actualmente, al considerarla además una enfermedad compleja y multi-dimensional, donde la inflamación juega un papel destacado.<sup>11</sup> A modo de ejemplo, además del deterioro de la función respiratoria, la inflamación sistémica expresada a través de la elevación de los niveles de fibrinógeno, se ha identificado como un factor de riesgo para desarrollar E-EPOC.<sup>12</sup> Actualmente esta entidad se

## Características definitorias de la EPOC

Factores de Riesgo	Exposición prolongada al tabaco Edad (> 40 años) Contaminación ambiental Genéticos
Obstrucción al Flujo Aéreo	Deterioro progresivo: 60 mL/año vs 30 mL/año en sujetos normales Respuesta limitada a los broncodilatadores
Síntomas	Disnea Tos Producción de Esputos
Exacerbaciones	Frecuentes, responsables del deterioro de la calidad de vida y aceleración del deterioro de la función pulmonar
Clasificación de la Severidad	Basada en el valor post-broncodilatador del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) Estadios GOLD 0 a IV

Tabla 1

considera una importante variable a ser estudiada en las investigaciones sobre EPOC y se utiliza como marcador de severidad de la enfermedad.<sup>13</sup>

## Repercusiones sobre los pacientes y los servicios de salud

En los últimos años las exacerbaciones frecuentes se han relacionado a un deterioro del estado de salud de los afectados<sup>14</sup> y a una mayor carga para los servicios de salud.<sup>15</sup> Explican la mayor proporción de los costos directos para el tratamiento de la EPOC. Se estima que 58% del costo total corresponde a las hospitalizaciones, en tanto la adquisición de drogas consume 32% de ese monto.

Las E-EPOC frecuentemente requieren internación hospitalaria y este hecho se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad. En pacientes con EPOC severa la mortalidad por exacerbaciones que requieren hospitalización puede ser mayor al 11%.<sup>16</sup> En pacientes que debieron ser atendidos en un centro de cuidado intensivo este porcentaje es de alrededor de 25%.<sup>17</sup> Al año, aquellos que superan esta etapa, pueden alcanzar cifras de mortalidad de hasta 43% y aún mayores en pacientes con más de 65 años. Un estudio retrospectivo que analizó la sobrevida luego de 5 años de hospitalización, mostró una tasa de mortalidad de 69,6% con una mediana para el índice de sobrevida de 26 meses.<sup>18</sup>

Se ha demostrado que las E-EPOC que requieren internación en el hospital, conllevan un factor pronóstico adverso e independiente de la gravedad basal de la enfermedad. A medida que aumentan la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, se registra un aumento significativo del número de muertes. En un estudio de Soler-Cataluña y colaboradores, las tasas más altas de mortalidad se observaron en pacientes que presentaron tres o más exacerbaciones durante el estudio. Los autores sostienen que el riesgo de muerte aumenta con la severidad de las exacerbaciones y de forma independiente con el estado de la EPOC.<sup>19</sup> Por todo lo expuesto, se vuelve imprescindible adoptar medidas preventivas para reducir la frecuencia de

## Mecanismos que llevan a la producción de limitación al flujo aéreo en la EPOC



Figura 1

## Principales manifestaciones sistémicas de la EPOC

Caquexia	Pérdida de masa corporal libre de grasa (masa magra)
"Consumo" de la masa muscular esquelética	Apoptosis Atrofia por desuso
Osteoporosis	
Depresión	
Anemia normocrómica-normocítica	
Aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular	Asociada a aumento de proteína C reactiva (CRP)

Tabla 2

las E-EPOC, en especial de aquellas que requieren internación, así como un tratamiento precoz y agresivo cuando se presentan. A través de estas estrategias se deberían producir beneficios para los pacientes, a la vez que un alivio de la carga que deben soportar los servicios de salud por esta entidad.<sup>20</sup>

## Definición de E-EPOC

El nivel de percepción del paciente sobre el cambio de sus síntomas, el acceso a un establecimiento de salud para procurar atención y la interpretación que hace el médico del cuadro clínico, son factores determinantes de la variabilidad en el diagnóstico de la E-EPOC.

Hasta ahora no disponemos para su uso en la práctica de *marcadores* en esputo, en el aire espirado o en sangre, que nos permitan identificar la presencia y/o severidad de una E-EPOC. No obstante la búsqueda emprendida en tal sentido ha sido y sigue siendo intensa. Por ejemplo Hurst, Donaldson et al<sup>21</sup> investigaron en pacientes con EPOC estable y durante una exacerbación el papel de 36 marcadores plasmáticos.

Si bien la proteína C reactiva (CRP) y la procalcitonina<sup>22</sup> son las sustancias que han estado más cerca de dar la respuesta buscada, aún no se pueden extraer conclusiones válidas para su aplicación en la práctica. Por lo tanto, la definición precisa de esta entidad es aún sujeto de controversia, tanto para su uso en investigación clínica como para su aplicación en el manejo rutinario de los pacientes.

Los *critérios para definir* las exacerbaciones se basan en *síntomas* respiratorios, en síntomas más generales y en criterios basados en la *utilización de recursos*

en salud (por ejemplo prescripción de medicación por el médico o internación en el hospital debido a una exacerbación).<sup>23</sup> En la *Tabla 3* se presentan las ventajas y desventajas de las definiciones basadas en diferentes criterios. (ver *tabla 3*).

Si bien los *síntomas* más distintivos y orientadores para definir una E-EPOC son: *aumento de la disnea, purulencia y volumen del esputo*<sup>24</sup>, precisamente, una de las características de esta entidad es su heterogeneidad; los pacientes pueden presentar otros síntomas: *aumento de intolerancia al ejercicio, retención hídrica, mayor fatigabilidad, estado confusional, malestar general*.

Con frecuencia los síntomas se acompañan de una profundización del deterioro de los *índices de función pulmonar* (caída del flujo espiratorio pico [PEF], de la capacidad vital forzada [FVC], del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1] -que en algunos casos tardan semanas en volver a los valores basales-<sup>25</sup> y del intercambio gaseoso,<sup>26</sup> cuya máxima expresión es la falla respiratoria.

Adoptaremos para el presente trabajo la definición contenida en la "*Estrategia Global para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD)*":<sup>27</sup> La E-EPOC: "*es un evento en el curso natural de la enfermedad caracterizado por un cambio en los niveles basales de la disnea, tos y/o esputo que va más allá de las variaciones diarias habituales, es de inicio agudo y puede requerir un cambio en la medicación habitual de un paciente portador de EPOC*".

Muy probablemente esta definición será modificada en un futuro a cercano o mediano plazo, en tanto los estudios sobre las E-EPOC y el hallazgo de "marcador/es biológico/s" nos permitan identificar con más precisión y precocidad la presencia y severidad de este evento.

## Etiología y fisiopatología de las exacerbaciones de la EPOC

Las E-EPOC son *episodios inflamatorios agudos* que se insertan sobre el proceso inflamatorio crónico característico de la EPOC, que pueden trascender al resto del organismo y dar lugar a un compromiso sistémico. Las E-EPOC resultan de interacciones complejas entre el huésped, bacterias, virus y la contaminación ambiental, incluido el humo de tabaco.

## Características de las distintas definiciones de Exacerbaciones de la EPOC

Definición	Ventajas	Desventajas
<i>Basada en síntomas (infecciosa)</i>	Elaborada para decidir que exacerbación requiere el uso de antibióticos.	Puede no ser aplicable a todas las exacerbaciones.
<i>Basada en síntomas (consenso)</i>	Utilizable en diferentes poblaciones de pacientes.	Dificultad para su aplicación en pacientes individuales por la gran variabilidad de los síntomas entre pacientes.
<i>Basada en eventos (uso de recursos en salud)</i>	Se basa en criterios objetivos. De utilidad en investigaciones como parámetro de medida.	Depende de la facilidad del acceso a los recursos. Puede variar en el tiempo según el cambio en pautas de tratamiento.

Tabla 3

Adaptada de Vetsbo

Agentes patógenos causantes de las E-EPOC de naturaleza infecciosa
<b>BACTERIAS</b> Responsables de 50-70% de las E-EPOC de naturaleza infecciosa <ul style="list-style-type: none"> <li>● Haemophilus influenzae y Streptococcus pneumoniae Responsables del 30-95% de las E-EPOC bacterianas</li> <li>● Moraxella catarrhalis</li> <li>● Staphylococcus aureus</li> <li>● Pseudomonas aeruginosa</li> <li>● Gram negativos oportunistas</li> </ul>
<b>AGENTES ATÍPICOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Mycoplasma pneumoniae (14%)</li> <li>● Chlamydia spp (8,9%)</li> </ul>
<b>VIRUS</b> Responsables de 30% de las E-EPOC de naturaleza infecciosa <ul style="list-style-type: none"> <li>● Virus de la gripe</li> <li>● Virus para influenza</li> <li>● Rhinovirus</li> <li>● Adenovirus</li> <li>● Coronavirus</li> <li>● Virus sincicial respiratorio</li> </ul>

Tabla 4

### Causas de la E-EPOC

Existe un porcentaje no despreciable (hasta 30%) de E-EPOC cuya etiología no llega a conocerse. De las causas reconocibles las **infecciones respiratorias** pueden representar hasta el 70%, incluyendo bacterias, organismos atípicos y virus respiratorios. De acuerdo a la estación y al lugar geográfico, la exposición ambiental puede dar cuenta de hasta 10% de estos episodios.

