

Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

J.A. Barberà^a, G. Peces-Barba^b, A.G.N. Agustí^c, J.L. Izquierdo^d, E. Monsó^e, T. Montemayor^f y J.L. Viejo^g

Servei de Neumologia. ^aHospital Clínic. Barcelona. ^bFundación Jiménez Díaz. Madrid. ^cHospital Son Dureta. Palma de Mallorca. ^dHospital General. Guadalajara. ^eHospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. ^fHospital Virgen del Rocío. Sevilla. ^gHospital General Yagüe. Burgos.
Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Presentación

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la de mayor prevalencia e impacto socioeconómico de todas las enfermedades respiratorias. Consciente de esta importancia, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha elaborado recomendaciones específicas para su diagnóstico y tratamiento, la primera de ellas en 1992¹ y la segunda en 1996². Desde la publicación de esta última normativa ha habido un renovado interés en el estudio de la EPOC y se han producido novedades importantes en su tratamiento. Asimismo, en estos últimos años se han publicado guías clínicas por parte de sociedades científicas internacionales (European Respiratory Society, American Thoracic Society^{3,4}) y se ha puesto en marcha la Global Obstructive Lung Disease Initiative, auspiciada por la Organización Mundial de la Salud y los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, cuyo objetivo es armonizar la atención clínica de estos pacientes en los distintos países. Por estos motivos, la SEPAR ha considerado de interés actualizar las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la EPOC. La presente actualización va dirigida a los profesionales de la salud que tratan a pacientes con EPOC, y tiene por objetivo servir de instrumento práctico para proporcionar a los pacientes una atención actualizada y adecuada, basada en las mejores evidencias científicas disponibles.

Concepto y definiciones

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo (disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] y de la relación FEV₁/capacidad vital forzada [FVC]) causada, principalmente, por una reac-

ción inflamatoria frente al humo del tabaco. El consumo de tabaco produce cambios inflamatorios pulmonares en todos los fumadores, aunque sólo en una parte de ellos tiene lugar una respuesta anómala que condiciona el desarrollo de alteraciones anatómicas en la vía aérea y en el parénquima pulmonar.

Se recomienda emplear el término EPOC en vez de los de bronquitis crónica o de enfisema porque define mejor la enfermedad obstructiva que se observa en los fumadores. La *bronquitis crónica* se define clínicamente por la presencia de tos y expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos, que no son debidas a otras causas conocidas. El *enfisema pulmonar* se define en términos anatomopatológicos por el agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, con destrucción de la pared alveolar, sin fibrosis manifiesta⁵.

El asma bronquial, enfermedad que cursa con obstrucción reversible al flujo aéreo que puede corregirse totalmente, y en la que se producen mayores variaciones en los flujos aéreos, queda específicamente diferenciada conceptual y terminológicamente de la EPOC, aunque la separación con algunos casos de asma crónica con obstrucción al flujo aéreo no reversible puede ser difícil. Asimismo, el término EPOC no debe emplearse para definir procesos que cursan con disminución del flujo aéreo, pero que tienen una causa específica, como es el caso de la obstrucción de la vía aérea superior, la fibrosis quística, las bronquiectasias o la bronquiolitis obliterante.

Gravedad de la EPOC

La reducción del flujo aéreo es la alteración funcional dominante en la EPOC, por lo que las mediciones espirométricas constituyen la herramienta principal para establecer el diagnóstico de la enfermedad, evaluar la gravedad y seguir el curso evolutivo. El valor FEV₁, expresado como porcentaje del valor de referencia, es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo⁶. La medición del FEV₁ ofrece las siguientes ventajas: fácil realización, alta reproducibilidad y buena correlación con el pronóstico de la enfermedad. Dado que la EPOC cubre un amplio espectro de formas clíni-

Correspondencia: Dr. J.A. Barberà.
Servei de Neumologia. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: barbera@medicina.ub.es.

Recibido: 15-1-01; aceptado para su publicación: 23-1-01.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 297-316)

cas, se propone la siguiente graduación de la gravedad de la enfermedad sobre la base del valor del FEV₁, considerado como porcentaje del valor de referencia:

– EPOC leve: FEV₁ entre el 60 y el 80% del valor de referencia.

– EPOC moderada: FEV₁ entre el 40 y el 59% del valor de referencia.

– EPOC grave: FEV₁ < 40% del valor de referencia.

Los límites aquí propuestos son arbitrarios y tienen un carácter empírico, dado que no existen evidencias que los apoyen, aunque se corresponden con los establecidos por otras sociedades⁷. La presente división tiene por objetivo facilitar las recomendaciones sobre las pautas de tratamiento y el empleo de los recursos sanitarios.

La definición de EPOC y su graduación sobre la base exclusivamente de criterios espirométricos tienen importantes limitaciones, dado que la reducción del flujo aéreo es crónica y poco reversible con el tratamiento. Por este motivo, se considera de interés que en la caracterización de la enfermedad también se tomen en consideración las alteraciones del intercambio gaseoso, la percepción de los síntomas, la capacidad de ejercicio y la presencia de alteraciones nutricionales. Es posible que en el futuro se utilice una clasificación multidominio de la EPOC que tenga en cuenta estas distintas facetas^{8,9}.

Epidemiología

A pesar de que la EPOC puede prevenirse mediante el abandono del consumo del tabaco, su prevalencia en muchos países va en aumento y se acompaña de un elevado impacto sanitario. El estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC) ha demostrado que en nuestro medio la prevalencia de obstrucción crónica al flujo aéreo en la población general es del 9,1%, en edades comprendidas entre los 40 y los 70 años¹⁰, con una relación varón/mujer de 4:1. En nuestro país existe un sensible infradiagnóstico de la EPOC, ya que sólo el 22% de los pacientes identificados en el estudio IBERPOC había sido diagnosticados previamente¹¹.

La prevalencia de la EPOC está directamente ligada a la del tabaquismo. En la actualidad son fumadores el 33,7% de los españoles mayores de 16 años¹². Esta tasa se ha mantenido estable en los últimos años, aunque se aprecia un incremento del hábito tabáquico en las mujeres, principalmente en edades comprendidas entre los 16 y los 25 años. Por ello es de esperar que la prevalencia de la EPOC no disminuya a medio plazo, aunque sí se producirá un cambio en la presentación por sexos, incrementándose la prevalencia en la mujer¹².

En España la EPOC representa la cuarta causa de mortalidad, con una tasa global de 33 por 100.000 habitantes, que se eleva a 176 por 100.000 habitantes en los sujetos mayores de 75 años¹³. La EPOC es causante del 35% de las consultas externas en neumología y supone unas 39.000 hospitalizaciones al año¹⁴. Junto con los trastornos cerebrovasculares, es el proceso no quirúrgico cuya atención hospitalaria genera mayor coste¹⁵. Globalmente, los gastos derivados de la EPOC equivalen al 0,2% del producto interior bruto¹⁴.

El pronóstico de la enfermedad está relacionado con la edad, el índice de masa corporal, la función pulmonar y la presencia de *cor pulmonale* o de otras enfermedades asociadas. La mortalidad tras un ingreso hospitalario por exacerbación grave es muy elevada¹⁶.

Anatomía patológica y patogenia

En la EPOC se produce un proceso inflamatorio crónico que afecta a las vías aéreas y el parénquima pulmonar. En los bronquios se observan hiperplasia de glándulas mucosas y aumento de células caliciformes, con zonas de metaplasia escamosa y anomalías ciliares. En las vías aéreas periféricas, el lugar donde se produce la obstrucción al flujo aéreo¹⁷, existe estrechamiento de la luz por fibrosis, hipertrofia del músculo liso, impactación mucosa y metaplasia de células caliciformes¹⁸. El infiltrado inflamatorio en la EPOC está constituido principalmente por linfocitos T citotóxicos (CD8⁺), y afecta a las vías aéreas principales y las de pequeño calibre, los septos alveolares y las arterias musculares¹⁹⁻²². La inflamación de la vía aérea en el asma bronquial es distinta de la de la EPOC, dado que está constituida por infiltrado eosinofílico y aumento de linfocitos T CD4⁺²³. Asimismo, en el asma no existe afección del parénquima pulmonar. Los mediadores inflamatorios también difieren entre el asma y la EPOC. En el asma, además de otros factores quimiotácticos de eosinófilos, son citoquinas importantes la interleucina-4 (IL-4), mediadora de la respuesta alérgica, y la interleucina-5 (IL-5), mediadora en la inflamación eosinofílica²⁴. Por el contrario, en la EPOC tienen importancia la presencia del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina-8 (IL-8) y el leucotrieno B₄^{25,26}, citoquinas que participan en la inflamación neutrofílica.

La lesión principal del parénquima pulmonar en la EPOC es el enfisema, definido por la existencia de agrandamiento permanente y destructivo de los espacios aéreos distales en ausencia de fibrosis evidente⁵. Estudios recientes demuestran que en el enfisema también puede existir un proceso de remodelado del tejido, con incremento neto del colágeno intersticial^{27,28}. En la EPOC se identifican dos tipos principales de enfisema: el centroacinar y el panacinar, que se diferencian por el lugar predominante de lesión. En el enfisema centroacinar, la forma más habitual en los fumadores, la destrucción se produce alrededor de los bronquiolos respiratorios. En el enfisema panacinar, la destrucción afecta uniformemente a todo el acino. Este tipo de enfisema es característico del déficit homocigoto de alfa-1-antitripsina, aunque también se presenta en fumadores²⁹.

En la EPOC se producen asimismo cambios estructurales en los vasos pulmonares, que consisten en el engrosamiento de la capa íntima de las arterias musculares y en la muscularización de las arteriolas. Estas lesiones pueden observarse en las fases iniciales de la enfermedad³⁰ y se asocian a disfunción endotelial^{31,32}.

El humo del tabaco es la principal causa patogénica de la EPOC en nuestro medio. Merece señalarse, sin embargo, que en regiones en vías de desarrollo la expo-

sición a productos de combustión en ambientes cerrados también se ha asociado a EPOC³³. El humo de tabaco tiene la capacidad de producir estrés oxidativo, de alterar el balance proteasas-antiproteasas y de activar la respuesta inflamatoria, principalmente la de polimorfonucleares y macrófagos. Todos estos fenómenos, tradicionalmente implicados en la patogenia de la EPOC, están presentes en el fumador con y sin obstrucción al flujo aéreo, por lo que el desarrollo de la enfermedad depende de la coexistencia de otros factores de susceptibilidad individual (presumiblemente genéticos) que hacen que la enfermedad sólo se produzca en algunos fumadores. Estudios clásicos indican que el porcentaje de fumadores que desarrollan EPOC oscila entre el 20 y el 25%³⁴, aunque este porcentaje se cuestiona actualmente y se considera que puede ser superior.

Evaluación

Clínica y exploración física

Habitualmente, el paciente con EPOC es o ha sido fumador de una cantidad importante de tabaco durante un período de tiempo prolongado, y refiere el inicio de síntomas alrededor de los 45 a 50 años.

La evaluación de todos los pacientes debe incluir la historia de tabaquismo indicando el número de cigarrillos, el tiempo durante el que se ha fumado y una estimación de la cantidad total de tabaco consumido empleando el índice total paquetes-año:

$$\text{Total paquetes-año} = \frac{\text{n.º de años fumando} \times \text{n.º de cigarrillos fumados al día}}{20}$$

donde 1 paquete-año = 1 paquete de 20 cigarrillos fumado cada día durante 1 año.

La tos y la expectoración, preferentemente matutinas, y la disnea progresiva son los síntomas más frecuentes en la EPOC. También son comunes las infecciones respiratorias recurrentes con aumento de síntomas, habitualmente durante el invierno. Esta sintomatología, sin embargo, es inespecífica y puede ocurrir en otras enfermedades respiratorias.

La tos crónica, que con frecuencia es productiva y de predominio matutino, está presente en la mayoría de los pacientes y domina en ocasiones el cuadro clínico, a pesar de que no guarda relación con el déficit funcional. Las características del esputo pueden ser de utilidad clínica: cuando aumenta el volumen o la purulencia puede significar exacerbación; un volumen de esputo superior a 30 ml en 24 h sugiere la presencia de bronquiectasias; la expectoración hemoptoica obliga a descartar otros diagnósticos, principalmente carcinoma broncopulmonar.

La disnea (conciencia de respiración difícil o desproporcionada a la actividad desarrollada) constituye el síntoma principal de la EPOC, aunque puede ser percibida de forma desigual por pacientes diferentes con el mismo grado de limitación del flujo aéreo, especialmente en los de mayor edad³⁵. La disnea aparece en las

TABLA I
Escala de disnea*

Grado
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 m 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*³⁸.

fases más avanzadas de la enfermedad, se desarrolla de forma progresiva y puede llegar a limitar las actividades de la vida cotidiana. Se recomienda, pues, su valoración a lo largo de la enfermedad. Existen varios instrumentos de medida y valoración de la disnea^{36,37}. Por su sencillez y facilidad de registro se recomienda el empleo de la escala propuesta por el Medical Research Council británico³⁸ (tabla I).

