

Manejo de un paciente con EPOC inestable.

Exacerbación leve, moderada y grave

EXACERBACIÓN AGUDA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EAEPOC)

INTRODUCCIÓN

Siendo la EPOC un padecimiento heterogéneo caracterizado por la pérdida progresiva de la función pulmonar y limitación física, debe agregarse la presencia de las EAEPOC, en las cuales el paciente puede agravarse por períodos de días a semanas, incluso puede encontrar la muerte.

Es evidente el impacto de las exacerbaciones, no sólo en la calidad de vida del paciente sino en los costos derivados de su atención.¹⁻⁴ Aunque se desconoce si el incremento de las EAEPOC aumenta la caída en el FEV₁, o si hay recuperación de estos niveles a los valores pre-exacerbación,^{5,6} se sabe que en aquellos pacientes atendidos por EAEPOC e incremento del CO₂, la mortalidad es un 10% mayor; de igual forma, en los que necesitan de ventilación mecánica, la mortalidad a un año se incrementa en un 40%.⁷

Al igual que la EPOC, las exacerbaciones también forman un grupo heterogéneo, no sólo desde el punto de vista del agente etiológico, sino de la presentación clínica, situación que ha hecho difícil encontrar una definición y una clasificación satisfactorias.

Sin embargo, parece ser que estamos frente más a diferencias semánticas que conceptuales. La mayor parte de estudios clínicos son claros al proponer en la patofisiología de la EAEPOC un aumento en la inflamación de la vía aérea inferior y aunque probablemente exista mucho por recorrer o descubrir en este campo, es nuestro propósito exponer la evidencia científica actual y ofrecer propuestas sobre cómo definir y clasificar la EAEPOC, en aras de llegar a una mejor comunicación tanto para el clínico como para el investigador y ofrecer, sin duda, una mejor oportunidad terapéutica a los pacientes.

DEFINICIÓN DE LA EAEPOC

Del latín *exacerberi*, que significa irritar, nos referimos a una exacerbación al incremento agudo de los síntomas

específicos que el paciente ya tiene, lo cual no necesariamente significa que exista deterioro en la enfermedad de base del paciente.

Como se ha indicado anteriormente, el paciente con EPOC en cuanto a los síntomas, describe "días buenos y días malos". Esta condición heterogénea tiene dentro de sus precipitantes a las infecciones, los cambios en la temperatura, actividad física e interrupción del tratamiento que conforman alrededor de un 70% de las causas aparentes de la EAEPOC.⁸

Existe un 30% de los casos en los que no ha sido posible determinar la causa,⁸ siendo todavía materia de debate si esto implica que las exacerbaciones pudieran ser al menos en parte, un empeoramiento de la EPOC en sí misma y no precisar de un desencadenante externo.

Todavía no existe una definición aceptada de EAEPOC. Desde hace algunos años, se ha hecho un esfuerzo multinacional por unificar criterios, con la siguiente definición operacional propuesta por un panel de expertos, al que se une este Consenso: "Es un empeoramiento sostenido de la condición del paciente con EPOC, más allá de su estado normal y de las variaciones cotidianas en sus síntomas, que es aguda en su inicio y que necesita un cambio en la medicación regular".⁹

Por otra parte, por ser la etiología infecciosa la más frecuente, muchos estudios de investigación han basado su definición de EAEPOC en la ya clásica propuesta definida por Anthonisen y colaboradores,¹⁰ ampliada por Seemungal.¹¹ Anthonisen define la exacerbación en tres tipos: Tipo I, con la presencia de aumento del volumen de expectoración, incremento de la disnea y expectoración purulenta (todos ellos síntomas mayores). El Tipo II, se define por la presencia de dos de los síntomas arriba descritos y el Tipo III por la presencia de un solo síntoma. Seemungal hizo una extensión de la definición original agregando síntomas menores, como son: Un incremento de la descarga nasal, sibilancias, odinofagia, tos y fiebre. La definición nueva propone la presencia además, de al menos dos de los síntomas mayores o un síntoma mayor y un menor. La descripción de esta definición se ofrece en el cuadro 1.