### Infecciones bacterianas

En relación al papel de las bacterias como agentes causales de las E-EPOC han existido algunos puntos de controversia que en el presente parecen resolverse. Por ejemplo, el aislamiento durante una E-EPOC de un germen potencialmente patógeno en esputos, no constituye una confirmación de su responsabilidad en la producción de este episodio; además, algunos ensayos clínicos controlados encontraron que el tratamiento con antibióticos no produce o sólo consigue resultados escasamente beneficiosos.<sup>28</sup>

Sin embargo, la obtención de muestras por técnicas endoscópicas especiales (por ejemplo, cepillado bronquial protegido) ha mostrado que hasta un 50% de los pacientes que cursan E-EPOC tienen altas concentraciones de bacterias en las vías aéreas inferiores; en exacerbaciones severas que requieren apoyo ventilatorio, este porcentaje puede exceder al 70%.

Si bien una proporción significativa de pacientes (20-30%) tienen una alta carga de bacterias en la fase estable de la enfermedad,<sup>29</sup> hay evidencias de que los pacientes colonizados con bacterias experimentan más exacerbaciones, tienen más inflamación de las vías aéreas y una aceleración en el deterioro de la función pulmonar. Por otro lado, se ha observado que la caída del FEV1 fue mayor en pacientes con mayor carga de bacterias recientemente incorporadas a las vías aéreas en relación a especies colonizadoras habituales. Sin embargo, los pacientes que desarrollan

exacerbaciones con mayor frecuencia, presentan a su vez durante dichos episodios, cargas mayores de las mismas bacterias patógenas encontradas en ellos durante la fase estable, asintomática de su EPOC.<sup>30</sup>

La evidencia acumulada en los últimos años, brinda apoyo a la llamada "**teoría del descenso y ascenso**" ("fall and rise").<sup>31</sup> En resumen, esta teoría sostiene que al aumentar las poblaciones bacterianas en las vías aéreas aumenta la reacción inflamatoria. Durante cierto tiempo, este proceso no presenta manifestaciones clínicas. Cuando se alcanza una "masa crítica" de crecimiento bacteriano, se llega a un umbral u "horizonte clínico" a partir del cual se manifiestan los síntomas que expresan la exacerbación. Si en ese momento se administra un antibiótico adecuado, los síntomas del paciente descienden por debajo de ese umbral, aunque no se llegue a la erradicación bacteriana. A mayor impacto del antibiótico sobre la población bacteriana, mayor el tiempo necesario para la aparición de una nueva exacerbación. En efecto, se ha observado que cuando el tratamiento antibiótico ha conseguido la erradicación del agente causal de la exacerbación, se consigue un período libre de síntomas más prolongado.<sup>32</sup>

La importancia de esta observación es que si el objetivo del tratamiento es reducir la frecuencia y severidad de las E-EPOC para contribuir a modificar la historia natural de la enfermedad, en especial las producidas por infecciones bacterianas, se debe conseguir la erradicación del germen causal.

Si bien los porcentajes pueden variar con los distintos países y contextos considerados, los gérmenes bacterianos más frecuentemente aislados en las E-EPOC son: **Haemophilus influenzae**, **Streptococcus pneumoniae**, **Moraxella catarrhalis**; en menor medida **Haemophilus parainfluenzae** y **Pseudomonas aeruginosa**. Entre 80 a 95% de las E-EPOC producidas por bacterias son debidas a los dos primeros agentes.

Los gérmenes Gram (-) se recuperan más raramente y en general en exacerbaciones más severas que afectan a su vez, a pacientes con mayor compromiso de sus mecanismos de defensa locales y generales.

La colonización por **Haemophilus influenzae** juega un papel especial, ya que quienes la presentan, a igual grado de compromiso funcional respiratorio, desarrollan más exacerbaciones.

La presencia de infección por **P. aeruginosa** como responsable de una E-EPOC, es mayor en sujetos con deterioro severo de la función pulmonar (estadios III-IV de la clasificación GOLD), en especial cuando además son portadores de bronquiectasias y/o cuando han recibido tratamiento antibiótico en los tres meses previos al cuadro actual. En la **Tabla 4** se resumen los agentes responsables de las E-EPOC de naturaleza infecciosa. (ver **Tabla 4**).

La secuencia de mecanismos por el cual las bacterias patógenas actúan son:

- adhesión e invasión al epitelio de las vías aéreas,
- inactivación de los mecanismos de defensa del huésped,

- inducción de mediadores inflamatorios por las células afectadas,
- aumento del reclutamiento de leucocitos y secreción de proteinasas, aumento de niveles del  $\alpha$ -TNF.

Las consecuencias de estas acciones se traducen en la producción, entre otras de las siguientes alteraciones: hipersecreción mucosa, reducción de la frecuencia del batido ciliar, daño epitelial por adherencia a las células de revestimiento mucoso, todo lo cual altera el mecanismo de depuración muco-ciliar y agrava la obstrucción de las vías aéreas.

### Infecciones virales

Los virus pueden afectar distintas estructuras del aparato respiratorio, desencadenar una reacción inflamatoria y daño tisular en el curso de las E-EPOC. La variación en la frecuencia de identificación de los distintos tipos de virus puede estar influida por epidemias en curso en el momento de la recolección de los datos así como por la sensibilidad de los métodos de estudio.

Se sostiene que 20% de episodios de E-EPOC están asociados con virus. Este porcentaje alcanza a 40 cuando se utilizan técnicas de biología molecular (por ejemplo, usando la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]).<sup>33</sup>

Una especie importante en el desarrollo de E-EPOC es el **virus influenza**. Se ha encontrado evidencia serológica de infección por este agente hasta en el 28% de pacientes que cursaron recientemente una E-EPOC, cifra que sólo llega a 6% en aquellos pacientes que no habían presentado este evento. Otros virus también han sido asociados al desarrollo de E-EPOC: virus sincicial respiratorio (RSV) y rinovirus; y en menor proporción virus para-influenza y adenovirus. En los medios donde la vacuna contra la gripe alcanza una alta cobertura, los rinovirus son los agentes más frecuentemente involucrados en la producción de E-EPOC.<sup>34</sup>

Las infecciones virales del tracto respiratorio bajo dañan el epitelio de la vía aérea, causan pérdida de células ciliadas, aumentan la exudación plasmática e incrementan la producción de mucus, inducen la expresión de diferentes mediadores promoviendo el reclutamiento de neutrófilos y el desarrollo de inflamación.<sup>35</sup>

Un aspecto muy importante a tener en cuenta, es que la infección por estos agentes prepara el terreno para las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior en forma simultánea o secuencial.<sup>36</sup>

### Agentes atípicos

Los gérmenes de este grupo más frecuentemente involucrados en la producción de E-EPOC son: **Mycoplasma pneumoniae** y **Chlamydia spp**. Son gérmenes de localización intracelular que comparan algunas características con los virus. Hasta 14% de las E-EPOC y hasta 8,9% han sido atribuidas a mycoplasma y chlamydia respectivamente.<sup>37, 38</sup>

Estos agentes pueden participar en el desarrollo de exacerbaciones por inducir aumento de ciertas citoquinas, disminuyendo factores anti-inflamatorios, induciendo inflamación, reclutamiento y secuestro de células en las vías aéreas.<sup>39</sup>

### Contaminación ambiental

El aumento de la contaminación ambiental se asocia con aumento de las E-EPOC. Está demostrado que los contaminantes ambientales y atmosféricos tienen un potencial pro-inflamatorio. Por ejemplo el dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>), la contaminación del aire con partículas  $\leq 10$  micras (PM10) aumentan la secreción mucosa de las vías aéreas, producen tapones mucosos bronquiales y aumentan la resistencia al flujo aéreo de dicho sistema.

La hipersecreción mucosa y el daño del sistema ciliar deterioran el mecanismo de depuración de partículas inhaladas o gases solubles. Se genera un circuito de retroalimentación positiva por el cual la persistencia de estos contaminantes genera más secreción mucosa, edema, reclutamiento y activación de neutrófilos.

### Fisiopatología de las E-EPOC

#### Inflamación de las vías aéreas

Durante las exacerbaciones se ha detectado un aumento del número de neutrófilos, ya en esputo como en muestras provenientes del lavado bronquio-alveolar,<sup>41</sup> así como de distintos marcadores inflamatorios; entre otros IL-6 y IL-8, endotelina-1, elastasa neutrófila y leucotrieno B4. Estos factores aumentan la carga de estímulos pro-inflamatorios en las vías aéreas inferiores que superan los mecanismos defensivos y llevan a la producción y acentuación del daño tisular. El incremento de los niveles de células inflamatorias, citoquinas y otros mediadores, induce hipersecreción mucosa de las vías aéreas, espasmo bronquial y edema mucoso y sub-mucoso, lo que a su vez conduce a limitación al flujo espiratorio, con el consiguiente deterioro de la relación ventilación/perfusión, atrapamiento aéreo e hiperinsuflación dinámica (HD).