En los pacientes con EPOC leve puede haber pocos síntomas e incluso no existir. En ocasiones la historia de tos matutina, las infecciones respiratorias recurrentes o la disnea en los esfuerzos moderados pueden alertar acerca de la existencia de la enfermedad. La exploración funcional sistemática, sobre todo en fumadores o personas con exposición laboral, puede identificar la enfermedad en sus primeras fases. Los pacientes con EPOC grave sí suelen presentar síntomas: tos y producción de esputo, disnea con el ejercicio moderado o con las actividades laborales y empeoramiento agudo de los síntomas asociado a una exacerbación. Los pacientes con EPOC grave suelen presentar disnea progresivamente invalidante, complicaciones asociadas (edema periférico, *cor pulmonale*) y episodios de exacerbación aguda, con o sin insuficiencia respiratoria.

Los signos de la exploración física son poco expresivos en la enfermedad leve-moderada. En la EPOC grave la espiración alargada (superior a 5 s) y la presencia de sibilancias son signos inespecíficos de obstrucción bronquial, aunque el grado de obstrucción al flujo aéreo no puede predecirse por los signos o los síntomas³⁹. En la EPOC grave existen signos más llamativos y persistentes: insuflación crónica del tórax, presencia de roncus en la espiración forzada, disminución del murmullo vesicular, pérdida progresiva de peso, cianosis central, temblor y somnolencia en relación con la hipercapnia en las exacerbaciones, edema periférico, ingurgitación yugular y signos de sobrecarga ventricular derecha, aunque estos últimos pueden estar modificados o enmascarados por la hiperinsuflación.

Recientemente se ha comprobado que el estado nutricional está asociado a la supervivencia de los pacientes con EPOC. Por tanto, se recomienda su valoración periódica empleando el índice de masa corporal (IMC = peso [kg] / altura [m²]). Un valor de IMC inferior a 25 kg/m² se ha asociado a mayor mortalidad⁴⁰.

Exploración funcional respiratoria

La exploración de la función pulmonar en la EPOC permite: *a)* establecer el diagnóstico de la enfermedad; *b)* cuantificar su gravedad; *c)* monitorizar la evolución de la función pulmonar y su respuesta terapéutica, y *d)* valorar la gravedad de los episodios de agudización y su respuesta terapéutica.

Existen numerosas pruebas de función pulmonar que pueden utilizarse en pacientes con EPOC. Sin embargo, desde un punto de vista clínico no todas ellas proporcionan información relevante. A continuación se comentan las más usuales, agrupadas en función de la relevancia de la información que proporcionan (tabla II):

Exámenes con relevancia clínica alta

– *Espirometría forzada.* Imprescindible para establecer el diagnóstico y en la valoración de la gravedad de la enfermedad. El parámetro que mejor refleja el grado de obstrucción es el FEV₁. Se considera que existe obstrucción al flujo aéreo cuando el FEV₁ es inferior al 80% del valor de referencia y la relación FEV₁/FVC, inferior al 70%. En las fases iniciales de la enfermedad puede existir reducción leve del flujo aéreo con FEV₁ dentro de los valores de referencia, reflejándose la obstrucción en la disminución de la relación FEV₁/FVC. Por el contrario, en las fases avanzadas puede disminuir la FVC por atrapamiento aéreo, por lo que la relación FEV₁/FVC no es un buen índice de gravedad ni resulta útil para el seguimiento. En los pacientes con enfermedad moderada o grave, se recomienda la repetición de la espirometría forzada con una periodicidad anual, a fin de evaluar el ritmo de pérdida de la función pulmonar³⁴. Este último aspecto tiene importancia para establecer el pronóstico de la enfermedad y plantear alternativas terapéuticas diferentes (farmacológicas y/o quirúrgicas)^{41,42}.

– *Prueba broncodilatadora.* Imprescindible en la valoración inicial del paciente. Forma parte del diagnóstico de la enfermedad (irreversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo). Una prueba broncodilatadora muy significativa, o en la que el FEV₁ se normalice, cuestiona el diagnóstico de EPOC y sugiere asma bronquial.

TABLA II
Exploración funcional respiratoria

<i>Relevancia clínica alta</i>
Espirometría forzada
Prueba broncodilatadora
Gasometría arterial
<i>Relevancia clínica media</i>
Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)
Volúmenes pulmonares estáticos
Pruebas de esfuerzo
Oximetría nocturna/polisomnografía
Función muscular respiratoria
<i>Relevancia clínica baja</i>
Medición del flujo pico
Pruebas de broncoprovocación
Exámenes de pequeñas vías aéreas
Estudio de distensibilidad
Estudio hemodinámico
Respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia

– *Gasometría arterial.* Imprescindible en el diagnóstico y valoración inicial de la gravedad de la insuficiencia respiratoria que puede acompañar a la EPOC. No está indicada en todos los pacientes con EPOC, pero sí en aquellos con enfermedad moderada o grave y en la indicación de oxigenoterapia continua domiciliaria.

Exámenes con relevancia clínica media

– *Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO).* Es el parámetro funcional que mejor se correlaciona con la gravedad del enfisema pulmonar, aunque puede ser normal en casos de enfisema leve. Su medición está indicada en los pacientes con enfermedad moderada o grave, cuando clínicamente se sospeche enfisema y en la valoración preoperatoria de candidatos a resección pulmonar.

– *Volúmenes pulmonares estáticos.* Su medición permite: *a)* descartar un componente restrictivo en pacientes con disminución de la FVC, y *b)* valorar el grado de hiperinsuflación y de atrapamiento aéreo. La medición resulta útil en la valoración de pacientes con enfermedad moderada o grave, y cuando se sospeche enfisema. En casos de obstrucción al flujo aéreo muy severa, la medición de los volúmenes pulmonares estáticos mediante pletismografía tiene limitaciones. La medición de la capacidad inspiratoria es de fácil ejecución y tiene utilidad en la valoración y el seguimiento del grado de hiperinsuflación dinámica⁴³.

– *Pruebas de esfuerzo.* Existen múltiples modalidades de pruebas de esfuerzo⁴⁴. Oscilan desde métodos simples (test de marcha de los 6 o 12 min; test de lanzadera) hasta métodos más complejos (bicicleta ergométrica)⁴⁴. En general, la información que proporcionan es útil en la valoración funcional de la EPOC y, en particular, en aspectos específicos como: *a)* la valoración preoperatoria del riesgo quirúrgico en la resección pulmonar⁴⁴; *b)* la evaluación del efecto de diversas modalidades terapéuticas, farmacológicas, físicas (rehabilitación, nutrición)⁴⁵ o quirúrgicas⁴⁶, y *c)* en la valoración de la capacidad laboral.

– *Oximetría nocturna/polisomnografía.* Los pacientes con EPOC presentan frecuentes alteraciones respiratorias durante el sueño^{47,48}. Sin embargo, su estudio sólo está indicado cuando se sospeche clínicamente la coexistencia de síndrome de apneas del sueño. Esta sospecha se basará en la presencia de somnolencia diurna excesiva y roncopatía, obesidad, poliglobulia y/o signos de *cor pulmonale* en pacientes con obstrucción al flujo aéreo de moderada intensidad, o bien la instauración de cefaleas matutinas al iniciar oxigenoterapia domiciliaria continua^{47,48}. En el resto de las situaciones, el estudio específico de los episodios de desaturación arterial durante el sueño no está indicado, dado que su presencia y gravedad pueden predecirse con fiabilidad a partir de la gasometría arterial diurna⁴⁹. Asimismo, dichos estudios no aportan información de valor pronóstico, ya que su tratamiento con oxigenoterapia administrada sólo durante la noche no parece mejorar la supervivencia⁵⁰.

– *Función muscular respiratoria.* Indicado si se sospecha clínicamente disfunción muscular respiratoria o

la disnea es desproporcionadamente elevada en relación con el valor del FEV₁.

Exámenes con relevancia clínica baja

– *Medición de flujo pico.* Útil sólo si se pretende medir de forma repetida para descartar asma bronquial.

– *Pruebas de broncoprovocación.* Desde un punto de vista clínico, no están indicadas en los pacientes con EPOC.

– *Exámenes de pequeñas vías aéreas* (flujos mesoespiratorios, lavado de nitrógeno). Escasa relevancia en la valoración clínica de la EPOC.

– *Estudio de distensibilidad (compliance) pulmonar.* En el enfisema pulmonar la distensibilidad está aumentada y la presión de retracción elástica disminuida. Estas alteraciones guardan buena correlación con la gravedad histológica del enfisema. A pesar de ello, su medición no está indicada en la valoración habitual de los pacientes con EPOC y se reserva para la evaluación de algunos candidatos a cirugía de reducción de volumen pulmonar.

– *Estudio hemodinámico pulmonar.* Indicado si se sospecha la coexistencia de patología vascular pulmonar diferente del *cor pulmonale*.

– *Respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia.* Mediciones indicadas en aquellos casos (excepcionales) en los que se desee descartar alteración de centros respiratorios (p. ej., tumores cerebrales, accidente vascular cerebral e intoxicación).

Exámenes radiológicos

– *Radiografía de tórax.* La valoración inicial de un paciente con EPOC debe incluir la realización de una radiografía de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral. Pueden observarse signos de hiperinsuflación pulmonar, con descenso y horizontalización de ambos diafragmas, y aumento del espacio aéreo retrosternal, así como atenuación vascular y radiotransparencia, que indican la presencia de enfisema. Pueden detectarse también bullas o zonas radiolucetas que ponen de manifiesto alteraciones focales. Estudios que correlacionan la estructura pulmonar y las radiografías de tórax demuestran que el diagnóstico de enfisema es consistente cuando la enfermedad es grave, no se diagnostica cuando es leve, y la concordancia se aproxima a la mitad de los casos cuando el enfisema es moderado^{51,52}. En los casos avanzados de EPOC, la insuflación es más evidente y pueden encontrarse signos de hipertensión arterial pulmonar⁵³. La radiografía de tórax debe realizarse también en los episodios de exacerbación a fin de confirmar o descartar complicaciones como neumonía o neumotórax. No es necesario repetir radiografías de tórax de forma sistemática, pero sí si aparecen nuevos síntomas, dada la alta incidencia de carcinoma broncopulmonar en estos pacientes⁵⁴.

– *Tomografía computarizada.* La tomografía computarizada (TC), sobre todo la de alta resolución (TCAR), ha demostrado mayor sensibilidad que la radiografía de tórax en la detección de enfisema, incluso cuando éste

es moderado⁵⁵. En la TCAR se han identificado patrones que permiten indicar el predominio de enfisema panacinar o centroacinar. Asimismo, la TC permite evaluar la presencia de bullas y su tamaño. Sin embargo, y a pesar de su buena correlación con las pruebas de función pulmonar⁵⁶, no es una exploración que deba llevarse a cabo de forma sistemática. Solamente está indicada su realización en el estudio prequirúrgico de resección de bullas, de cirugía de reducción de volumen o de trasplante pulmonar, y para el diagnóstico de procesos concomitantes (bronquiectasias y neoplasia).

Medida de la calidad de vida relacionada con la salud

En la EPOC existen importantes discordancias entre la sintomatología y la función pulmonar. Asimismo, las medidas terapéuticas suelen producir escasa variación de los parámetros funcionales, a pesar de que pueden dar lugar a mejoría sintomática. Por este motivo tiene interés el estudio de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en los pacientes con EPOC. La cuantificación del impacto de la enfermedad en la CVRS puede efectuarse a través de cuestionarios. Existen cuestionarios diseñados específicamente para valorar el estado de salud en los pacientes con EPOC^{57,58}, disponibles en versión castellana^{59,60}. La utilidad de estos cuestionarios en los trabajos de investigación es innegable, y la información que proporcionan tiene impacto en la práctica clínica. Sin embargo, su utilidad en la actividad habitual es limitada, dado que están diseñados para evaluar poblaciones, no individuos, y su cumplimentación es compleja⁶¹.

Otros exámenes

– *Electrocardiograma (ECG).* El ECG aporta información acerca de la posible presencia de enfermedad isquémica cardíaca, pero es poco sensible para valorar la hipertrofia ventricular derecha, debido a la modificación que establece la hiperinsuflación existente.

– *Hemograma.* Útil para la detección de anemia o de poliglobulia. La corrección de anemia de otra etiología puede mejorar los síntomas.

– *Proteinograma.* Útil en la detección del déficit de alfa-1-antitripsina.