Cuadro 1. Definición Anthonisen Y Seemungal para exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tipo	Síntomas mayores	Síntomas menores
Tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento expectoración • Expectoración purulenta • Incremento disnea 	
Tipo 2	<p>Dos de</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incremento expectoración • Expectoración purulenta • Incremento disnea 	
Tipo 3	<p>Alguno de</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incremento expectoración • Expectoración purulenta • Incremento disnea • Y un síntoma menor 	<ul style="list-style-type: none"> • Odinofagia o descarga nasal (últimos 5 días) • Fiebre • Incremento sibilancias • Incremento Fr > 20% basal • Incremento Fc > 20%B

Referencias 10, 11 síntomas o criterios menores agregados por Seemungal.

Fr: frecuencia respiratoria. Fc: frecuencia cardiaca.

Cuadro 2. Causas más relevantes de exacerbación por enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Virus
Rinovirus
Coronavirus
Influenza
Parainfluenza
Adenovirus
Virus sincitial respiratorio
Bacterias
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Microorganismos atípicos
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Contaminantes
Ozono
PM ₁₀
Dióxido sulfúrico
NO ₂
Otras causas
Cambios en la temperatura
Interrupción del tratamiento
Desconocidos: 30%

Fuente: Referencias 8. Los agentes etiológicos más prevalentes escritos en negrita.^{8,13,14}

Esta definición parece ser muy apropiada cuando se estudia una etiología particular, específicamente la infecciosa. Sin embargo, debe ser estandarizada y no es necesariamente aplicable a otros campos de la investigación.¹²

CAUSAS DE LA EAEPOC

La mayor parte de las exacerbaciones son por infección del tracto respiratorio inferior. Los contaminantes externos son la siguiente causa en relevancia. Como se ha comentado previamente, hasta en un 30% de los casos no puede encontrarse agente desencadenante. Los más importantes se listan en el cuadro 2.

Siendo los agentes infecciosos las etiologías más frecuentes de EAEPOC, se ha dedicado un capítulo de este Consenso Mexicano en ese particular donde se refiere al lector. De lo restante, es importante resaltar que un buen número de estudios realizados en México e internacionales sugieren la participación de contaminantes, específicamente las PM₁₀ y el ozono en las EAEPOC.¹⁵

DIAGNÓSTICO DE LA EAEPOC

El diagnóstico de la EPOC moderada a grave, se establece sobre bases clínicas, como se ha comentado con anterioridad. Los exámenes de laboratorio-gabinete servirán para validar la impresión clínica y para excluir otras posibilidades diagnósticas.

Siendo las exacerbaciones una amplificación de la respuesta inflamatoria de la EPOC, dicha respuesta aumentada conlleva al paciente a incrementar el atrapamiento aéreo y la hiperinflación dinámica que el paciente ya tiene.¹⁶ Este es el mecanismo fisiopatológico probablemente responsable del aumento de la disnea.¹⁷ Por otra parte, como probable respuesta al incremento de la inflamación, los estudios sugieren un agravamiento en las relaciones V/Q, mecanismo potencial de la hipoxemia.^{17,18} El individuo con EPOC trata de compensar la hipoxemia aumentando la frecuencia

respiratoria, algunos de ellos desarrollan hipercapnia aguda, o sea, aumento en la PaCO_2 . Es debatible la causa de la misma, la fatiga de los músculos respiratorios se apunta como probable. La hipercapnia y sobre todo la acidosis respiratoria, se consideran como signos ominosos.^{18,19}

Aunque ha sido descrito el aumento de óxido nítrico, factor de necrosis tumoral α , IL-6, 8, proteína C reactiva, procalcitonina y otros mediadores, todavía no se dispone al momento de biomarcadores de utilidad clínica durante una EAEPOC.^{20,21}

SÍNTOMAS DE LA EAEPOC

El incremento de la disnea es el síntoma más significativo durante la EAEPOC, relacionada con la hiperinflación dinámica, como ya se ha mencionado. Cambios en la PaCO_2 incrementan la intensidad de percepción de esfuerzo que debe realizar el paciente.²²

El síntoma disnea debe hacerse lo más objetivo posible a través de las escalas correspondientes. Se sugiere el empleo de la escala MRC (por sus siglas en inglés, Medical Research Council) según ha sido expuesto en el Capítulo de Manejo de la EPOC Estable. El objetivo es documentar el efecto del terapéutico sobre la disnea, lo cual puede hacer dirigir o replantear el tratamiento.