#### Atrampamiento aéreo e hiperinsuflación dinámica

La hiperinsuflación dinámica (HD) juega un papel importante en la fisiopatología de la EPOC, ya que influye negativamente sobre la capacidad de realizar ejercicio, está en la génesis de la disnea y en el deterioro de la calidad de vida.<sup>42</sup>

Debido a la HD, las presiones intratorácicas permanecen positivas al final de la espiración, (presión positiva intrínseca al final de espiración [PEEPi] o auto-PEEP]). La auto-PEEP genera una carga inspiratoria umbral que los músculos inspiratorios deben vencer antes que el flujo inspiratorio pueda iniciarse. En el curso de las E-EPOC, la auto-PEEP puede incrementar el trabajo respiratorio hasta en un 60%.<sup>43</sup>

Se deben considerar además otros desarreglos fisiopatológicos: aumento del consumo de oxígeno,

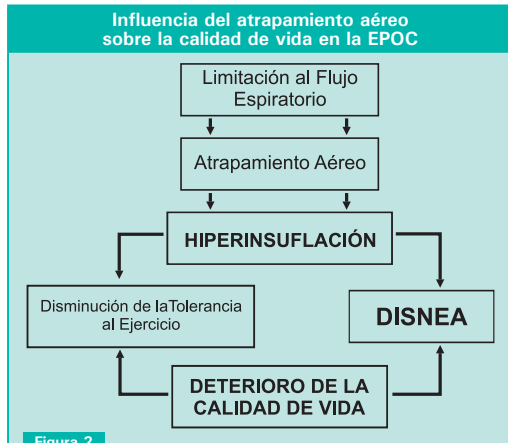


Figura 2

vasoconstricción hipóxica alterada y alteraciones hemodinámicas sistémicas (aumento del gasto cardíaco) y pulmonares (aumento de la presión en la arteria pulmonar) lo cual conduce a la producción de cor pulmonar y a la insuficiencia ventricular derecha, manifestación extrema de esta entidad. (ver Figura 2).

### Alteraciones del intercambio gaseoso y equilibrio ácido-base

En las E-EPOC se puede producir o acentuar una disminución de la PaO<sub>2</sub> con o sin hipercapnia, injerándose un evento agudo sobre un trasfondo crónico de disfunción respiratoria. Ello ocurre debido a la incapacidad del sistema respiratorio de adecuar el balance entre la ventilación alveolar y el flujo de los vasos sanguíneos pulmonares: generando un desequilibrio ventilación/perfusión.<sup>44</sup>

La agravación de la obstrucción bronquial junto a la HD genera una sobrecarga a la “bomba” respiratoria que altera la función mecánica de los músculos respiratorios.

Si bien la ventilación minuto aumenta durante la exacerbación, este incremento resulta ineficaz en la eliminación del CO<sub>2</sub> ya que se produce a expensas de un aumento de la frecuencia respiratoria en tanto, generalmente, el volumen corriente disminuye. Como consecuencia de estos desarreglos, la disminución de la ventilación alveolar conduce a hipercapnia, acidosis y agravación de la hipoxemia. A su vez, la acidosis origina fatiga de los músculos respiratorios<sup>45</sup> generando un mecanismo de retroalimentación positiva que deteriora el intercambio gaseoso y el equilibrio ácido base.

La mayor parte de las alteraciones fisiopatológicas que se desarrollan en el curso de las E-EPOC pueden ser abordadas y revertidas en mayor o menor medida, con las medidas farmacológicas y no farmacológicas disponibles en la actualidad.

Según se resuelve la exacerbación, se produce una disminución de estos marcadores, aunque en forma variable, la inflamación puede retornar a su estado pre-exacerbación o persistir con intensidad aún mayor a la basal. La recurrencia de las exacerbaciones se asocia en relación directa con una caída más acelerada de la función pulmonar.<sup>46</sup>

### Diagnóstico, evaluación y severidad de las E-EPOC

El diagnóstico de las E-EPOC es fundamentalmente clínico. El proceso que nos permita llegar al diagnóstico y determinar su severidad debe constar de cuatro pasos: historia clínica, examen, co-morbilidades y paraclínicas.

### Historia clínica

El primer punto a resolver es si el paciente tiene una EPOC, lo cual resulta sencillo cuando se cuenta con el antecedente. Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes no están diagnosticados. Una historia de tabaquismo actual o pasado en una persona mayor de 40 años, con una historia prolongada de tos y producción de esputos acompañada de disnea con reducción de los ruidos respiratorios y sibilancias, nos orienta hacia el diagnóstico de EPOC.<sup>47</sup>

Para evaluar la exacerbación en sí, es importante recabar información sobre la presencia, características y evolución de los síntomas mayores y de los factores auxiliares en los días previos al episodio actual, exposición a probables desencadenantes (contaminación atmosférica, humo de tabaco). Resulta importante recabar los antecedentes de exacerbaciones previas, frecuencia, severidad y respuesta al tratamiento, necesidad de internación, duración de la estadía hospitalaria, necesidad de tratamiento en centro de cuidados intensivos, y en ese contexto el empleo de ventilación mecánica.

Otro aspecto a investigar cuidadosamente es el tratamiento actual y la adherencia al mismo; una causa de empeoramiento de la EPOC puede ser el mal cumplimiento del tratamiento de mantenimiento, incluso la mala técnica para el manejo de la medicación inhalatoria.

### Examen físico

Estará orientado a la constatación de signos respiratorios:

- frecuencia respiratoria, uso de músculos accesorios, movilización paradójica de la pared torácica, ruidos bronquiales, sibilancias, auscultación de focos de consolidación, matidez a la percusión, etc.
- signos **cardiovasculares**: frecuencia cardíaca, elementos de insuficiencia ventricular derecha, edemas periféricos.
- signos **generales**: estado de conciencia, somnolencia o insomnio, inquietud, depresión, cianosis (empeoramiento o instalación reciente), fiebre, estado de hidratación.

### Afecciones concomitantes “Co-morbilidades”

Se deberá investigar la presencia de entidades clínicas concomitantes frecuentemente asociadas a EPOC que pueden simular una E-EPOC o contribuir a su severidad: neumonía, derrame pleural, embolia pulmonar, traumatismos torácicos (fracturas costales), neoplasia pulmonar, uso de sustancias depresoras del centro respiratorio, diabetes mellitus.

### Procedimientos paraclínicos

No siempre necesarios ya que en exacerbaciones leves y moderadas la información obtenida en los pasos previos puede resultar suficiente para establecer un diagnóstico adecuado.

De acuerdo a la severidad y a los elementos de juicio que surjan de los pasos anteriores se podrá solicitar: radiografía de tórax, gasometría arterial, oximetría, exámenes humorales (hemograma, azoemia, ionograma, glicemia), electrocardiograma (para pesquisar arritmias, signos de isquemia, elementos de “cor pulmonale”), todos ellos si la severidad del episodio requiere internación hospitalaria.

Las exacerbaciones que pueden tratarse en domicilio no requieren cultivos de esputo; en caso de ser necesaria la internación, si el esputo es purulento puede solicitarse tinción de Gram y cultivo.

El paciente portador de EPOC con frecuencia cumple la definición de sintomático respiratorio usada en la pesquisa de casos de tuberculosis\*. Por lo tanto, la baciloscopia es un estudio que no debe omitirse durante la evaluación de estos pacientes.

En exacerbaciones moderadas y severas que requieren internación, es de gran valor disponer de valores gasométricos previos para comparar con los obtenidos durante el episodio agudo. Una PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg y/o una SpO<sub>2</sub> < 90% con o sin hipercapnia cuando el individuo ventila espontáneamente al aire, indica la presencia de una falla respiratoria. La constatación de esta falla más el descenso del pH < 7.36 con PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg es indicación de ventilación mecánica.

La oximetría de pulso puede ser útil para evaluar pacientes con elementos clínicos de severidad, aunque no proporciona datos sobre pH ni PaCO<sub>2</sub>.

La espirometría<sup>48</sup> y/o la medición del pico de flujo espiratorio<sup>49</sup> no son de mucha utilidad en los episodios agudos. Esto es debido en buena medida a las dificultades de los pacientes para realizar correctamente las maniobras correspondientes y a que los valores del FEV1 en esta situación no se relacionan de forma significativa con los niveles de PaO<sub>2</sub> y muy débilmente con los de PaCO<sub>2</sub>. No obstante, posteriormente, la espirometría resulta fundamental para confirmar el diagnóstico de EPOC y como un índice objetivo para el seguimiento de la enfermedad. Reiteramos, un buen número de estos pacientes debutan con una exacerbación, siendo el diagnóstico de EPOC desconocido hasta ese momento.