– *Alfa-1-antitripsina.* En los pacientes jóvenes con enfisema se determinará la concentración plasmática y el fenotipo de la alfa-1-antitripsina a fin de descartar un déficit de la misma.

– *Espujo.* En la EPOC el cultivo sistemático del esputo no purulento es ineficaz. En los pacientes con esputo purulento persistente, o bien durante los episodios de exacerbación, puede ser de interés su cultivo para la detección de la flora bacteriana colonizante.

Recomendaciones para la valoración inicial y el seguimiento de los pacientes

En la tabla III se resumen las exploraciones complementarias imprescindibles en la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes con EPOC. El seguimiento

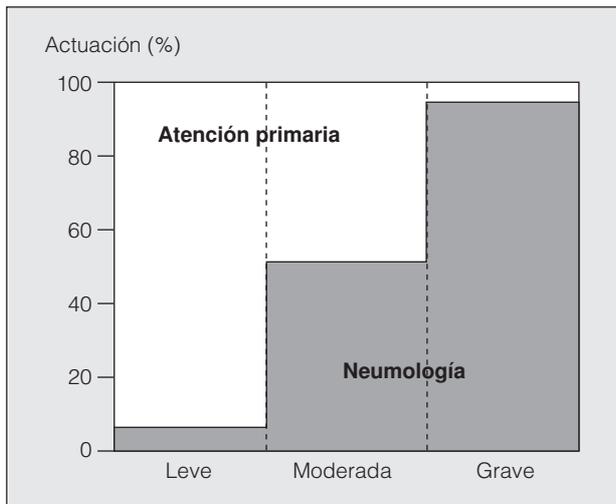


Fig. 1. Atención clínica coordinada de los pacientes con EPOC entre los niveles de atención primaria y especializada, en función de la gravedad de la enfermedad.

clínico de los pacientes con EPOC de grado leve puede efectuarse correctamente en los niveles de atención primaria (fig. 1). En otras circunstancias, los pacientes se beneficiarán de la ayuda proporcionada por un especialista en neumología, a fin de excluir otras patologías, tratar las complicaciones, reforzar el cese del hábito tabáquico, optimizar el tratamiento o decidir la indicación de tratamientos más complejos en la enfermedad grave⁷. Las recomendaciones para efectuar consulta con el neumólogo quedan reflejadas en la tabla IV.

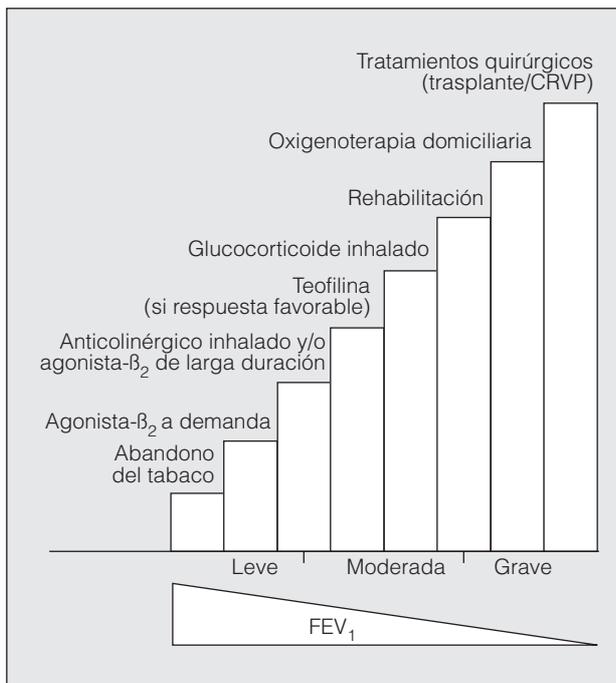


Fig. 2. Resumen de los principales componentes del plan de tratamiento progresivo de la EPOC. CRVP: cirugía de reducción de volumen pulmonar; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Tratamiento del paciente estable

Medidas generales

– *Supresión del tabaco.* Constituye la intervención preventiva y terapéutica más importante en el paciente ya diagnosticado, además de ser la principal medida preventiva para evitar el desarrollo de la enfermedad⁶² (tabla V, fig. 2). Incluso si este abandono se produce en edades avanzadas, o cuando ya existe deterioro funcional grave, es posible mejorar la supervivencia respecto a los pacientes que continúan fumando. La primera medida para lograr el abandono del tabaco consiste en informar al paciente sobre sus efectos nocivos en el curso evolutivo del proceso. La SEPAR ha realizado recientemente recomendaciones específicas para el tratamiento del tabaquismo⁶³. En pacientes sensibilizados y motivados para dejar de fumar, pero con un grado moderado o alto de dependencia nicotínica, es aconsejable introducir la terapia sustitutiva con nicotina, ya sea con chicles, parches o aerosoles nasales⁶⁴. La asociación de dos vías de administración puede proporcionar mejores resultados⁶⁵. El uso de un antidepresivo (bupropión) mejora los resultados obtenidos exclusivamente con terapia sustitutiva de nicotina^{66,67}. Este fármaco no se encuentra disponible en nuestro país desde fecha reciente. Otros fármacos como la clonidina están limitados por su elevada incidencia de efectos secundarios⁶⁸. El uso de ansiolíti-

TABLA III
Exámenes complementarios en la evaluación inicial y el seguimiento clínico

<i>Evaluación inicial</i>
Espirometría forzada
Prueba broncodilatadora
Radiografía posteroanterior y lateral de tórax
Si enfermedad moderada o grave:
– Gasometría arterial
– DLCO
– Volúmenes pulmonares estáticos
<i>Seguimiento del paciente clínicamente estable</i>
Espirometría forzada. Periodicidad anual. El FEV ₁ , medido posbroncodilatador, es el mejor parámetro para evaluar la progresión de la enfermedad.
Gasometría arterial, control periódico si es anormal en la evaluación inicial, o si se producen cambios clínicos o funcionales destacados.

TABLA IV
Recomendaciones para consultar al especialista en neumología

Tratamiento del tabaquismo en pacientes con fracasos previos
Presencia de <i>cor pulmonale</i>
Indicación de oxigenoterapia continua domiciliaria
Prescripción de rehabilitación
Pacientes con enfisema
Enfermedad en sujetos jóvenes o con sospecha de déficit de alfa-1-antitripsina
Presencia de bullas
Valoración de la incapacidad laboral
Valoración de posibles tratamientos quirúrgicos
Disnea desproporcionada en pacientes con enfermedad de grado moderado
Infecciones bronquiales recurrentes
Descenso acelerado del FEV ₁

cos no ha demostrado ser eficaz en dicho tratamiento⁶⁹. Tampoco existen evidencias científicas que aconsejen el uso de otras medidas como la acupuntura o la hipnosis⁷⁰.

– *Vacuna antigripal*. Se recomienda la administración anual de vacuna antigripal dado que condiciona una disminución de la morbilidad durante los períodos epidémicos⁷¹.

– *Vacuna antineumocócica*. Las evidencias disponibles actualmente no permiten recomendar el uso generalizado de la vacuna antineumocócica⁷². En casos seleccionados podría ser de interés su administración al reducir la posibilidad de bacteriemia.

– *Otras vacunas*. La evidencia científica que existe sobre el uso de inmunomoduladores o de vacunas microbianas polivalentes es muy limitada, por lo que no se recomienda su empleo⁷³.

Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores

La mayor parte de los pacientes con EPOC mejora con broncodilatadores, aunque dicha mejoría no siempre se correlaciona con cambios espirométricos significativos. Puede haber respuestas clínicamente relevantes en pacientes con prueba broncodilatadora negativa^{74,75}. Por este motivo es necesario valorar el alivio sintomático que el fármaco produce en el paciente, no sólo el grado de reversibilidad de la obstrucción. Esta valoración deberá hacerse de forma individualizada con una prueba terapéutica en la que se analicen los cambios en el FEV₁, en los síntomas y en la tolerancia al esfuerzo. El fármaco broncodilatador de primera línea deberá ser un anticolinérgico o un agonista β_2 , administrado por vía inhalatoria (tabla V, fig. 2). Estos fármacos, aunque constituyen el tratamiento más importante de la EPOC, no modifican la historia natural de la enfermedad⁶².

– *Anticolinérgicos*. El único anticolinérgico por vía inhalatoria comercializado en España es el bromuro de ipratropio. La dosis recomendada habitualmente es de 0,04 mg (dos inhalaciones de aerosol o una cápsula de polvo micronizado) cada 6 a 8 h. Esta dosis puede incrementarse si es preciso hasta 0,12 mg cada 6 h, sin ningún efecto secundario relevante. Ensayos clínicos recientes han demostrado buenos resultados con anticolinérgicos de acción prolongada (bromuro de tiotropio)⁷⁶, aunque en el momento de redactar esta Guía Clínica no son comercializados en España y todavía existe poca información que avale su eficacia en el tratamiento del paciente con EPOC estable.

– *Agonistas β_2* . Por su rapidez de acción (15-20 min), los agonistas β_2 de acción corta administrados por vía inhalatoria constituyen el tratamiento de elección en situaciones agudas, por lo que se recomienda su empleo a demanda en pacientes con EPOC estable cuando, de forma circunstancial, exista deterioro sintomático. Esta pauta tiene el riesgo potencial de favorecer el abuso por parte del paciente, por lo que es conveniente establecer un límite en el caso de que se requiera un número elevado de inhalaciones. Se recomienda el empleo de fár-

TABLA V
Tratamiento del paciente con EPOC estable

<i>Medidas generales</i>	
	Abandono del consumo de tabaco. Inclusión en programa de deshabitación si es preciso
	Vacuna antigripal anual
	Practicar ejercicio de forma regular
<i>EPOC leve y moderada</i>	
	Pacientes poco sintomáticos
	Agonista- β_2 de acción corta inhalado a demanda.
	Pacientes sintomáticos
1º.	Anticolinérgico inhalado o agonista- β_2 de acción prolongada inhalado, en pauta fija
2º.	Asociación de ambos
3º.	Añadir teofilina. Retirar si no se comprueba su efectividad
4º.	Considerar glucocorticoides inhalados
<i>EPOC grave</i>	
1º.	Si no existe mejoría sintomática con los broncodilatadores anteriores, añadir glucocorticoides inhalados
2º.	Ensayo terapéutico con glucocorticoides orales. Si existe mejoría, aumentar la dosis de glucocorticoides inhalados o continuar con dosis bajas de glucocorticoides orales.
3º.	Considerar la inclusión en programa de rehabilitación.
4º.	Evaluar la posible indicación de oxigenoterapia domiciliaria
5º.	Evaluar la severidad del enfisema pulmonar. Si es severo, considerar la posibilidad de cirugía de reducción de volumen pulmonar
6º.	En pacientes menores de 65 años, considerar la posible indicación de trasplante pulmonar

macos con mayor selectividad β_2 (salbutamol y terbutalina) por vía inhalatoria. En pacientes que requieren el uso regular de broncodilatadores, el empleo de preparados que asocian bromuro de ipratropio y salbutamol tiene mayor efecto que el de ambos de forma aislada⁷⁷.

En la actualidad también se dispone de agonistas β_2 de acción prolongada (salmeterol y formoterol), cuyo efecto tiene una duración de unas 12 h. En pacientes con EPOC la administración de salmeterol mejora la disnea y la calidad de vida, aunque no parece incrementar la intolerancia al esfuerzo ni reducir el número de exacerbaciones. A pesar de que la evidencia científica sobre este tipo de fármacos es limitada^{78,79}, estudios recientes indican una mayor eficacia de salmeterol respecto del bromuro de ipratropio cuando se usa en monoterapia⁸⁰, aunque su coste es superior. La vida media prolongada de los agonistas β_2 de acción prolongada puede mejorar el cumplimiento por parte del paciente, por lo que se considera indicado su empleo en pacientes con síntomas persistentes, ya sea en monoterapia o asociados a bromuro de ipratropio (fig. 2).

– *Metilxantinas*. El empleo de metilxantinas (teofilina y aminofilina) en el tratamiento de la EPOC es controvertido⁸¹⁻⁸³. Los principales argumentos en contra de su uso se basan en que son broncodilatadores débiles y que el riesgo de efectos secundarios es elevado. Las metilxantinas poseen efectos colaterales (mejoría de la disnea y de la tolerancia al esfuerzo, probable acción antiinflamatoria) que pueden dar lugar a respuestas clínicas favorables, aunque actualmente no se conoce la importancia real de estos efectos en el control clínico del paciente⁸⁴⁻⁸⁷. Por su toxicidad y menor eficacia que los agonistas β_2 de acción prolongada⁸⁸, las metilxanti-

nas deben incorporarse al tratamiento del paciente con EPOC sintomático como fármacos de segunda línea, tras los anticolinérgicos y los agonistas β_2 inhalados, siempre que con su introducción sea posible apreciar una mejoría clínica significativa sin la aparición de efectos secundarios destacables (tabla V, fig. 2). Se recomienda emplear dosis que proporcionen una concentración sanguínea entre 5 y 15 $\mu\text{g/ml}$. La dosis deberá ajustarse en función de la respuesta y de las concentraciones pico en sangre, cuya monitorización deberá hacerse al menos una vez cada 6 a 12 meses, siempre que se cambie el tipo de preparado o cuando existan factores que puedan afectar a su metabolismo⁸⁹.