### Diagnóstico diferencial

Existen algunas afecciones frecuentes cuya presentación clínica puede confundirse con una E-EPOC. Por esta razón al evaluar un paciente con una probable E-EPOC deben descartarse otras entidades tales como: neumonía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, neumotórax, derrame pleural, trombo-embolismo pulmonar (TEP). En relación a esta última entidad, un reciente meta-análisis destaca su alta frecuencia en el curso de las E-EPOC. Los autores sostienen que uno de cinco pacientes con EPOC tuvo un TEP. Sin embargo, en sujetos hospitalizados por una E-EPOC la proporción de TEP fue aún más alta, uno cada cuatro; por el contrario, en aquellos pacientes que fueron dados de alta en el servicio de emergencia y no requirieron internación, el porcentaje fue sólo de 3.3%.<sup>50</sup>

En ocasiones se plantea el diagnóstico diferencial entre crisis asmática y E-EPOC, aunque generalmente existen diferencias en la historia clínica y en los antecedentes que nos permiten diferenciar ambas entidades. En la *Tabla 5* se señalan las características diferenciales entre asma y EPOC. (ver *Tabla 5*).

La falta de respuesta parcial o total al tratamiento de una E-EPOC puede darnos la señal de que nuestro diagnóstico no es correcto o de que existe una afección que agrava la misma.<sup>51</sup>

\* Sintomático respiratorio: tos y expectoración por dos o más semanas.

## La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Contactenos:  
www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com

**Clasificación por severidad**

Una clasificación usada desde hace tiempo es la de Anthonisen y colaboradores. Ellos establecieron criterios para clasificar las E-EPOC de probable etiología bacteriana para establecer la necesidad de utilizar o no antibióticos. Para ello propusieron tres síntomas mayores:

- agravamiento de la disnea,
- aumento de la purulencia del esputo,
- aumento del volumen del esputo, y cinco factores auxiliares:
  - infección de las vías respiratorias altas en los últimos cinco días,
  - fiebre sin otra causa aparente,
  - aparición o aumento de sibilancias,
  - aumento de la tos,
  - aumento en un 20% de la frecuencia respiratoria ó cardíaca sobre los valores basales.

Los criterios de Anthonisen (o “de Winnipeg”) definen tres grados de severidad: leve, moderada y severa. En la *Tabla 6* se presentan los grados de severidad de las E-EPOC según Anthonisen. (ver *Tabla 6*)

Esta clasificación ha sido cuestionada por quienes sostienen que no es aplicable a todas las agudizaciones de la E-EPOC ya que no se incluirían como tales episodios que no presentan estas combinaciones de síntomas; además fue elaborada en base al estudio de pacientes con EPOC moderada-severa.<sup>52</sup> No obstante, los criterios de Anthonisen mantienen su valor a la hora de evaluar una E-EPOC de etiología bacteriana, las más frecuentes. Uno de los elementos de mayor valor para el diagnóstico clínico de exacerbación de causa bacteriana es el cambio de color del esputo o su aspecto purulento.<sup>53</sup> La ATS/ERS han propuesto una clasificación operacional que considera tres niveles:

- nivel 1: E-EPOC que se pueden tratar en domicilio;
- nivel 2: las que deben internarse
- nivel 3: las que evolucionan a falla respiratoria.<sup>54</sup>

En principio las exacerbaciones leves y las moderadas pueden manejarse en el primer nivel de atención y tratarse de forma ambulatoria. De todas formas es necesario monitorizar la evolución durante las primeras 24-48 horas a efectos de evaluar la respuesta al tratamiento y decidir si corresponde la internación del paciente. (ver *Figura 3*).

**Tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC**

Revalorizado el impacto de las exacerbaciones en un nuevo marco conceptual, es necesario conceder al tratamiento de esta entidad un sitio prioritario en el manejo global de la EPOC. El tratamiento de las E-EPOC tiene como objetivos principales aliviar los síntomas, prevenir la pérdida de función pulmonar, reducir la severidad, el número y la duración de los episodios agudos.

Una vez diagnosticada y evaluada la E-EPOC, el paso siguiente es decidir en qué contexto se proveerá el tratamiento: en forma ambulatoria o si es necesaria la internación en el hospital. Los programas de “Hospital en Casa” (Hospital at Home [HaH]) son esquemas de alta asistida, seguros, efectivos y que deben ser utilizados como una alternativa para manejar a los pacientes con exacerbaciones que de otra manera necesitarían ser internados en el hospital. Los objetivos de estos programas de atención en el hogar son: 1 - alta inmediata o precoz del hospital a efectos de evitar la prolongación de la estadia hospitalaria; 2 - confeccionar regímenes para el manejo individualizado de los pacientes; 3 – apoyo domiciliario con un equipo especializado.

Es necesario conformar equipos multidisciplinarios integrados por médicos, enfermeras, fisioterapeutas, nutricionistas y trabajadores sociales especialmente entrenados.

Una revisión sistemática de la evidencia, concluye que los programas “Hospital en Casa” pueden ofrecer el mismo cuidado que el hospital.<sup>55</sup> Un considerable porcentaje de pacientes cuidadosamente seleccionados que consultan los servicios de emergencia con E-EPOC (25%) pueden ser tratados segura y exitosamente en domicilio con la asistencia de “enfermeras respiratorias”. Esta revisión no encontró diferencias significativas entre las tasas de readmisión y mortalidad a los dos o tres meses después de la exacerbación inicial, entre pacientes tratados en domicilio y los que estuvieron internados en el hospital. En comparación con la atención intra-hospitalaria, los pacientes asignados a la atención domiciliaria generaron ahorros económicos sustanciales, debidos especialmente al acortamiento de la estadia en el hospital.

En la práctica, la mayor parte de los pacientes con E-EPOC pueden tratarse en forma ambulatoria. En la *Tabla 7* se presentan algunos factores que pueden

orientar en este sentido. Los factores dependientes del estado previo a la exacerbación: gravedad subyacente de la EPOC (estadios III y IV de la clasificación GOLD), presencia de co-morbilidades, contexto socio-económico cultural deficitario y los relacionados con la propia exacerbación: cuadro severo, cianosis, edemas, compromiso de conciencia, son los elementos de juicio que se tendrán en cuenta para priorizar el tratamiento en el hospital en vez del manejo domiciliario.

En principio, la presencia de falla respiratoria, la descompensación de afecciones asociadas, así como la falta de respuesta al tratamiento ambulatorio y/o dudas con respecto al diagnóstico son factores que inclinarán igualmente al manejo del paciente en el ambiente hospitalario.

En la *Figura 3* se presenta un esquema general de las líneas terapéuticas a seguir en el tratamiento de la E-EPOC. Actualmente se disponen de medidas farmacológicas y no farmacológicas. (ver *Tabla 7*).

**Tratamiento farmacológico de las exacerbaciones de la EPOC**

Los fármacos que tienen utilidad demostrada en el tratamiento farmacológico de las E-EPOC son: antibióticos, broncodilatadores y corticoides. (“el esquema ABC”).<sup>56</sup> En la *Tabla 8* se resume el conocimiento actual sobre las acciones de estos fármacos en el tratamiento de esta entidad.

**Broncodilatadores**

Broncodilatadores inhalados - Tanto los beta2-adrenérgicos de acción corta (B2A-AC) como los antagonistas muscarínicos no selectivos (anticolinérgicos: oxitropio, ipratropio) continúan siendo los principales agentes para el tratamiento de las E-EPOC ya que alivian los síntomas y mejoran la obstrucción de las vías aéreas. El tratamiento habitual del paciente no debe interrumpirse durante la exacerbación.

En las E-EPOC que no requieren internación, se comienza aumentando la dosis y/o frecuencia del o los broncodilatadores inhalados usados habitualmente por el paciente. En la EPOC estable, la administración concomitante de un B2A-AC y un anticolinérgico es más eficaz que cuando se administran aisladamente,<sup>57</sup> esta sinergia no ha sido demostrada en el tratamiento de las E-EPOC.<sup>58</sup> No obstante lo

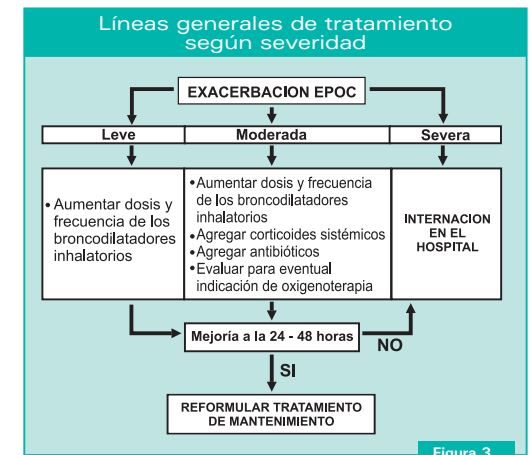


Figura 3

cual, empíricamente, la asociación de ambos tipos de broncodilatadores se aconseja en las pautas de la Sociedad del Tórax Americana (ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) y de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) y la Asociación Latino-Americana del Tórax (ALAT).<sup>59</sup>

La administración de broncodilatadores por un equipo nebulizador o mediante inhaladores de dosis medidas, siempre y cuando se utilicen con espaciador y buena técnica, es igualmente efectiva.<sup>60</sup> La elección del sistema dependerá de la cuantía de la dosis, de la capacidad del paciente para utilizar el dispositivo y de la disponibilidad de personal para supervisar la administración de la medicación inhalatoria. En pacientes hipoxémicos e hiperzápnicos, en caso de indicarse tratamiento inhalatorio con nebulizadores, debe prestarse especial atención a que el gas propulente sea aire comprimido ya que el uso de oxígeno con este fin podría acentuar la hipercapnia.

Debe recordarse que en los pacientes con EPOC los broncodilatadores exhiben una curva dosis-respuesta relativamente aplanada, de modo que dosis muy elevadas no consiguen mayor broncodilatación pero agregan mayor incidencia de eventos adversos.<sup>61</sup>

Diferencias entre Asma y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica		
	Asma	EPOC
Edad de Inicio	< 40 años	> 40 años
Tabaquismo	No es causal	> 10 paquetes/año
Producción de esputo	Menos frecuente	Frecuente
Atopía	Frecuente	Infrecuente
Curso de la Enfermedad	Más estable (c/exacerbaciones)	Agravamiento progresivo (c/exacerbaciones)
Espirometría	Se normaliza o mejora con broncodilatadores	Puede mejorar pero no se normaliza
Síntomas Clínicos	Intermitentes y variables	Persistentes

Tabla 5

Estadificación de las Exacerbaciones Agudas de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica <sup>1</sup>		
Estadio	Descripción	Características
Tipo I	Severo	Aumento de la disnea, producción de esputo aumentada, aparición de purulencia o aumento de la purulencia del esputo
Tipo II	Moderado	Presencia de dos de los síntomas mencionados
Tipo III	Leve	Presencia de 1 de los síntomas mencionados más un factor adicional (por ej.: dolor de garganta o descarga nasal en los últimos 5 días, aparición o aumento de sibilancias, fiebre sin causa aparente, aumento de la tos o aumento en 20% de la frecuencia respiratoria o cardíaca en relación al valor basal)

1- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987; 106:196-204.

Tabla 6

Aún no se dispone de evidencia suficiente para aconsejar el uso de beta2-adrenérgicos de acción prolongada (formoterol, salmeterol) en el tratamiento de las E-EPOC, lo mismo que del anticolinérgico selectivo de larga acción bromuro de tiotropio; aunque algunos estudios realizados aconsejarían su inclusión en el arsenal terapéutico. Además existen indicios de que ambas clases presentan propiedades anti-inflamatorias que serían útiles en el tratamiento de esta entidad.<sup>62,63</sup>

**Metilxantinas** - La eficacia relativamente pobre de las metilxantinas como drogas broncodilatadoras, ha resultado en un debilitamiento de su rol como drogas de primera línea en el tratamiento, tanto en la etapa estable como en las E-EPOC.<sup>64</sup> La elevada tasa de efectos adversos, la amplia interacción con drogas usadas concomitantemente por estos pacientes y la necesidad de monitorizar sus concentraciones séricas, hacen que hayan sido relegadas a una segunda línea. Tienen indicación sólo si con los broncodilatadores inhalados no se logra una respuesta adecuada. Su indicación se mantendrá si se puede comprobar que su introducción ha resultado beneficiosa.

**Antibióticos**

Si la exacerbación se acompaña de purulencia del esputo, debe agregarse un antibiótico.<sup>65</sup> La elección adecuada del tratamiento antibiótico permite mejorar los resultados obtenidos, impedir las fallas de tratamiento, reducir los costos de la atención y disminuir la emergencia de cepas bacterianas resistentes a los fármacos. Luego de una revisión sistemática Bradley et al.,<sup>66</sup> concluyen que en pacientes que requieren internación, el tratamiento de las E-EPOC con antibióticos en comparación con placebo, reduce el fracaso de tratamiento en 46% (IC95 0.32-0.92) y la mortalidad hospitalaria en 78% (IC95 CI, 0.08-0.62). (ver Figura 4).

La elección racional del tratamiento antibiótico a prescribir debe basarse en 3 factores:

- conocimiento de gérmenes causantes de la infección de las vías aéreas;
- conocimiento de la tasa de resistencia a los antibióticos de los gérmenes causales en un contexto determinado,
- factores de riesgo inherentes al paciente y al cuadro clínico que esta presenta.

La estratificación de pacientes con E-EPOC en categorías permite identificar a los pacientes en quienes puede fracasar el tratamiento y mejorar la elección del antimicrobiano adecuado.<sup>67</sup>

En Uruguay desde hace algunos años, Pedreira y cols. realizan periódicamente un relevamiento de la sensibilidad a los antibióticos de los patógenos respiratorios aislados en el país. En su último informe (2007), concluyen:

- 1) un aumento creciente de la tasa de resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos;
- 2) inexistencia de cepas resistentes a aminopenicilinas solas o asociadas a inhibidores de betalactamasas;
- 3) no se encontró asociación entre el aumento de consumo de sulfametoxazol y ciprofloxacina y la resistencia en patógenos respiratorios;
- 4) reafirmar la vigencia de las recomendaciones regionales CONSENSUR 2002 que recomiendan la utilización de “viejos” antibióticos con perfil farmacocinético seguro, bajo costo y con cobertura de más del 95% de las todas las cepas aisladas del tracto respiratorio.<sup>68</sup>

A falta de métodos rápidos de identificación de los gérmenes causales, el médico debe basarse en el juicio clínico y en factores epidemiológicos para deducir la etiología más probable. En la *Tabla 9* se exponen los grupos de riesgo, cuadros clínicos, gérmenes más probables y los esquemas antibióticos

Factores de orientación para decidir tratamiento domiciliario o internación hospitalaria		
Factores	Tratamiento Domiciliario	Internación Hospitalaria
Autoválido	SI	NO
Disnea	Leve	Severa
Estado General	Buena	Deteriorado
Cianosis	NO	SI
Edema periférico	NO	SI
Compromiso sensorial	NO	SI
Entorno socio-económico-cultural	Buena	Malo
Instalación rápida	NO	SI
Co-morbilidades	NO	SI
SpO <sub>2</sub> < 90%	NO	SI
PaO <sub>2</sub>	≥ 60 mm Hg	< 60 mm Hg
Cambios recientes en RX de tórax	NO	SI
pH arterial	≥ 7,35	< 7,35
Oxigenoterapia domiciliaria	NO	SI

Tabla 7

de primera elección y los de alternativa al fracaso terapéutico.<sup>69</sup> (ver Tabla 9).

**Corticoides sistémicos**

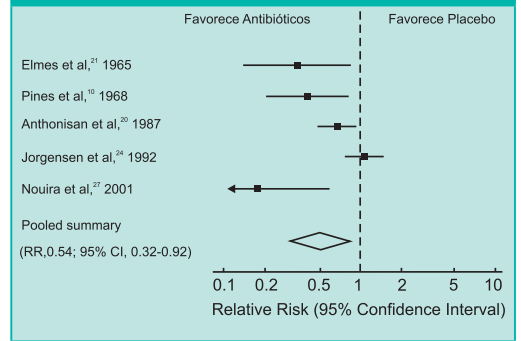
Si bien el uso de corticoides sistémicos (CS) no tiene indicación en la etapa estable de la EPOC, su eficacia en el tratamiento de las exacerbaciones moderadas y severas en pacientes ambulatorios u hospitalizados, está ampliamente demostrada. En la citada revisión sistemática de Bradley et al. (Ver referencia 66), los autores concluyen que el uso de CS reduce la tasa de fracaso de tratamiento (46% en relación a placebo [RR, 0.54; IC95% 0.41 - 0.71]) y la duración de la internación hospitalaria (promedio ponderado: 1.42 días [IC 95% 0.65-2.18]) (ver figura 5). Las dosis indicadas oscilan entre 30 a 40 mg de prednisona o prednisolona por día; la duración del tratamiento con CS no debe superar los 10 días ya que con su prolongación no se alcanzan mejorías mayores pero se incrementan significativamente los efectos secundarios de estos fármacos.<sup>70</sup> En relación a la vía de administración, de Jong y cols. concluyen que la administración de prednisolona por vía oral a la dosis estudiada, no es inferior a cuando se administra por vía intravenosa. Por lo tanto, la vía oral es la preferencia para la administración de prednisolona en la mayoría de los pacientes que deben ser hospitalizados por una E-EPOC<sup>71</sup> (ver Figura 5).