Glucocorticoides

En la EPOC existen alteraciones histológicas de carácter inflamatorio, lo que sugiere la utilidad potencial del empleo de glucocorticoides. Actualmente, se dispone de datos de grandes series controladas en las que se ha evaluado la eficacia clínica de glucocorticoides inhalados en la EPOC⁹⁰⁻⁹⁴. Los resultados de estos estudios indican que los glucocorticoides inhalados pueden tener cierta utilidad en el tratamiento del paciente con EPOC grave, dado que disminuyen el número de exacerbaciones y mejoran los síntomas^{94,95}, aunque son poco eficaces en la prevención del deterioro funcional^{92,93,95}. La respuesta a los glucocorticoides inhalados no es uniforme, y no existe ningún criterio absoluto que permita distinguir a aquellos pacientes que presentarán una respuesta favorable. Según la información disponible se recomienda el empleo de glucocorticoides inhalados en:

1. Pacientes con respuesta favorable a una prueba terapéutica con glucocorticoides orales o inhalados.
2. Pacientes con prueba broncodilatadora significativa.
3. Pacientes con EPOC grave que presenten exacerbaciones frecuentes en las que se requiera tratamiento con glucocorticoides orales o antibióticos.

Las dosis de glucocorticoides inhalados recomendables no están bien establecidas en la EPOC. En los estudios a largo plazo en los que se han demostrado efectos beneficiosos se ha utilizado budesonida, a dosis de 400 $\mu\text{g}/12 \text{ h}$ ⁹³, o fluticasona, a dosis de 500 $\mu\text{g}/12 \text{ h}$ ^{94,95}.

Aunque se ha descrito una mejoría en el deterioro del FEV_1 con el uso de glucocorticoides sistémicos, la elevada incidencia de efectos secundarios y la ausencia de estudios controlados no hacen aconsejable su uso prolongado en el paciente con enfermedad estable⁹⁶.

Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina

Estudios no controlados han puesto de manifiesto que el uso de alfa-1-antitripsina purificada puede ser de interés en pacientes con fenotipo homocigoto PiZZ que cursan con enfisema pulmonar y títulos de alfa-1-antitripsina séricos bajos⁹⁷. Existen registros nacionales e internacionales dirigidos a evaluar la eficacia clínica del tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina⁹⁸. Del análisis de algunos de ellos se desprende que el tratamiento sustitutivo posee un efecto beneficioso leve^{99,100}.

Sin embargo, también se han descrito evoluciones muy desfavorables a pesar del tratamiento¹⁰¹. Las evidencias científicas que apoyan la utilidad de este tratamiento todavía son insuficientes y su coste económico es muy elevado, por lo que no puede recomendarse su empleo generalizado en todos los pacientes.

Otros tratamientos

Las evidencias disponibles en la actualidad indican que el empleo de estimulantes respiratorios es poco eficaz en el tratamiento del paciente con EPOC estable¹⁰², por lo que no se recomienda su uso. Se ha descrito que el empleo de agentes con acción mucolítica y antioxidante puede dar lugar a un ligero descenso del número de episodios de exacerbación^{103,104}. De todos modos, el grado de evidencia disponible actualmente es limitado, por lo que antes de recomendar su uso es necesario conocer los resultados de estudios controlados más amplios que confirmen su eficacia. No existen estudios controlados que avalen el empleo de cromoglicato sódico, nedrocomilo sódico, antileucotrienos u otros fármacos con acción antiinflamatoria en el tratamiento de la EPOC. Asimismo, en el momento de redactar esta Guía Clínica tampoco existe suficiente información para recomendar el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa IV.

Rehabilitación

Evitar el sedentarismo, favoreciendo la actividad y el ejercicio físico cotidiano, es beneficioso para el paciente con EPOC y debe recomendarse de forma generalizada. Los programas de rehabilitación controlados han demostrado, con evidencias firmes, que mejoran la disnea, y producen un aumento de la tolerancia al esfuerzo de los pacientes y una mejoría en la calidad de vida. Este tipo de tratamiento no parece modificar la supervivencia, aunque existen datos que apuntan a una disminución del número de reagudizaciones y de ingresos hospitalarios por insuficiencia respiratoria aguda. La SEPAR ha efectuado recomendaciones sobre rehabilitación respiratoria¹⁰⁵, y existen revisiones al respecto¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Indicaciones

La rehabilitación respiratoria debería ofrecerse a todos los pacientes que, a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo, sigan limitados por síntomas. Esta situación suele darse en pacientes con enfermedad moderada-grave, aunque el FEV_1 no es el criterio de selección. Incluso se ha aconsejado que se ofrezca antes de que presenten grados avanzados de disnea, pues los resultados podrían ser mejores¹⁰⁹. La edad avanzada no es un inconveniente para la rehabilitación, dado que la tolerancia y los resultados son buenos. Los programas de rehabilitación deberían constituir un paso previo a las alternativas quirúrgicas de tratamiento. Existe un consenso bastante extendido, aunque sin evidencias firmes, de aconsejar programas de rehabilitación antes y después de la cirugía de reducción de volumen pulmonar o del trasplante pulmonar. También pueden tener interés en

casos de cirugía de resección por carcinoma broncopulmonar, u otros tipos de cirugía de riesgo, aunque la duración posiblemente debería ser menor.

En nuestro medio son escasos los servicios neumológicos que disponen de este tipo de programas, por lo que la posibilidad de ofrecer programas de rehabilitación a los pacientes con EPOC es reducida.

Componentes de los programas

En los programas de rehabilitación se distinguen varios componentes:

1. Entrenamiento muscular (tabla VI):

– *Entrenamiento a resistencia.* El componente más validado es el entrenamiento muscular a resistencia que incluya ejercicio de extremidades inferiores^{108,110,111}. Puede tener interés añadir entrenamiento de extremidades superiores, aunque la evidencia es menor.

– *Entrenamiento a fuerza.* En la EPOC avanzada existe pérdida de la fuerza muscular de las extremidades que se correlaciona con los síntomas y la disminución de la capacidad de esfuerzo^{112,113}, y está motivada por la atrofia muscular que produce el desacondicionamiento físico¹¹⁴. Los programas de rehabilitación basados en el entrenamiento a fuerza de las extremidades parecen ser una opción válida en estos pacientes, con buenos resultados y tolerancia, aunque su uso está menos extendido que el de los programas más clásicos a resistencia¹¹⁵⁻¹¹⁷. Queda por demostrar que los programas de carácter mixto aporten ventajas clínicas mayores^{116,117}.

– *Entrenamiento de los músculos respiratorios.* No existen evidencias suficientes acerca de la eficacia de las técnicas de respiración diafragmática o con labios fruncidos para recomendarlas¹¹⁸. Algunos estudios indican que el tratamiento de los músculos inspiratorios puede ser útil si se realiza con cierta intensidad y se controla el patrón respiratorio¹¹⁹⁻¹²¹.

2. Otros componentes. Los programas de rehabilitación suelen incluir componentes de educación que pueden facilitar el cumplimiento del tratamiento. El estado nutricional puede influir en el pronóstico de la EPOC⁴⁰, aunque el impacto del tratamiento nutricional sobre la evolución de esta enfermedad no se conoce suficientemente¹²².

Mantenimiento de los efectos

Los efectos positivos de la rehabilitación se van perdiendo con el tiempo si el paciente no continúa ejercitándose. Los programas suelen iniciarse en el hospital en régimen ambulatorio, con una periodicidad de 3 a 4 sesiones por semana y una duración de 8 a 12 semanas. Estos programas suelen ser seguidos de programas domiciliarios de mantenimiento, de distinta complejidad y control, algunos sencillos y de bajo coste. Iniciativas domiciliarias desde el principio pero con control y soporte también han demostrado su utilidad^{123,124}. Asimismo es factible volver a repetir un programa controlado al cabo del tiempo si fuese preciso.

Cuidados domiciliarios

Los programas de soporte domiciliario, dependientes de servicios de neumología, pueden tratar eficazmente hasta un 73% de los episodios de exacerbación con una evaluación especializada y un soporte domiciliario de enfermería¹²⁵. En nuestro país dichos programas son escasos, y sus costes y rentabilidad no han sido convenientemente evaluados, por lo que sólo se dispone de datos de otros países¹²⁶. Una mayor coordinación entre las unidades de hospitalización y los servicios de atención primaria es totalmente necesaria, aunque la infraestructura de estos últimos para proporcionar asistencia domiciliaria es hoy claramente insuficiente.

Oxigenoterapia

En las fases avanzadas de la enfermedad, la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) ha demostrado ser beneficiosa al reducir la policitemia secundaria y mejorar tanto la hipertensión pulmonar como las condiciones neuropsicológicas de los pacientes. Estudios controlados ya clásicos^{127,128} demostraron, además, un aumento de la supervivencia de los pacientes cuando el oxígeno se aplicaba durante el mayor tiempo posible en estas situaciones. La SEPAR ha efectuado recomendaciones específicas de la OCD, actualizadas recientemente¹²⁹, en las cuales se describen detalladamente las fuentes de suministro y las pautas de administración.

TABLA VI
Entrenamiento muscular

Programa	Técnicas	Requisitos
Entrenamiento a resistencia de extremidades inferiores	Bicicleta ergométrica Tapiz rodante Andar Subir escaleras	A una intensidad suficiente de su capacidad máxima (evaluada por consumo de O ₂ , frecuencia cardíaca o síntomas) Duración: 30-45 min/día, tres veces por semana
Entrenamiento a resistencia de extremidades superiores	Movimientos sin soporte (levantamiento de pesos pequeños o barra) Movimientos con soporte (ergómetro de brazos)	Duración: 30 min/día, tres veces por semana
Entrenamiento a fuerza de extremidades	Ejercicio con pesas o aparatos gimnásticos	Cargas elevada (aproximadamente 80% máximo tolerado). Series de pocas repeticiones
Entrenamiento de músculos respiratorios	Umbral de presión (Threshold®) Resistencias (Pflex®) Hiperventilación isocápnica	Control del patrón respiratorio. Intensidad equivalente al 30% de la presión inspiratoria máxima Duración: 15 min, 2 sesiones/día

Todos los programas deben de ser precedidos de maniobras de calentamiento y estiramiento.

Indicaciones

En la EPOC está indicada la OCD cuando la PaO₂ es menor de 55 mmHg, o bien cuando oscila entre 55 y 60 mmHg y existen indicios de repercusión orgánica de la hipoxemia (*cor pulmonale* crónico, poliglobulia con hematócrito > 50%, trastornos del ritmo cardíaco o repercusión sobre las funciones intelectuales).

La indicación de OCD debe establecerse cuando el paciente se encuentre en situación clínica estable (transcurridos más de tres meses tras la última agudización), aunque de forma provisional también puede establecerse después de una fase de insuficiencia respiratoria aguda, confirmándola posteriormente. Se debe exigir que el paciente no fume o, en caso contrario, incluirlo previamente en un programa de ayuda de deshabitación. Aun en los casos de indicaciones bien establecidas, el problema del cumplimiento por parte del paciente es importante y mejora con programas de control específicos por unidades neumológicas.

En los pacientes que cumplan criterios de OCD y realicen una vida activa es aconsejable utilizar sistemas portátiles de oxígeno líquido que permitan el suministro durante el esfuerzo, a fin de facilitar el cumplimiento durante el mayor número de horas posible y permitir la deambulación.

Otras indicaciones

– *Oxigenoterapia durante el esfuerzo.* No existen datos suficientes que indiquen que el aporte de oxígeno sólo durante los esfuerzos en pacientes con PaO₂ superior a 60 mmHg mejore la supervivencia o la calidad de vida, por lo que no se recomienda su empleo.

– *Oxigenoterapia nocturna.* La administración de oxígeno sólo durante la noche en pacientes con PaO₂ diurna superior a 60 mmHg, pero que presentan importantes desaturaciones nocturnas, no repercute significativamente sobre la supervivencia^{50,130}, por lo que no se recomienda su empleo.

Consideraciones especiales: viajes en avión

La PaO₂ empeora durante los viajes en avión por la menor presión de las cabinas. La repercusión clínica de este fenómeno no se conoce. Sin embargo, en los pacientes en programa de OCD, especialmente durante los viajes de larga duración, es conveniente proporcionar oxígeno durante el trayecto¹³¹. A tal efecto es preciso comunicar con antelación dicha necesidad a la compañía aérea para preverlo. La situación de EPOC inestable y la presencia de quistes o bullas contraindican el viaje en avión, pues estas condiciones empeoran con los cambios de presión.

Tratamientos quirúrgicos

Algunos pacientes con EPOC pueden beneficiarse de procedimientos quirúrgicos con los que es posible mejorar la función pulmonar y la calidad de vida. Estos procedimientos incluyen el trasplante pulmonar, la cirugía de reducción de volumen pulmonar y la bullecto-

mía. Dada la elevada morbimortalidad asociada a los mismos, su indicación se establecerá en pacientes con enfermedad grave, que no hayan demostrado mejoría con el tratamiento convencional, pero que posean potencial de rehabilitación tras el procedimiento.

Trasplante pulmonar

La EPOC es la indicación más frecuente de trasplante pulmonar (35% de los trasplantes realizados) y la que presenta mejores índices de supervivencia tras el trasplante¹³². El trasplante puede ser unipulmonar o bipulmonar. La supervivencia media al año del trasplante es del 79%, y a los 3 años del 62%¹³³. Existe controversia sobre si en la EPOC el trasplante pulmonar aumenta significativamente la supervivencia¹³⁴, aunque sí está demostrada una mejoría significativa en la función pulmonar, el intercambio de gases, la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida, especialmente tras el trasplante bipulmonar¹³⁵⁻¹³⁷.

Las indicaciones y contraindicaciones generales para el trasplante pulmonar se han revisado recientemente^{138,139}. Se considerará la posible indicación de trasplante pulmonar en la EPOC en las siguientes condiciones¹³⁹:

1. Edad inferior a 65 años.
2. Enfermedad muy avanzada que progresa a pesar de un tratamiento óptimo:
 - FEV₁ < 25% del valor de referencia (ausencia de reversibilidad).
 - Insuficiencia respiratoria crónica que requiera oxigenoterapia domiciliaria.
 - Hipercapnia (PaCO₂ > 55 mmHg).
 - Hipertensión pulmonar con evolución al *cor pulmonale*.
3. Ausencia de enfermedad concomitante grave.
4. Potencial de rehabilitación.

Cirugía de reducción de volumen pulmonar

La cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) es un procedimiento quirúrgico dirigido a la mejoría sintomática en la EPOC mediante la resección de las áreas con mayor grado de destrucción parenquimatosa en pacientes con enfisema grave de distribución heterogénea. Este procedimiento se ha descrito recientemente¹⁴⁰, por lo que debe considerarse una técnica en fase de desarrollo, cuyo impacto real sobre la supervivencia todavía se desconoce, así como sus indicaciones y contraindicaciones específicas¹⁴¹. En el momento de redactar esta Guía Clínica está en curso en Estados Unidos un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado dirigido a comparar la efectividad de la CRVP con la del tratamiento convencional¹⁴². En pacientes seleccionados, la CRVP mejora la obstrucción al flujo aéreo, disminuye el atrapamiento aéreo, incrementa la fuerza generada por el diafragma, aumenta la tolerancia al esfuerzo y mejora la calidad de vida^{42,143,144}. El beneficio máximo se observa en el primer año tras la cirugía; posteriormente, la mejoría lograda disminuye de forma progresiva¹⁴⁵. Los mejo-

TABLA VII
Indicaciones para la cirugía de reducción de volumen pulmonar

<p><i>Indicaciones</i></p> <p>Edad inferior a 70-75 años</p> <p>Disnea invalidante (grados 3-4 escala MRC)</p> <p>Enfisema severo con áreas "diana" susceptibles de ser reseca­das (documentado por TC de alta resolución y gammagrafía de perfusión pulmonar)</p> <p>FEV₁ post-broncodilatador 20-40% ref.</p> <p>Dlco 25-30% ref.</p> <p>Severa hiperinsuflación pulmonar y atrapamiento aéreo (TLC > 120% ref.; RV > 200% ref.)</p> <p>Capacidad para llevar a cabo un programa de rehabilitación</p> <p><i>Contraindicaciones</i></p> <p>Tabaquismo activo</p> <p>Dlco < 25% ref.</p> <p>PaCO₂ > 55 mmHg</p> <p>Hipertensión pulmonar severa (presión arteria pulmonar media > 35 mmHg)</p> <p>Destrucción muy extensa del parénquima pulmonar con ausencia de áreas preservadas</p>

TABLA VIII
Medidas perioperatorias en los pacientes con EPOC

<p><i>Preoperatorio</i></p> <p>Abandono del hábito tabáquico durante 8 semanas</p> <p>Optimización del tratamiento broncodilatador. Tanda corta de glucocorticoides si es preciso</p> <p>Tratamiento antibiótico si existe infección bronquial</p> <p>En cirugía torácica o de hemiabdomen superior, adiestrar en maniobras de expansión pulmonar y de expulsión de secreciones</p> <p><i>Intraoperatorio</i></p> <p>Intentar limitar la duración de la cirugía a menos de 3 h</p> <p>Efectuar una intervención menos invasiva, si es posible, en pacientes con EPOC grave</p> <p>Emplear anestesia locorregional o epidural, si es posible, en pacientes con EPOC grave</p> <p>Evitar el uso de pancuronio</p> <p><i>Postoperatorio</i></p> <p>Control en UCI de los pacientes de mayor riesgo</p> <p>Mantener tratamiento broncodilatador</p> <p>Control adecuado del dolor</p> <p>Maniobras de expansión pulmonar, espirómetro incentivo</p> <p>Evitar fármacos depresores del sistema nervioso central</p>
--

res resultados se han obtenido en pacientes con enfisema grave de distribución heterogéna, que afecta preferentemente a los lóbulos superiores y que cuenta con áreas de parénquima relativamente preservado¹⁴⁶. En la tabla VII se resumen los criterios más comúnmente aceptados para considerar la indicación de CRVP¹⁴⁷. El riesgo de morbimortalidad tras la cirugía es muy elevado, por lo que es aconsejable que este procedimiento sea realizado por equipos experimentados, en centros con capacidad para afrontar las múltiples complicaciones que aparecen en el postoperatorio^{141,143}.

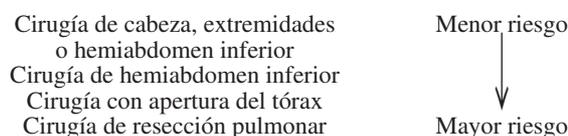
Bullectomía

Algunos pacientes con grandes bullas enfisematosas pueden beneficiarse de su resección quirúrgica. La bullectomía puede considerarse en pacientes con bullas que ocupen más de un tercio del hemitórax, con evi-

dencia radiológica de áreas de parénquima pulmonar comprimido y con función pulmonar relativamente conservada¹⁴⁸. En los pacientes con grandes bullas en pulmones con enfisema generalizado, su resección quirúrgica puede comportar graves complicaciones, por lo que es aconsejable considerar otras opciones terapéuticas (trasplante pulmonar).

Cirugía en los pacientes con EPOC

La EPOC es un factor de riesgo de presentar complicaciones respiratorias tras la cirugía. El riesgo aumenta con la gravedad de la enfermedad y guarda relación con la localización de la intervención. El riesgo de complicaciones puede estratificarse según la localización de la cirugía:



Evaluación preoperatoria

Antes de cualquier cirugía electiva deben realizarse: a) radiografía de tórax; b) espirometría forzada con prueba broncodilatadora, y c) gasometría arterial si el FEV₁ < 45% del valor de referencia. No existe un límite funcional definido para contraindicar la cirugía en una localización de bajo riesgo, aunque será necesario extremar los cuidados perioperatorios en los pacientes con obstrucción al flujo aéreo grave y/o insuficiencia respiratoria. Si la localización de la cirugía es de riesgo elevado (tórax o hemiabdomen superior), deberá reconsiderarse su indicación si existe deterioro funcional grave, dado el mayor riesgo de mortalidad. Si ello no es posible, es aconsejable considerar la posibilidad de un abordaje quirúrgico menos invasivo (p. ej., cirugía laparoscópica) y que se efectúe una preparación adecuada a cargo de un neumólogo¹⁴⁹.

Cuidados perioperatorios

En la tabla VIII se resumen las medidas perioperatorias que pueden contribuir a reducir el riesgo quirúrgico en la EPOC. En los pacientes con importante alteración funcional (FEV₁ < 35% del valor de referencia; PaO₂ < 60 mmHg, o PaCO₂ > 45 mmHg), se empleará anestesia locorregional o epidural siempre que sea posible. Tras la intervención estará indicado el control en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de aquellos pacientes con alteración funcional más grave, especialmente si la localización de la intervención es de riesgo elevado.

Cirugía de resección pulmonar

En pacientes con neoplasia pulmonar la asociación con EPOC es frecuente. La probabilidad de presentar complicaciones postoperatorias guarda relación con el estado funcional del paciente y la cantidad de parénquima pulmonar funcionante reseca­do¹⁴⁹. Por ello, la eva-

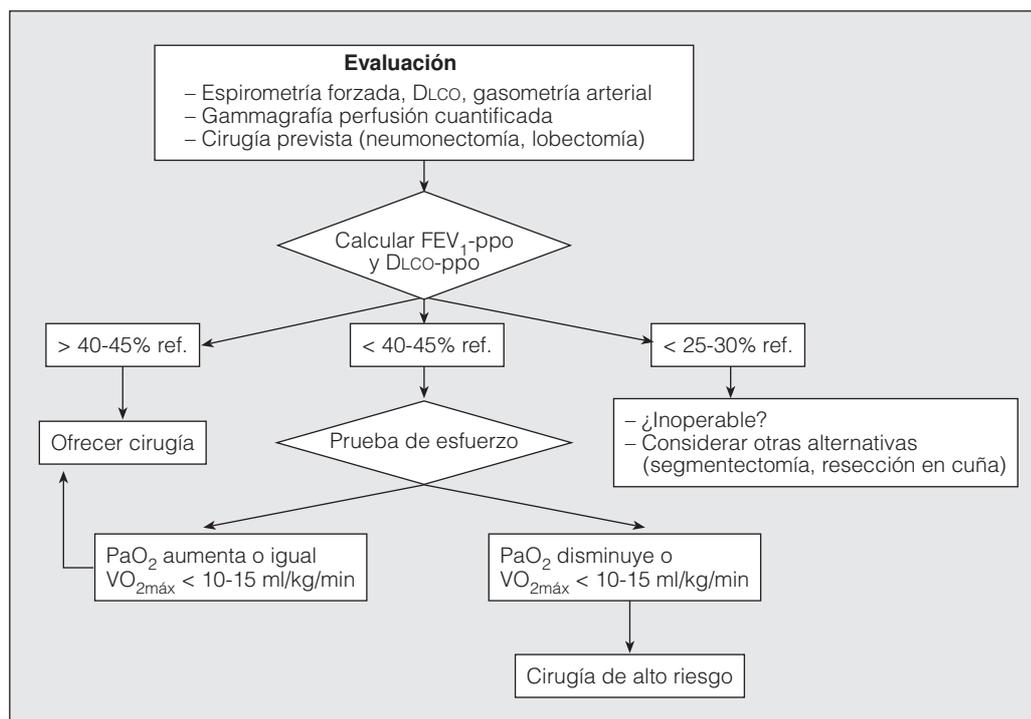


Fig. 3. Algoritmo para la evaluación de los pacientes con EPOC candidatos a cirugía de resección pulmonar. -ppo: previsto postoperatorio; VO_{2máx}: consumo máximo de oxígeno; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; % ref.: porcentaje del valor de referencia.

luación preoperatoria de los pacientes con EPOC candidatos a cirugía de resección pulmonar debe incluir un examen funcional respiratorio (espirometría forzada, DLCO y gasometría arterial) y una gammagrafía pulmonar de perfusión cuantificada (fig. 3)¹⁵⁰. A partir de los resultados de estos exámenes es posible estimar la función pulmonar prevista postoperatoria (-ppo) tanto para la neumonectomía¹⁴⁹ como para la lobectomía¹⁵¹. Los parámetros derivados con mayor poder predictivo de complicaciones postoperatorias son el FEV₁-ppo y la DLCO-ppo, expresados como porcentajes del valor de referencia^{149,152}. En los pacientes con función pulmonar muy comprometida (FEV₁-ppo y/o DLCO-ppo < 25-30% del valor de referencia), la posibilidad de presentar complicaciones postoperatorias potencialmente mortales es muy elevada, por lo que se considerará su posible inoperabilidad (fig. 3). En estos casos es posible ofrecer resecciones menores (segmentectomía o resección en cuña) que, a pesar de un mayor riesgo de recidiva oncológica, ofrecen un menor índice de complicaciones¹⁵³, o bien el abordaje mediante cirugía videoasistida¹⁵⁴. En los pacientes con valores de FEV₁-ppo y DLCO-ppo intermedios es de interés la realización de una prueba de esfuerzo incremental, con mediciones gasométricas en reposo y durante el esfuerzo máximo (fig. 3)^{149,152}. Los pacientes con baja tolerancia al esfuerzo (VO_{2máx} < 10-15 ml/kg/min)¹⁵⁵, o en aquellos en los que la PaO₂ disminuye con el esfuerzo^{151,152}, la incidencia de complicaciones potencialmente mortales es mayor, por lo que la resección pulmonar entraña un alto riesgo.