La respuesta al tratamiento con CS, comprobada en el curso de las E-EPOC, se podría explicar por la acción de estos fármacos sobre el proceso inflamatorio de las vías aéreas (reducción de marcadores de inflamación neutrofílica en esputos: IL-8, αTNF) y sobre la inflamación sistémica (reducción de los niveles séricos de CRP y lipopolisacáridos).<sup>72</sup>

**Tratamiento no farmacológico de las exacerbaciones de la EPOC**

Las medidas no farmacológicas más importantes en el tratamiento de las E-EPOC son la oxigenoterapia y el apoyo ventilatorio (no invasivo e invasivo),

**Efectos de los antibióticos sobre el riesgo de fracaso del tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC**



Tomado de: Bradley SQ, Wen, Gan QG, Sin DD. Contemporary Management of Acute Exacerbations of COPD. A Systematic Review and Metaanalysis - Chest, 2008;133(3)

Figura 4

indicado en aquellos pacientes con las formas más severas de esta afección. Ellas tienden a revertir las alteraciones fisiopatológicas que se presentan en el curso de la E-EPOC. (Ver 3.4.2)

**Oxigenoterapia controlada**

La administración suplementaria de oxígeno tiene como objetivos aumentar la PaO<sub>2</sub> por encima de niveles de hipoxemia potencialmente fatales y aliviar la disnea. Generalmente esto se consigue con concentraciones inspiradas de O<sub>2</sub> bajas (24-28%) a través de máscaras tipo Venturi (al menos al iniciar el tratamiento) y a flujos igualmente bajos (2-4 l/min). Con esta medida se alcanzan cifras de PaO<sub>2</sub> por encima de 60 mmHg y saturaciones de oxígeno de 90% o más.<sup>73</sup> Si se constata una mejoría clínica y gasométrica, se puede administrar el O<sub>2</sub> a través de

**Que se sabe sobre el tratamiento farmacológico de las E-EPOC**

BRONCODILADORES	
Broncodilatadores inhalados de acción corta	Mejoran los síntomas y el FEV <sub>1</sub> . No se comprueban diferencias entre diferentes clases. No se ha demostrado beneficios adicionales con las combinaciones. Se recomienda aumentar la dosis y/o frecuencia de las dosis ya prescriptas.
Teofilina	Efectos discretos sobre los síntomas y la función pulmonar (tratamiento de segunda línea). Efectos no deseados frecuentes y numerosos. Numerosas interacciones medicamentosas. Necesidad de monitorización de las concentraciones séricas.
CORTICOIDES SISTÉMICOS	
	Mejoran los síntomas, FEV <sub>1</sub> y PaCO <sub>2</sub> en exacerbaciones moderadas y severas. Reducen la falla de tratamiento, recídas y duración de la estadía hospitalaria. Efectos no deseados frecuentes y numerosos.
ANTIBIÓTICOS	
	Disminuyen el riesgo de fracaso de tratamiento y mortalidad en exacerbaciones moderadas y severas. La vía oral es de preferencia y más barata. Obtención de beneficios con tratamientos cortos, en discusión.

Tabla 8

cánulas nasales, las cuales resultan más confortables para el paciente.  
 La gasometría arterial proporciona la mejor evaluación de los gases sanguíneos y el estado del equilibrio ácido-base; en las exacerbaciones moderadas y severas se debe realizar antes y a los 30 a 60 minutos después de iniciada la oxigenoterapia y luego según lo exija la evolución del paciente. La oximetría de pulso, una medida no invasiva y simple, es útil para evaluar la tendencia y determinar los ajustes en la administración del O<sub>2</sub>; una vez constatada la mejoría clínica y gasométrica, este método puede sustituir, al menos parcialmente, la realización de gasometrías.

**Apoyo Ventilatorio**

El apoyo ventilatorio está indicado en pacientes con E-EPOC que no mejoran con tratamiento médico y oxigenoterapia o que se presentan desde el inicio con insuficiencia respiratoria aguda. Hoy en día contamos con dos modalidades: a) ventilación no invasiva (VNI) y b) ventilación invasiva (VI).

**a) Ventilación No Invasiva** - La VNI consiste en administrar mezclas gaseosas (aire y oxígeno) con presión positiva intermitente a través del tracto respiratorio superior, sin necesidad de intubación endotraqueal, con el objetivo de mejorar la ventilación alveolar. En comparación a la ventilación tradicional o invasiva, las

principales ventajas de la VNI son: mejor tolerada por el paciente; este puede hablar y alimentarse por vía oral; no elimina la tos ni la eliminación de secreciones; no invade la vía aérea alta y puede aplicarse y retirarse de forma sencilla en servicios de cuidados intermedios. En la *Tabla 10* se presentan las contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de VNI.

La VNI ha demostrado su eficacia sólo en aquellos pacientes con acidosis respiratoria entre moderada y severa (pH <7.36). Esta modalidad de ventilación revierte las alteraciones fisiopatológicas más importantes de la insuficiencia respiratoria aguda: la alteración del intercambio gaseoso y el aumento del trabajo respiratorio. La aplicación de VNI con presión de soporte y presión positiva al final de la espiración (PEEP), acompaña el esfuerzo del paciente asistiendo la inspiración y reduciendo el trabajo respiratorio. La reducción de carga a los músculos respiratorios permite aumentar el volumen corriente y disminuir la frecuencia respiratoria.<sup>74</sup> Al incrementar la ventilación minuto y la ventilación alveolar, la mejoría del intercambio gaseoso puede objetivarse dentro de las primeras horas de iniciado el procedimiento.

La totalidad de las pruebas controladas aleatorizadas incluidas en el análisis realizado por Bradley et al, demuestran que la VNI evita las complicaciones de la intubación endotraqueal, acorta la duración de la internación y disminuye la mortalidad en un 55%

(RR, 0.45; IC95: 0.30 - 0.66). En la *Figura 6* se presentan los efectos de la VNI sobre la necesidad de intubación en las E-EPOC. (ver *Tabla 10*).

**b) Ventilación Invasiva (VI)** - Esta modalidad de apoyo ventilatorio se reserva a pacientes con situaciones potencialmente fatales. Con la VI pretendemos mejorar la hipoxemia, corregir la acidosis y revertir el atrapamiento aéreo. A pesar de que las tasas de mortalidad son altas, los pacientes con E-EPOC que deben ser sometidos a VI tienen una tasa de supervivencia relativamente mayor que otras entidades (neumonía, edema pulmonar lesional)<sup>75</sup> y la duración del procedimiento también es significativamente menor.

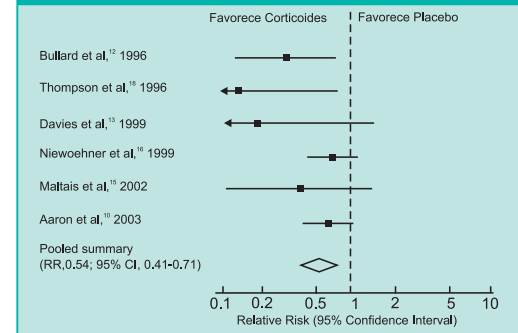
**Prevención de las exacerbaciones**

Visto el impacto que las E-EPOC tienen sobre el paciente y los sistemas de salud, es imprescindible tomar las medidas necesarias para prevenir o mitigar su ocurrencia. Estas medidas deben basarse en una efectividad comprobada y una relación costo-eficacia razonable. Analizaremos brevemente las distintas medidas que en distinto grado, han mostrado su utilidad en la prevención de las E-EPOC.

**Cesación del tabaquismo**

La cesación del tabaquismo sigue siendo la intervención más efectiva en la prevención de la EPOC. El máximo beneficio se obtiene cuando el abandono del tabaco se logra en edades tempranas, si bien nunca es tarde para incentivar la cesación. Una revisión sistemática resume la evidencia del impacto de esta medida sobre la morbilidad y mortalidad relacionada con la EPOC y concluye que en fumadores de 35 años con EPOC entre leve y moderada, el abandono del tabaco aumenta inicialmente el FEV1

**Efectos de los Corticoides Sistémicos sobre el Riesgo de Fracaso del Tratamiento de las Exacerbaciones de la EPOC.**



Tomado de: Bradley SQ, Wen, Gan QG, Sin DD. Contemporary Management of Acute Exacerbations of COPD. A Systematic Review and Metaanalysis - Chest, 2008; 133(3)

Figura 5

Tratamiento Antibiótico Empírico en Pacientes Ambulatorios con Exacerbación Aguda de Bronquitis Crónica					
Grupo de Riesgo	Cuadro Clínico	Síntomas Factores de Riesgo	Probables Patógenos	Primera Elección	Alternativa para fracaso de tratamiento
0	Traqueo-bronquitis aguda	Tos y esputos sin enfermedad pulmonar previa	Generalmente viral	Ninguna a menos que los síntomas persistan 10-14 días	Macrólidos
I	Bronquitis crónica sin factores de riesgo (simple)	Aumento de tos, esputos y disnea Purulencia del esputo	H. Influenzae, Moraxella catharralis, S. pneumoniae	Macrólido 2da generación, amoxicilina, cefalosporina 2da o 3ra generación, TMP-SMX	Fluoroquinolona, betalactámico/ inhibidor de betalactamasa
II	Bronquitis crónica con factores de riesgo (complicada)	Igual a grupo I + ≥ 1 de los siguientes: - VEF1 > 50% del predicho - > 4 exacerbaciones/año - Cardiopatía - Oxigenoterapia en domicilio - Uso crónico de corticoides orales - Uso de antibióticos en los tres meses previos	Igual a Grupo I + Klebsiella spp + otros patógenos Gram negativos (posibilidad aumentada de resistencia a betalactámicos)	Fluoroquinolona, betalactámico/ inhibidor betalactamasa	Puede requerir tratamiento parenteral. Considerar referencia a especialista y/o internación en hospital.
III	Bronquitis crónica supurativa	Igual Grupo II + producción constante de esputo Algunos tienen bronquiectasias VEF1 < 35% del predicho F. de riesgo múltiples: exacerbaciones frecuentes y VEF1 < 50%	Igual a Grupo II + P. aeruginosa y enterobacteriaceae multi-resistente	- Pacientes ambulatorios: confeccionar tratamiento para patógenos de la vía aérea (P. aeruginosa)  - Pacientes internados: Generalmente requieren tratamiento parenteral	

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol; VEF1: volumen espiratorio forzado en el 1er segundo  
 Modificado de: Balter MS, La Forge J, Low DE, Mandell L, Grossman RF. Canadian Guidelines for the Management of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. Can Respir J. 2003; 10 (suppl B):3B-32B.