En los pacientes con EPOC candidatos a resección pulmonar se extremarán los cuidados perioperatorios señalados en la tabla VIII. En aquellos de mayor riesgo

(fig. 3), se considerará la posibilidad de realizar una resección menor y se efectuará el control postoperatorio en la UCI, procediéndose a la extubación cuando la situación clínica sea estable, siguiendo el protocolo habitual de retirada de la ventilación mecánica en los pacientes con EPOC.

Tratamiento de las exacerbaciones

Definición de exacerbación

Se considera exacerbación de la EPOC la aparición de un deterioro en la situación clínica del paciente, que curse con aumento de la expectoración, esputo purulento, aumento de la disnea, o cualquier combinación de estos tres síntomas.

En ausencia de datos previos sobre la función pulmonar, se acepta un diagnóstico de exacerbación de la EPOC cuando el paciente refiera clínica de disnea habitual, encontrándose en situación de estabilidad clínica. Este diagnóstico debe reconsiderarse transcurrido un mínimo de 8 semanas, cuando el paciente haya estabilizado la enfermedad y se determine su función pulmonar basal.

Etiología

Entre un 50 y un 75% de las exacerbaciones de la EPOC son de causa infecciosa. En algo más de la mitad de éstas el agente etiológico es bacteriano, principalmente *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Moraxella catarrhalis*. El resto de agudizaciones infecciosas es causado por virus, *Chlamydia pneumoniae* o, excepcionalmente, por otros microorganismos¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. En

el paciente con EPOC grave con una exacerbación que requiere ventilación asistida, la infección puede ser causada por un bacilo gramnegativo¹⁵⁶. En el 25 al 50% de los episodios de exacerbación no se demuestra una etiología infecciosa. En estos casos el agente causal está mal definido, pero puede guardar relación con la exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapores o humos^{159,160}.

Tratamiento extrahospitalario

El paciente con EPOC leve-moderada será tratado ambulatoriamente como primera opción, considerándose el tratamiento hospitalario cuando se valoren otros diagnósticos o la evolución no sea favorable^{161,162}. En todos los episodios de exacerbación deberá realizarse un seguimiento a las 48-72 h de la primera consulta para: a) modificar la conducta terapéutica si la evolución no es adecuada (introducción de antibióticos y/o glucocorticoides en el tratamiento, o remisión de paciente al hospital), y b) decidir el tratamiento de base cuando la evolución haya sido correcta (tabla IX).

Tratamiento broncodilatador

Deberá optimizarse el tratamiento por vía inhalatoria. Para ello es aconsejable el empleo de broncodilatadores de acción rápida a dosis elevadas. Dependiendo del tratamiento habitual del paciente, se incrementará la dosis de bromuro de ipratropio (hasta 0,12 mg cada 4-6 h), o bien se introducirá un agonista- β_2 de acción corta (0,4-

0,6 mg de salbutamol o 0,5-1,0 mg de terbutalina, cada 4-6 h), de manera que se consiga un máximo efecto broncodilatador¹⁶³. En el caso de que estos fármacos ya sean utilizados por separado y a dosis elevadas, se optará por la combinación de ambos, ya que su efecto broncodilatador es aditivo¹⁶⁴. Los agonistas- β_2 se usarán con cautela en los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Durante la exacerbación el paciente no interrumpirá los otros fármacos que utilice habitualmente.

Tratamiento antibiótico

La utilización de antibióticos será recomendable sólo en las agudizaciones que se presenten con dos o más criterios de exacerbación: aumento de la expectoración, purulencia del esputo y/o aumento de la disnea. Sólo en las exacerbaciones de estas características tiene utilidad demostrada la terapia antibiótica¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Para la elección del antibiótico se considerarán los patrones de resistencia bacteriana de la región. En nuestro país la existencia de cepas resistentes hace aconsejable la utilización de amoxicilina con ácido clavulánico o de cefalosporinas de segunda generación¹⁵⁸. En la EPOC grave la elección del antibiótico debe realizarse considerando que es posible que la agudización esté causada por bacilos gramnegativos. Los nuevos macrólidos y las quinolonas también son apropiados, aunque su coste superior hace recomendable su uso sólo en casos seleccionados.

Glucocorticoides

En la EPOC leve-moderada no es necesaria la utilización de corticoides para tratar las exacerbaciones, aunque no se interrumpirá este tratamiento si el paciente recibía glucocorticoides inhalados en su tratamiento de base. Sin embargo, cuando la exacerbación se acompañe de broncospasmo, o cuando en una visita de seguimiento no se haya detectado una evolución favorable, es aconsejable asociar glucocorticoides orales al tratamiento.

Tratamiento hospitalario

Los episodios de exacerbación en los pacientes con EPOC grave es aconsejable que sean tratados en un hospital (tablas IX y X). En ausencia de datos funcionales previos, se utilizará el grado de disnea cuando el paciente se encuentre clínicamente estable como criterio aproximativo de gravedad. Si existiera disnea de grado 2 o superior (tabla I), el paciente debe tratarse inicialmente como EPOC grave¹³⁰.

Tratamiento farmacológico

– *Broncodilatadores*. En estos casos es preciso administrar dosis elevadas de broncodilatador, por lo que será necesario recurrir a soluciones del preparado adecuadas para ser administradas con un nebulizador. Siempre se intentará alcanzar la dosis máxima óptima, con asociación de fármacos (2,5-10 mg de agonista- β_2 + 0,5-1,0 mg de bromuro de ipratropio cada 4-6 h). En las exacerbaciones de pacientes con EPOC grave que no

TABLA IX
Tratamiento de las exacerbaciones

<p><i>EPOC leve-moderada</i></p> <p>Mantener el tratamiento habitual</p> <p>Optimizar el tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria:</p> <ul style="list-style-type: none">– Incrementar dosis anticolinérgico/introducir agonista-β_2 de acción corta– Combinar anticolinérgico + agonista-β_2 de acción corta a dosis altas <p>Antibioticoterapia, si dos o más criterios de exacerbación están presentes</p> <p>Considerar la administración de glucocorticoides si el cuadro cursa con broncoespasmo</p> <p>Valorar la evolución a las 48-72 horas</p> <p><i>EPOC grave o EPOC leve-moderada sin mejoría en 48-72 h</i></p> <p>Mantener el tratamiento habitual</p> <p>Optimizar el tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria:</p> <ul style="list-style-type: none">– Combinar anticolinérgico y agonista-β_2 de acción corta a dosis altas– Considerar el empleo de nebulizador <p>Antibioticoterapia</p> <p>Glucocorticoides por vía sistémica</p> <p>Considerar la administración de metilxantinas</p> <p>Oxigenoterapia, cuando el paciente presente insuficiencia respiratoria</p> <p>Diuréticos, si el paciente presenta insuficiencia cardíaca derecha</p> <p>Valorar el ingreso hospitalario cuando no se obtenga mejoría en las 12 h. inmediatas</p> <p>Considerar la ventilación mecánica, cuando la exacerbación curse con:</p> <ul style="list-style-type: none">– Deterioro gasométrico persistente– Disminución del nivel de conciencia o confusión

TABLA X
Criterios de asistencia hospitalaria en las exacerbaciones

1. EPOC grave
2. Cualquier grado de EPOC con:
 - Insuficiencia respiratoria
 - Taquipnea (> 25 respiraciones por minuto)
 - Uso de músculos accesorios
 - Cor pulmonale descompensado
 - 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 agudización
 - Necesidad de descartar otras enfermedades
 - Neumonía
 - Neumotórax
 - Insuficiencia cardíaca izquierda
 - Tromboembolismo pulmonar
 - Neoplasia broncopulmonar
 - Estenosis de la vía aérea superior

respondan al tratamiento broncodilatador inicial, puede ser de interés la administración adicional de aminofilina intravenosa, con una dosis inicial de 2,5 a 5,0 mg/kg, administrada en 30 min, seguida de una perfusión continua de 0,2 a 0,5 mg/kg/h. La dosis inicial no será administrada cuando el paciente utilice teofilinas en su tratamiento habitual. La utilización de aminofilina requiere la determinación de teofilinemia para asegurar la concentración terapéutica del fármaco.

- *Antibióticos.* Los episodios de exacerbación en pacientes con EPOC grave serán tratados preferiblemente con la combinación amoxicilina más ácido clavulánico o con cefalosporinas de segunda generación. No obstante, el patrón de colonización bacteriana puede variar en función de la gravedad de la enfermedad, dado que en el paciente que requiere ventilación mecánica la agudización en una proporción significativa de casos está causada por bacilos gramnegativos¹⁵⁶. Por consiguiente, en pacientes con EPOC grave con múltiples ingresos hospitalarios, o en aquellos que requieran ventilación mecánica, debería considerarse el empleo de antibióticos de espectro más amplio.

- *Glucocorticoides.* En las exacerbaciones de la EPOC que requieran ingreso hospitalario será aconsejable administrar glucocorticoides desde el inicio, a una dosis de 0,4-0,6 mg/kg de metilprednisolona cada 6 h por vía sistémica, u otro glucocorticoide equivalente¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Este tratamiento se mantendrá durante 3 o 4 días y se reducirá posteriormente de forma progresiva.

- *Otros tratamientos.* En los pacientes con signos de insuficiencia cardíaca derecha puede plantearse el tratamiento con diuréticos.

Dentro del estudio del paciente con una exacerbación de la EPOC en la unidad de urgencias hospitalaria será aconsejable la realización de un hemograma, un ECG y una radiografía de tórax, así como la determinación plasmática de urea, creatinina, iones y glucemia. Asimismo, es aconsejable la recogida de una muestra de esputo para cultivo antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

Criterios de hospitalización

Serán ingresados en el hospital aquellos pacientes tratados en una unidad de urgencias que no presenten mejoría en las primeras 12 h, con persistencia del deterioro gasométrico y de clínica de disnea intensa.

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. Si esto no es posible, puede plantearse el alta siempre que haya estabilidad clínica y gasométrica, y que el paciente sea capaz de controlar su enfermedad en el domicilio, aunque persistan la hipoxemia y/o la hipercapnia. El tratamiento con glucocorticoides sistémicos se reducirá progresivamente hasta suprimirlo tras el alta. Siempre será recomendable una visita médica a las 2 semanas siguientes al alta, ya que en este período una cuarta parte de los pacientes puede presentar un empeoramiento^{161,171}.

En caso de que el paciente requiera oxigenoterapia domiciliaria al alta, la gasometría arterial deberá ser revisada cuando haya conseguido la situación de estabilidad, no antes de tres meses después del alta, para determinar si es candidato a oxigenoterapia domiciliaria continua. La presencia de hipercapnia en el momento del alta hospitalaria también requerirá un control estrecho, ya que ésta es una situación con elevado riesgo de mortalidad en los meses inmediatos^{172,173}.

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria

La insuficiencia respiratoria se define de acuerdo con la gasometría arterial como el valor de PaO₂ inferior a 60 mmHg y/o el de PaCO₂ igual o superior a 50 mmHg, respirando el aire del ambiente (a nivel del mar). Los mecanismos de estos trastornos gasométricos en la EPOC son complejos y se producen, fundamentalmente, por el empeoramiento de las relaciones ventilación-perfusión pulmonar¹⁷⁴. El valor del pH arterial no define la insuficiencia respiratoria, pero contribuye a tipificarla y es de gran valor clínico, ya que en pacientes con exacerbación de la EPOC: *a)* ayuda a distinguir la insuficiencia respiratoria crónica de la aguda, en la que se requieren medidas terapéuticas adicionales, y *b)* aporta datos sobre los que basar las decisiones terapéuticas. Merece destacarse que la hipercapnia *per se* no constituye un problema clínico relevante en la situación aguda, mientras que la hipoxemia y la acidosis, sí.

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) en las exacerbaciones de la EPOC se centra en dos aspectos fundamentales: *a)* mejorar la oxigenación arterial (y, presumiblemente, tisular), y *b)* evitar la acidosis arterial (y, presumiblemente, celular).

Medidas que mejoran la oxigenación arterial

La oxigenación arterial sólo puede mejorarse si aumenta la concentración inspiratoria de oxígeno (F_IO₂) y/o la ventilación alveolar.