Tabla 9

en tanto la velocidad de declinación de este índice, en aquellos sujetos que persisten en abstinencia, se asemeja a la observada para la edad en sujetos que nunca fumaron.<sup>76</sup>

**Mejoría de la respuesta inmune**

La etiología infecciosa explica un alto porcentaje de la producción de E-EPOC, por lo tanto, resulta promisorio el uso de medidas que mejoren la res-

**Contraindicaciones Absolutas y Relativas para el uso de Ventilación No Invasiva**

**Contraindicaciones absolutas para el uso de VNI - Nivel de evidencia tipo A (Brochard y cols.)**

1. Frecuencia respiratoria < 12 por minuto o paro respiratorio
2. Frecuencia cardíaca menor a 50 latidos por minuto con pérdida de conciencia
3. Inestabilidad hemodinámica con presión sistólica < 70 mmHg
4. Vómitos
5. Trauma o quemadura facial reciente
6. Paro cardíaco en los 5 días previos

**Contraindicaciones relativas para VNI - Nivel de evidencia tipo B (British Thoracic Society)**

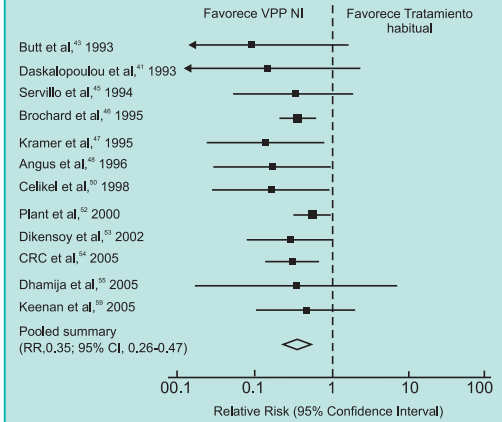
Si los médicos tratantes consideran la CNI como la única alternativa aplicable y es aceptada por el paciente, pueden considerarse las siguientes contraindicaciones relativas

1. Presencia de múltiples patologías asociadas
2. Confusión o agitación
3. Presencia de abundantes secreciones bronquiales
4. Consolidación focal en la radiografía de tórax
5. Presencia de elevado índice de gravedad al ingreso al área de internación

<sup>1</sup> Brochard L, Mancebo J, Wysocki et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1995; 333: 817-22.  
<sup>2</sup> British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-Invasive ventilation in acute failure. Thorax 2002; 57: 192-211.

Tabla 10

**Efectos de la Ventilación a Presión Positiva No Invasiva (VPPNI) sobre la necesidad de intubación en las Exacerbaciones de la EPOC**



Tomado de: Bradley SQ, Wen, Gan GG, Sin DD Contemporary Management of Acute Exacerbations of COPD. A Systematic Review and Metaanalysis - Chest, 2008; 133(3)

Figura 6

puesta inmune a los distintos agentes infecciosos. Actualmente se recomienda la aplicación a los pacientes con EPOC de dos vacunas: la antigripal y la antineumocócica.

**- Vacuna antigripal** - Las guías internacionales aconsejan la administración anual de la vacuna antigripal a los pacientes portadores de EPOC. Existe cierta evidencia de que esta medida reduce la mortalidad y el número de hospitalizaciones durante las epidemias de influenza.<sup>77</sup>

**- Vacuna antineumocócica** - Si bien las guías internacionales recomiendan su administración a los pacientes con EPOC, el soporte de dicha recomendación es limitado. Estudios clínicos y de laboratorios han sugerido que la vacuna aprobada a estos efectos es menos efectiva en la población de pacientes con EPOC que en sujetos sanos. Además no hay a la fecha ensayos clínicos aleatorizados que demuestren un beneficio de esta vacuna en pacientes con EPOC.<sup>78</sup>

No existe evidencia en la obtención de beneficio con la aplicación de vacunas dirigidas contra otros gérmenes ni con las vacunas orales polivalentes.

**Rehabilitación pulmonar**

La utilidad de la rehabilitación pulmonar sobre distintos aspectos de la EPOC (calidad de vida, tolerancia al ejercicio) ha sido bien estudiada y la evidencia sobre su valor es fuerte. Sin embargo, su impacto sobre las exacerbaciones no está tan bien documentado. Un estudio de Foglio y cols.<sup>79</sup> muestra que pacientes que ingresaron a programas de rehabilitación tuvieron

menor probabilidad de presentar exacerbaciones. A su vez, un estudio de Griffith y col.<sup>80</sup> encontró que los pacientes con E-EPOC que habían sido rehabilitados tenían una estancia hospitalaria más breve en relación a quienes habían recibido sólo tratamiento médico convencional.

**Prevención farmacológica**

**Broncodilatadores**

No resulta sencillo demostrar el impacto de los broncodilatadores de acción corta sobre la prevención de las E-EPOC. En cambio, existe mejor evidencia respecto a los beta2-adrenérgicos de acción prolongada (B2A-AP) formoterol y salmeterol y al antagonista anticolinérgico de acción prolongada, bromuro de tiotropio.

Calverley et al.<sup>81</sup> encontraron que los pacientes asignados aleatoriamente a tratamiento con salmeterol tuvieron una reducción de las exacerbaciones en cerca del 20% y 29% de reducción de las exacerbaciones que requirieron CS, en relación a los que recibieron placebo.

Los estudios con formoterol no mostraron cambios en el porcentaje global de exacerbaciones moderadas a severas, pero en algunos estudios<sup>82</sup> fue efectivo en reducir el número de "días malos".

Por su parte, los estudios en los cuales se agrega tiotropio al tratamiento habitual, comprueban reducciones en las exacerbaciones entre 20 a 25%.<sup>83</sup> En un estudio cuyo objetivo principal fue precisamente evaluar el impacto sobre las E-EPOC, se observó que el grupo tratado con tiotropio presentó un 19% menos de exacerbaciones en relación a quienes recibieron placebo, requirieron menos internaciones, el intervalo libre de exacerbaciones fue mayor y se redujo la tasa de hospitalización, las consultas no programadas y los días de uso de antibióticos.<sup>84</sup>

El estudio UPLIFT (Understanding Potential Long-Term Impacts in Function with Tiotropium), un ensayo clínico multicéntrico (490 centros en 37 países), doble ciego y controlado con placebo que incluyó 5993 pacientes, mostró que el uso de tiotropio, 18 mcg una vez al día, en sujetos con EPOC moderada a severa por cuatro años, si bien no reduce la velocidad de disminución del FEV1, mejora la calidad de vida, reduce las exacerbaciones y las hospitalizaciones por esta causa y muestra una tendencia a reducir la mortalidad.<sup>85</sup>

**Corticoides Inhalados (CI)**

El uso de CI en la EPOC se recomienda para los estados más graves de la enfermedad (estadio III y IV de la clasificación GOLD) y para quienes presentan una marcada hiperreactividad bronquial. La utilidad de los CI ha sido ampliamente estudiada, con resultados que aún generan controversia. Los artículos publicados muestran diferentes criterios de inclusión, severidad de los pacientes y diferentes dispositivos de aplicación de los fármacos. Algu-

nos estudios han podido mostrar su eficacia en la reducción de exacerbaciones.<sup>86</sup>

**Tratamiento Combinado**

Nos referiremos especialmente a la combinación de CI con B2A-AP. La administración de esta combinación de fármacos, ampliamente empleada en el tratamiento del asma, también ha sido estudiada en pacientes con EPOC. Con la combinación se obtienen mejorías mayores en la función pulmonar que cuando se administran por separado y en relación al tratamiento habitual.

El estudio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health),<sup>87</sup> un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (42 países) incluyó en el análisis más de 6000 mil pacientes con EPOC entre moderada y severa. En el se demostró que la administración combinada de fluticasona (500 mcg) y salmeterol (50 mcg), dos veces por día, a pacientes con EPOC moderada y severa muestra una tendencia a reducir la mortalidad (0.825, IC95 0.681-1.002; P=0.052), reduce la velocidad de descenso del FEV1. También se

comprobó que la combinación de fluticasona y salmeterol reducen la frecuencia de las exacerbaciones (de 1,13 a 0,85, p< 0.001) y las hospitalizaciones por esta causa.

Un estudio de Aaron y cols. ha comparado la efectividad de la combinación de tiotropio combinado con placebo, con salmeterol y con salmeterol más fluticasona en 400 pacientes con EPOC sintomática. La variable primaria estudiada, tasa exacerbaciones, fue similar entre los distintos grupos, si bien el número de hospitalizaciones, la calidad de vida relacionada con la salud y la función pulmonar fueron significativamente mejores en el grupo que recibió tiotropio más salmeterol y fluticasona en comparación a los tratados con tiotropio más placebo y tiotropio más salmeterol.<sup>88</sup>

En suma, un mejor conocimiento de la naturaleza y fisiopatología de las exacerbaciones nos permitirá desarrollar, en un futuro, medidas preventivas más racionales y efectivas. Mientras tanto, recordemos que la intervención más efectiva es aquella que interfiere con el desarrollo mismo de la enfermedad: la cesación del tabaquismo.

**Bibliografía**

- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2007. 176: 532-55.
- Rahman I. Oxidative Stress In Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cellular and Molecular Mechanisms Cell Biochem Biophys 2005; 43(1):167-188
- 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
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003; 22: 672-688.
- Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease Am J Clin Nutr 2005; 82:53-59
- Mannino DM, Baraman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease Proc Am Thorac Soc 2007; 4: 502-506
- Murray CJL, Lopez AD Alternative visions of the future: projecting mortality and disability, 1990-2020 In: Murray CJL, Lopez AD, eds The Global Burden of Disease. The Harvard School of Public Health, on behalf of the World Health Organization and the World Bank, 1996. 361-395
- Roberts CM, Ryland I, Lowe D, et al. Audit of acute admissions of COPD: standards of care and management in the hospital setting Eur Respir J 2001; 17:343-349
- Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muñio A., Lopez MV, Valdivia G et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. Lancet 2005 (9500), pp. 1875-1881
- Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Growing but Neglected Global Epidemic. PLoS Medicine. 2007; 4(5): e112.
- Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TMA, Hurst JR et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD Chest 2005; 128:1995-2004
- Greenewegen LH, Postma DS, Hop WCJ, Weiders PLML, Schloesser NJJ and Wouters EFM Increased Systemic Inflammation Is a Risk Factor for COPD Exacerbations. Chest 2008; 133:350-357.
- Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease Thorax 2002; 57:847-852
- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, Vereza H, Munio C, Ros F, Vidal R, IMPAC Study Group. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study Thorax 2004; 59:387-395
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R, DAFNE Study Group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD Chest 2002; 121:1449-1455
- Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussip P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA for the SUPPORT investigators. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 959-967
- Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 1995; 274:1852-1857
- Ai-Ping, C. et al. (2005) In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. Chest 2005; 128, 518-524
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2003; 60:925-931
- Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TAR, Wedzicha JA Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 1298-1303
- Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TMA, Bielejo JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174:867-874.
- 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 interventional Lancet. 2004; 363:600-607
- Vestbo J. What is an exacerbation of COPD? Eur Respir Rev. 2004; 13:6-13.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease Ann Intern Med 1987; 106:196-204
- Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1608-1613
- 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; 10:1285-1291
- (Ver referencia 1)
- Hirschmann JV Do bacteria cause exacerbations of COPD? Chest 2000; 118:193-203
- Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, Ausina V. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(4 Pt 1):1316-1320
- Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, et al Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:1090-1095



## Bibliografía

31. Miravittes M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when is bacteria important? *Eur Respir J* 2002;20 Suppl 36:9-19
32. Chodosh S. Clinical significance of the infection-free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis *Chest* 2005; 127:2231-2236
33. Beckham JB, Cadena A, Lin J, et al. Respiratory viral infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2005; 50:322-330
34. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Macculum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-1623
35. Hegele RG, Hayashi S, Hogg JC, et al. Mechanisms of airway narrowing and hyperresponsiveness in viral respiratory tract infections *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1659-1664
36. Smith CB, Golden C, Klauber MR, et al. Interactions between viruses and bacteria in patients with chronic bronchitis *J Infect Dis* 1976; 134:552-561
37. Lieberman D, Lieberman D, Yaakov BM, et al. Infectious etiologies in acute exacerbations of COPD *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:95-102
38. Meloni F, Paschetto E, Mangiarotti P, et al. Acute Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in community acquired pneumonia and exacerbations of COPD or asthma: therapeutic considerations. *J Chemother* 2004;16:70-76
39. Rupp J, Kothe H, Mueller A, et al. Imbalanced secretion of IL-1beta and IL-1RA in Chlamydia pneumoniae-infected mononuclear cells from COPD patients. *Eur Respir J* 2003; 22:274-279
40. Anderson HR, Spijk C, Medina S, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10:1064-1071
41. Balbi B, Bason C, Balleri E, Fiasella F, Pesci A, Ghio R, et al. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1997; 10: 846-850
42. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med* 2006; 119: 21-31.
43. Coussa M L, Guerin C, Eissa N T, Corbell C, Chasse M, Braidy J, et al. Partitioning of work of breathing in mechanically ventilated COPD patients. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1711-1719.
44. 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; 10:1285-1291.
45. Juan G, Calverley P, Talamo C, et al. Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N Engl J Med* 1984; 310:874-879.
46. Gottlieb DJ, Stone PJ, Sparrow D, et al. Urinary desmosine excretion in smokers with and without rapid decline of lung function. *The Normative Aging Study* *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1290-5.
47. Holleran DR Jr, Simek DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995; 273:313-9
48. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001; 134:600-620.
49. Emerman CL, Cyduka RK Use of peak expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease *Ann Emerg Med* 1996; 27:159-163
50. Rizkallah J, Paul Man SF, and Sin DD. Prevalence of Pulmonary Embolism in Acute Exacerbations of COPD - A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2009; 135:786-793
51. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force *Eur Respir J* 1995; 8:1398-13420
52. Miravittes M. Tratamiento farmacológico de las agudizaciones infecciosas de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43 Supl 4:18-26
53. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature in outpatient management of acute exacerbations of COPD *Chest* 2000; 117:1638-1645
54. 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; 23:932-946
55. Ram FS, Wedzicha JA, Wright J, Greenstone M. Hospital at home for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review of evidence. *BMJ* 2004; 329:315.
56. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations - 5: Management *Thorax* 2006; 61:535-544
57. COMBENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112:1514-1521
58. Patrick DM, Dales RE, Stark RM, et al. Severe exacerbations of COPD and asthma. Incremental benefit of adding ipratropium to usual therapy. *Chest* 1999; 98:295-297
59. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(5):271-281
60. Boe J, Dennis JH, O'Discoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001; 18: 228-242
61. Teale C, Morrison JFJ, Page RL, Pearson SB. Dose-response to inhaled salbutamol in chronic obstructive airways disease. *Postgraduate Medical Journal* 1991; 67:754-756
62. Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2007; 120:258-270
63. Kawashima K, Fujii T. The lymphocytic cholerergic system and its contribution to the regulation of immune activity. *Life Sci* 2003; 74:675-696
64. Ram FSF, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software 2003; Issue 3
65. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarette A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: 1-39
66. Bradley SG, Wen G, Gan GG, Sin DD - Contemporary Management of Acute Exacerbations of COPD - A Systematic Review and Metaanalysis - *Chest*, 2008; 133:756-766
67. Martinez FJ, Anzueto A. Appropriate outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Am J Med*. 2005; 118(7) Supp.39-44
68. Pedreira W, Bazet C, Blanco J, Seijas V, Filipini A, Roca A. Grupo de vigilancia de resistencia en patógenos respiratorios comunitarios - Informe 2007. *Ed. Laboratorio Roemmers*. Montevideo.
69. Bälter MS, La Forge J, Low DE, Mandell L, Grossman RF. Canadian Guidelines for the Management of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Clin Respir J*. 2003; 10 (suppl B):38-32B.
70. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354(9177):456-460.
71. de Jong YP, Uij SM, Grothman HP, Postma DS, Kerstjens HAM and van den Berg JWK. Oral or IV Prednisolone in the treatment of COPD Exacerbations: A Randomized, Controlled, Double-blind Study. *Chest* 2007; 132:1741-1747
72. Drost EM, Skwarski KM, Sauleja J, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005; 60:293-300
73. Agustí AG, Carrera M, Barbe F, et al. Oxygen therapy during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14:934-939.
74. Diaz O, Iglesias R, Ferrer M, Zavala E, Santos C, Wagner PD, et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1840-1845.
75. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287:345-355.
76. Gottfredsen S, Lam T H, Hansel T T, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008; 32: 844-853.
77. 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; 130:397-403.
78. Schenken JG, Nahm MH and Dransfield MT. Pneumococcal Vaccination for Patients With COPD. *Chest* 2008; 133:767-774
79. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, et al. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 13:125-132.
80. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation. *Lancet* 2000; 355:362-368.
81. 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; 361:449-456.
82. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:778-784.
83. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19:209-216.
84. Newhoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005; 143:317-26.
85. Tashkin DP, Cella B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-1554.
86. Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS, et al. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1999; 93:161-168.
87. Calverley PMA, Anderson JA, Cella B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-789.
88. Aaron S, Vandemheen KL, Ferguson D, 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;146:545-555