Administración de oxígeno (oxigenoterapia). El objetivo terapéutico de la oxigenoterapia en las agudizaciones de la EPOC es “ganar tiempo”, es decir mantener una adecuada oxigenación tisular mientras el resto de medidas farmacológicas trata las causas y/o los síntomas de la enfermedad. Para ello, se aconseja utilizar la mínima $F_{I}O_2$ necesaria para conseguir un valor de PaO_2 superior a 60 mmHg (o $SaO_2 > 90\%$) sin que se produzca una disminución importante ($< 7,30$) del valor del pH arterial. En algunos casos de EPOC grave puede considerarse como objetivo de la oxigenoterapia una PaO_2 superior a 55 mmHg. En la práctica clínica suele ser suficiente una $F_{I}O_2$ entre el 24 y el 28% (o 2-4 l/min, si se utilizan “gafas” nasales). Existen dos formas tradicionales para la administración de oxígeno: las denominadas “gafas” nasales y las mascarillas tipo venturi. Con ambas suele conseguirse el aumento de la PaO_2 hasta las cifras indicadas anteriormente¹⁷⁵. El control de la $F_{I}O_2$ con las “gafas” nasales es poco preciso, lo que puede contribuir a la depresión de los centros respiratorios. No obstante, este fenómeno se ha descrito sólo si se utiliza O_2 al 100%^{176,177}, y no existe evidencia de que suceda así con las $F_{I}O_2$ bajas utilizadas en la práctica clínica habitual¹⁷⁵. Las “gafas” nasales son más cómodas que las mascarillas, lo que facilita el cumplimiento de la oxigenoterapia. Sin embargo, estudios recientes indican que en la práctica la oxigenación arterial se mantiene mejor a lo largo del tiempo con mascarillas tipo venturi que con “gafas” nasales¹⁷⁵. Por tanto, se recomienda el empleo de mascarillas tipo venturi en el tratamiento de la IRA en la EPOC.

La administración de oxígeno deberá controlarse estrechamente para comprobar que se logra el valor de PaO_2 indicado y no se produce un incremento indeseable de $PaCO_2$ o acidosis respiratoria. Por ello se recomienda realizar una gasometría arterial de comprobación a los 30-60 min de iniciar la oxigenoterapia y tras cada cambio de $F_{I}O_2$. La oxigenoterapia se iniciará con una $F_{I}O_2$ del 24%, que se incrementará progresivamente en caso de ser preciso. Si la $F_{I}O_2$ necesaria es superior al 40%, la $PaCO_2$ aumenta más de 10 mmHg, el pH es inferior a 7,25 o existe deterioro del estado de conciencia que comprometa el tratamiento, estará indicado el ingreso del paciente en una unidad de cuidados intensivos.

Medidas que evitan (o mejoran) la acidosis arterial

La acidosis arterial en la IRA se debe a la incapacidad del aparato respiratorio para eliminar el CO_2 producido por el metabolismo celular. Por tanto, cualquier medida capaz de aumentar la ventilación alveolar, y con ello la eliminación de CO_2 , contribuirá a evitar la acidosis y normalizar el equilibrio ácido-base. El aumento de ventilación alveolar puede suponer, además, la mejoría de la oxigenación arterial (sin necesidad de aumentar la $F_{I}O_2$). Con el objeto de aumentar la ventilación alveolar pueden utilizarse:

– *Estimulantes ventilatorios farmacológicos.* Tradicionalmente, los países anglosajones (fundamentalmente el Reino Unido) han recomendado el empleo de estimulantes ventilatorios (doxapram, almitrina) en la IRA.

Sin embargo, no existe evidencia firme que permita sustentar dicha recomendación.

– *Ventilación mecánica invasiva (VMI).* La VMI requiere intubación orotraqueal, por lo que no está exenta de riesgos y complicaciones. El desarrollo actual de nuevas y mejores alternativas farmacológicas y, sobre todo, la posibilidad de emplear soporte ventilatorio no invasivo han reducido notablemente el empleo de VMI en estos enfermos. Sin embargo, la VMI todavía constituye una opción terapéutica válida en el tratamiento de pacientes con IRA grave que no responden a otras medidas.

– *Soporte ventilatorio no invasivo (SVNI).* El SVNI constituye una alternativa terapéutica relativamente nueva en el tratamiento de la IRA, desarrollada a partir de la tecnología empleada en el tratamiento del síndrome de apneas del sueño (CPAP o *continuous positive airway pressure*). El SVNI consiste en el empleo de una mascarilla (nasal o facial), que sustituye al tubo endotraqueal, y un generador de presión, que contribuye a mantener y mejorar la eficacia de la ventilación alveolar en pacientes con insuficiencia respiratoria. La posibilidad de ajustar de forma independiente la presión inspiratoria y espiratoria (BIPAP) facilita su tolerancia y, posiblemente, mejore su eficacia con respecto a la CPAP. En los últimos años se han publicado muchos estudios sobre el empleo de SVNI en las exacerbaciones de la EPOC. Sin embargo, sólo cuatro de ellos¹⁷⁸⁻¹⁸¹ cumplen los requisitos necesarios (prospectivos, aleatorizados y controlados) para generar evidencia firme. A partir de esta evidencia, se pueden efectuar las siguientes recomendaciones sobre el empleo de SVNI en pacientes con EPOC e IRA:

1. *En UCI,* el SVNI permite evitar un porcentaje significativo de intubaciones orotraqueales en pacientes graves^{179,180}. Sin embargo, es importante resaltar, en primer lugar, que esta recomendación no se refiere a todos los pacientes, sino sólo a los graves, es decir aquellos cuyo pH no haya mejorado ($> 7,30$) después de haber efectuado el resto de medidas terapéuticas comentadas anteriormente. En segundo lugar, esta recomendación hace referencia a un contexto de UCI. La eficacia del SVNI está directamente relacionada con la experiencia del personal que lo emplea, la atención directa al paciente y la capacidad de monitorizar su efecto. Por tanto, no se aconseja el empleo de SVNI si no se cumplen estas dos condiciones de aplicación. Por otra parte, el SVNI facilita el proceso de retirada de la ventilación mecánica (“destete” o *weaning*) en aquellos enfermos que hubiesen requerido VMI¹⁸².

2. *En planta de hospitalización convencional.* La evidencia disponible en nuestro medio indica que el SVNI no es superior al tratamiento farmacológico habitual cuando se emplea de forma sistemática en todos los pacientes hospitalizados por IRA y EPOC¹⁸¹. Sin embargo, los resultados de un estudio multicéntrico reciente realizado en el Reino Unido indican que, en aquellos pacientes que no han respondido al tratamiento inicial, el SVNI puede reducir la necesidad de ventilación mecánica invasiva, así como la mortalidad durante el ingreso¹⁸³. De acuerdo con esto, se considera que en pacientes concretos (obesos e hipercápicos) que, por

razones clínicas (edad o comorbilidad) u operativas (no disponibilidad de camas), no puedan ser atendidos en una UCI y no hayan respondido al tratamiento inicial, el SVNI aplicado en planta de hospitalización puede ser de utilidad clínica. Sería deseable disponer en nuestro medio de estudios prospectivos y controlados que evalúen el empleo de SVNI en planta de hospitalización para poder realizar una recomendación sobre su empleo.

3. *En domicilio.* En la actualidad no existe evidencia firme que permita considerar el empleo de SVNI en el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC en el domicilio del paciente.

Agradecimientos

Los miembros del grupo de trabajo que ha redactado esta Guía Clínica agradecen la revisión del manuscrito y los valiosos comentarios realizados por B. Celli, M.G. Cosío, J. Morena, R. Rodríguez-Roisin, L. Sánchez-Agudo y V. Sobradillo.

BIBLIOGRAFÍA

- Montemayor T, Alfajeme I, Escudero C, Morera J, Sánchez Agudo L. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Barcelona: Doyma, 1992.
- Montemayor T, Alfajeme I, Escudero C, Morera J, Sánchez Agudo L. Normativa sobre diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 1996; 32: 285-301.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8: 1398-1420.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: S77-S121.
- Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema: report of National Heart and Blood Institute, division of Lung Diseases, workshop. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 182-185.
- American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1202-1218.
- British Thoracic Society. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997; 52: S1-S28.
- Celli BR. Monitoring the progression of chronic obstructive pulmonary disease: time for a new staging system. Eur Respir Rev 1999; 9: 165-168.
- Celli B, Cote C, Marín M, Montes de Oca M, Casanova C, Méndez R. The SCORE: a new COPD staging system combining 6MWD, MRC dyspnea, FEV₁ and PaO₂ as predictor of health care resources utilization (HCUR). Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: A749.
- Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. Arch Bronconeumol 1999; 35: 159-166.
- Masa JF, Miravittles M, Villasante C, Jiménez CA, Viejo JL, Fernández-Fau L et al. Underdiagnosis and geographical differences in COPD prevalence in Spain. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: A921.
- Biglino L, Girón B, Fernández R. Encuesta nacional de salud 1995. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
- Sobradillo V. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Enfoque actual. En: EPOC perspectivas actuales. Madrid: Grupo Aula Médica, 1995; 3-17.
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Informe del Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. SEPAR, 1995.
- Alonso P. Proyecto coste por proceso. Hospitales Insalud. Madrid: 1995.
- Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. 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.
- Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 1968; 278: 1355-1360.
- Cosio MG, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. N Engl J Med 1978; 298: 1277-1281.
- Filkenstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1666-1672.
- O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8⁺ T lymphocytes with FEV₁. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 852-857.
- Saetta M, Di-Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE et al. CD8⁺ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 822-826.
- Peinado VI, Barberà JA, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1605-1611.
- Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tscopoulos A, Barkans J, Bentley AM. Predominant TH2-like broncho-alveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. N Engl J Med 1992; 326: 298-304.
- Humbert M, Durham SR, Ying S, Kimmit P, Barkans J, Assoufi B. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from atopic and non atopic asthma. Evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathological entity. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1497-1504.
- Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 530-534.
- Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 893-898.
- Lang MR, Fiaux GW, Gilooly M, Stewart JA, Hulmes DJS, Lamb D. Collagen content of alveolar wall tissue in emphysematous and non-emphysematous lungs. Thorax 1994; 49: 319-326.
- Timens W, Coers W, Van Straten JFM, Postma DS. Extracellular matrix and inflammation: a role of fibroblast-mediated tissue repair in the pathogenesis of emphysema. Eur Respir Rev 1997; 7: 119-123.
- Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL, Ghezzi H, Saetta MP, Cosio MG. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1385-1390.
- Barberà JA, Riverola A, Roca J, Ramírez J, Wagner PD, Ros D et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 423-429.
- Peinado VI, Barberà JA, Ramírez J, Gómez FP, Roca J, Jover L et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. Am J Physiol 1998; 274: L908-L913.
- Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 1991; 324: 1539-1547.
- Pérez-Padilla R, Regalado J, Vedal S, Paré P, Chapela R, Sansores R et al. Exposure to biomass smoke of chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 701-706.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Brit Med J 1977; 1: 1645-1648.
- Wolkove N, Dajczman E, Colacone A, Kreisman H. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. Chest 1989; 96: 1247-1251.
- Borg GAV. Psychophysical basis of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982; 14: 377-381.

37. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-758.
38. Mahler DA, Rosiello RA, Harver A, Lentine T, McGovern JF, Daubenspeck JA. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements of respiratory sensation in obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 165: 1229-1233.
39. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104: 254-258.
40. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight loss in a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-1797.
41. Burge PS, Calverley PM, Daniels JME. The acute effects of oral prednisolone in patients with COPD in the ISOLDE trial: responders and non-responders. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A126.
42. Cooper JD, Pattenon GA, Sundaresan RS, Trulock EP, Yusen RD, Pohl MS et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1996; 112: 1319-1329.
43. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1557-1565.
44. Agustí AGN, Cotes J, Wagner PD. Responses to exercise in lung diseases. *Eur Respir Mon* 1998; 6: 32-50.
45. Baarends EM, Schols AMWJ, Mostert R, Wouters EFM. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2807-2813.
46. Ferguson GT, Fernández E, Zamora MR, Pomerantz M, Buichholz J, Make BJ. Improved exercise performance following lung volume reduction surgery for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1195-1203.
47. Togores B, Agustí AGN. Trastornos respiratorios durante el sueño en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 32-39.
48. Douglas NJ, Flenley DC. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1055-1070.
49. Connaughton JJ, Catterall JR, Elton RA, Stradling JR, Douglas NJ. Do sleep studies contribute to the management of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease? *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 341-344.
50. Fletcher EC, Luckekett RA, Goodnight W, Miller CC, Quian W, Costarangos-Galarza C. A double blind trial of nocturnal supplement oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1070-1076.
51. Thurlbeck WM, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema. *Am J Roentgenol* 1978; 130: 429-440.
52. Sanders C. The radiographic diagnosis of emphysema. *Radiol Clin North Am* 1991; 29: 1019-1030.
53. Chetty KG, Brown SE, Light RW. Identification of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease from routine chest radiographs. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 338-341.
54. Skillrid DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic pulmonary disease. A prospective matched case-controlled study. *Ann Intern Med* 1986; 105: 503-507.
55. 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: 817-821.
56. Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T. The diagnosis of mild emphysema. Correlation of computed tomography and pathology scores. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 169-178.
57. Guyatt GH, Townsend M, Bermas LB, Pugsley SO. Quality of life in patients with chronic airflow limitation. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 45-54.
58. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-1327.
59. Güell R, Casan P, Sanguis M. Traducción española y validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 202-210.
60. Ferrer M, Alonso J, Prieto L. 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: 1160-1166.
61. Jones PW. Health status in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1999; 9: 169-172.
62. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist SA. 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: 1497-1505.
63. Jiménez CA, Solano S, González de Vega JM, Ruiz MJ, Flórez P, Ramos A et al. Normativa para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 499-506.
64. Silagy C, Fowler MD, Lodge M. Meta-analysis of efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-142.
65. Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *Brit Med J* 1999; 318: 285-289.
66. Hurt RD, Sachs DPL, Glover DE, Offord KP, Johnston JA, Lowell PD. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-1202.
67. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR. A controlled trial of sustained bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.
68. Glurlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clinidine for smoking cessation (Cochrane Review). The Cochrane Library, 2000. Oxford: Update Software.
69. UDHHS. The health consequences of smoking: nicotine addiction: a report of the surgeon general. DHHS CDC 88-8406. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1988.
70. White AR, Rampes H. Acupuncture in smoking cessation (Cochrane Review). The Cochrane Library, 1997. Oxford: Update Software.
71. Nichol KL, Margolis KL, Wuorena J, Von Stember T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778-784.
72. Örtqvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Höfer M, Leinonen M. Randomized trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998; 351: 399-403.
73. Anthonisen NR. OM-85 for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1713-1714.
74. Hay J, Stone P, Carter J, Church S, Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; 5: 659-664.
75. Fernández J, Izquierdo JL. Evaluación de la respuesta broncodilatadora con agonistas beta en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 270-275.
76. Barnes PJ. New developments in anticholinergic drugs. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 290-294.
77. COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112: 1514-1521.
78. Cazzola M, Matera MG. Should long acting beta-2-agonist be considered an alternative first choice option for the treatment and stable COPD? *Respir Med* 1999; 93: 227-229.
79. Appleton S, Smith B, Veale A, Bara A. Regular long-acting beta-2 adrenoceptor agonists in stable chronic obstructive airways disease (Cochrane Review). The Cochrane Library, 1999: Update Software.
80. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross MJ, Wisniewski ME et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-965.
81. Newhouse MT. Is theophylline obsolete? *Chest* 1990; 98: 1-3.
82. Jenne JW. Theophylline is no more obsolete than two puffs qid of

- current beta-2 agonists. *Chest* 1990; 98: 3-4.
83. Niewoehner DE. Theophylline therapy. A continuing dilemma. *Chest* 1990; 98: 5.
 84. Murciano D, Aubier M, Pariente R. A randomized controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1521-1525.
 85. Irvani J, Melville GN. Theophylline and mucociliary function. *Chest* 1987; 92: 38S-48S.
 86. Matthay RA, Mahler DA. Theophylline improves global cardiac function and reduces dyspnea in chronic obstructive lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 793-799.
 87. Viires N, Aubier M, Murciano D, Fleury B, Talamo C, Pariente R. Effects of aminophylline on diaphragmatic fatigue during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 396-402.
 88. Taccola M, Cancalari L, Ghignoni G, Paggiaro PL. Salmeterol versus slow-release theophylline in patients with reversible obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 302-306.
 89. Ramsdell J. Use of theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 1995; 107: 206S-209S.
 90. Izquierdo JL, Gutiérrez M. Corticoides inhalados en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 365-366.
 91. Burge PS. EUROSOP, ISOLDE and the Copenhagen city lung study. *Thorax* 1999; 54: 287-288.
 92. Vestbo J, Sorensen T, Lante P, Brix A, Torre P, Viskum. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819-1823.
 93. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma D, Pride NB et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-1953.
 94. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351: 773-780.
 95. Burge PS, Calverley PMA, 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. *Brit Med J* 2000; 320: 1297-1303.
 96. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 216-223.
 97. American Thoracic Society. Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis* 1989; 27: 1494-1497.
 98. Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F et al. Estado actual del tratamiento sustitutivo en el enfisema congénito por déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del registro nacional. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 446-454.
 99. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV₁ decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49-59.
 100. Seersholm N, Wencker M, Banik N. Does alpha-1 antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV₁ in patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J* 1997; 10: 2260-2263.
 101. Bhagat R, Swystun V, Cockcroft DW. Clinical trials needed for alpha-1-antitrypsin replacement therapy. *Chest* 1995; 108: 586-587.
 102. Bardsley PA. Chronic respiratory failure in COPD: is there a place for a respiratory stimulant? *Thorax* 1993; 48: 781-784.
 103. Poole PJ, Black P. Mucolytic agents for chronic bronchitis (Cochrane Review). The Cochrane Library, 1999. Oxford: Update Software.
 104. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 2000; 22: 209-221.
 105. De Lucas MP, Güell R, Sobradillo V, Jiménez C, Sangenis M, Montemayor T et al. Normativa sobre la rehabilitación respiratoria. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 257-274.
 106. Güell R, Casan P, García JA. Rehabilitación respiratoria. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 63-113.
 107. American College of Chest Physicians, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. *Chest* 1997; 112: 1363-1396.
 108. Montemayor T, Sánchez H, Ortega F. Rehabilitación respiratoria. En: Caminero JA, Fernández-Fau L, editores. Manual de neumología y cirugía torácica. Madrid: Editores Médicos, S.A., 1998; 619-641.
 109. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Tarnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998; 12: 363-369.
 110. 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: 1115-1119.
 111. Cambach W, Wagenaar RC, Koelman TW, Van Keimpema AR, Kemper HC. The longterm effects of pulmonary rehabilitation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a research synthesis. Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 1: 103-111.
 112. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2021-2031.
 113. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 976-980.
 114. Bernard S, Leblanc P, Whittom F, Carrier MG, Jobin J, Belleau R et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 629-634.
 115. Simpson K, Killian K, McCartrey N, Stubbing DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weight-lifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992; 47: 70-75.
 116. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Berube CH et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 896-901.
 117. Toral J, Ortega F, Cejudo P, Villagómez R, Sánchez H, Castillo J et al. Comparación entre diferentes modalidades de entrenamiento muscular periférico en la rehabilitación de pacientes con EPOC estables. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 1S.
 118. Smith K, Cook D, Guyatt GH, Madhavan J, Oxman AD. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 533-539.
 119. Lisboa C, Muñoz V, Beroiza T, Leiva A, Cruz E. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: comparison of two different training loads using a threshold device. *Eur Respir J* 1994; 7: 1266-1274.
 120. De Lucas P, Rodríguez González-Moro JM, García de Pedro J, Santacruz A, Tatay E, Cubillo JM. Entrenamiento de los músculos inspiratorios en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: su repercusión en parámetros funcionales y tolerancia al ejercicio. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 64-70.
 121. Cejudo P, Sánchez H, Ortega F, Toral J, Villagómez R, Montemayor T. Home ventilatory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1988; 12: 3S.
 122. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. *Chest* 2000; 117: 672-678.
 123. Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS, Koeter GH. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation in the home. *Eur Respir J* 1994; 7: 269-273.
 124. Stribos JH, Postma DS, Van Altena R, Gimeno F, Koeter GH. A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care rehabilitation program in patients with COPD. *Chest* 1996; 109: 366-372.
 125. Gravil JH, Al Rawas OA, Cotton MM, Flanagan U, Irvin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998; 351: 1853-1855.
 126. Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *Brit Med J* 1998; 316: 1791-1796.

127. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-686.
128. Nocturnal Oxygen Therapy Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398.
129. Sánchez-Agudo L, Cornudella R, Estopà R, Molinos L, Servera E. Normativa para la indicación y empleo de la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD). *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 87-94.
130. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enhart M, Schott R et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1002-1008.
131. Smeets F. Travel for technology-dependent patients with respiratory disease. *Thorax* 1994; 49: 77-81.
132. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report-1998. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 656-668.
133. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789-818.
134. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998; 351: 24-27.
135. Patterson GA, Maurer JR, Williams TJ, Cardoso PG, Scavuzzo M, Todd TR. Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease. The Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 623-631.
136. Levy RD, Ernst P, Levine SM, Shennib H, Anzueto A, Bryan CL et al. Exercise performance after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 27-33.
137. Gross CR, Savik K, Bolman RM, Hertz MI. Long-term health status and quality of life outcomes of lung transplant recipients. *Chest* 1995; 108: 1587-1593.
138. Varela A, Román A, De Lucas P, Morales P, Lama R, Carreño MC. Normativa sobre el estudio y seguimiento del receptor de un trasplante pulmonar. Barcelona: Doyma, 1996.
139. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Gланville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 703-709.
140. Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 106-116.
141. Fein AM, Branman SS, Casaburi R, Irvin CG, Make BJ, Rodarte JR et al. Lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1151-1152.
142. The National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 116: 1750-1761.
143. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343: 239-245.
144. Russi EW, Stammberger U, Weder W. Lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J* 1997; 10: 208-218.
145. Gelb AF, McKenna RJJ, Brenner M, Schein MJ, Zamel N, Fischel R. Lung function 4 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1999; 116: 1608-1615.
146. Slone RM, Pilgram TK, Gierada DS, Sagel SS, Glazer HS, Yussen RD et al. Lung volume reduction surgery: comparison of preoperative radiologic features and clinical outcome. *Radiology* 1997; 204: 685-693.
147. Yussen RD, Lefrak SS, Trulock EP. Evaluation and preoperative management of lung volume reduction surgery candidates. *Clin Chest Med* 1997; 18: 199-224.
148. Snider GL. Reduction pneumoplasty for giant bullous emphysema. Implications for surgical treatment of nonbullous emphysema. *Chest* 1996; 109: 540-548.
149. Marshall MC, Olsen GN. The physiologic evaluation of the lung resection candidate. *Clin Chest Med* 1993; 14: 305-320.
150. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998; 11: 198-212.
151. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovgrove FT et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 902-910.
152. Ribas J, Díaz O, Barberà JA, Mateu M, Canalis E, Jover L et al. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. *Eur Respir J* 1998; 12: 1429-1435.
153. Landreneau RJ, Sargarbaker DJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, Luke-tich JD, Fetterman L et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 691-698.
154. Tscherno EM, Hofer S, Bieglmayer C, Wissner W, Haider W. Early postoperative stress: video-assisted wedge resection/lobectomy vs conventional axillary thoracotomy. *Chest* 1996; 109: 1636-1642.
155. Bolliger CT, Jordan P, Soler M, Stulz P, Gradel E, Skarvan K et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1472-1480.
156. Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El-Biary M et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498-1505.
157. MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511-514.
158. Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J* 1996; 9: 1590-1595.
159. Xu X, Wang L. Association of indoor and outdoor particulate pollution level with chronic respiratory illness. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1516-1522.
160. Tashkin DP, Detels R, Simmons M. The UCLA population studies of chronic obstructive pulmonary 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: 1067-1083.
161. 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: 501-506.
162. Postma DS. When can an exacerbation of COPD be treated at home? *Lancet* 1998; 351: 1827-1828.
163. Gross NH, Petty TL, Friedman M. Dose-response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1185-1191.
164. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MH. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 834-837.
165. 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.
166. Saint S, Bent S, Wittinghoff E. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957-960.
167. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108: 43S-52S.
168. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trials of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980; 92: 753-758.
169. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456-460.
170. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941-1947.
171. Emerman CL, Effron D, Lukens TW. Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD. *Chest* 1991; 99: 595-599.

172. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158-164.
173. Connors AFJ, Dawson NV, Thomas C. Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-967.
174. Barberà JA, Roca J, Ferrer A, Félez MA, Díaz O, Roger N et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1285-1291.
175. Agustí AGN, Carrera M, Barbé F, Muñoz A, Togores B. Oxygen therapy during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 934-939.
176. Aubier M, Murciano D, Fournier M, Milic-Emili J, Pariente R, Derenne JP. Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 191-200.
177. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, Touaty E, Daghfous J, Pariente R 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: 747-754.
178. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SEJ, Ward EM, Brown AM et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1555-1557.
179. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-822.
180. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1799-1806.
181. Barbé F, Togores B, Rubí M, Pons S, Maimó A, Agustí AGN. Non-invasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 1240-1245.
182. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M 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: 721-728.
183. Plant PK, Owen JL, Elliot MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931-1935.