La presencia de tos y el aumento de la expectoración o el esputo purulento, igual deben de ser documentados en la historia clínica. El paciente con EPOC estable usualmente produce expectoración de aspecto mucoide, siendo el incremento del volumen o el cambio en la coloración a amarillento o verdoso (purulento) uno de los signos más reproducibles que indican una infección traqueobronquial susceptible de ser tratada con antibióticos.²³⁻²⁶

Ocasionalmente los pacientes presentan dolor torácico o hemoptisis, otras causas deben también ser investigadas.

HALLAZGOS FÍSICOS EAEPOC

Cuando existe una exacerbación leve, la exploración física es irrelevante. En una exacerbación moderada a grave, los hallazgos al examen físico son congruentes con una obstrucción más severa al paso de aire. Lo más importante es observar la presencia de aquellos signos que reflejen el aumento del trabajo para respirar como son: La prolongación de la fase inspiratoria, cianosis, uso de músculos accesorios de la respiración, frecuencia respiratoria aumentada, patrón de respiración (apnéustica), posición de tripié (paciente sentado con el tórax hacia delante, recargado sobre sus brazos) o respiración paradójica, es decir extrusión abdominal durante la inspiración. En el contexto de una EAEPOC, la respiración paradójica puede representar fatiga diafragmática.¹²

Debe ponerse especial atención a los trastornos en el sensorio, sobre todo los trastornos de alerta grave como la confusión, la letargia y el coma, que orientarán al clínico a considerar dicha EAEPOC como severa y le orientarán a hospitalizar al paciente en Unidad de Cuidados Intensivos.¹⁹

El reforzamiento del 2º ruido pulmonar o el incremento en el edema periférico pueden indicar agravamiento de un *Cor Pulmonale* o de falla cardiaca derecha.¹²

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EAEPOC

Los pacientes con EPOC son por lo regular de edad avanzada, han estado o están en riesgo de otras co-morbilidades, por lo que el diagnóstico preciso de una EAEPOC, que se apoya fundamentalmente con base a la historia clínica y el examen físico pudiese confundirse con otros procesos respiratorios (tromboembolia pulmonar, neumotórax espontáneo, neumonía, carcinoma bronquial o pulmonar, derrame pleural); patologías cardíacas (Infarto agudo del miocardio y falla ventricular izquierda); y otras entidades (obstrucción de la vía aérea superior y fractura costal).

CLASIFICACIÓN DE LA EAEPOC DE ACUERDO A LA GRAVEDAD

Es necesario establecer la gravedad de la EAEPOC en primer lugar para definir el nivel de atención del paciente, ya sea en el hospital, en la unidad de cuidados intensivos o por medio de un manejo ambulatorio. La estadificación de la gravedad ayudará al médico a definir el manejo, siendo además una ayuda para estandarizar y ulteriormente comparar las exacerbaciones entre sí, aspecto muy útil en la investigación clínica.

Este Consenso propone tres niveles de gravedad, los cuales se conformaron de acuerdo a la gravedad de los síntomas y lugar de manejo.

Exacerbación leve

Es aquella que origina un incremento de los síntomas (habitualmente tos con expectoración) y que suele solucionarse con el uso regular o el incremento de sus medicamentos habituales y de oxígeno. No requiere hospitalización.

Exacerbación moderada

Es aquella en la cual también hay un incremento de los síntomas, principalmente la disnea. Estos pacientes cursan con deterioro en su intercambio gaseoso por hipoxemia sin mayor retención de PaCO_2 . Requieren, además de su medicación habitual, el uso esteroides sistémicos, con o sin antibióticos y eventualmente podrá requerir manejo hospitalario.

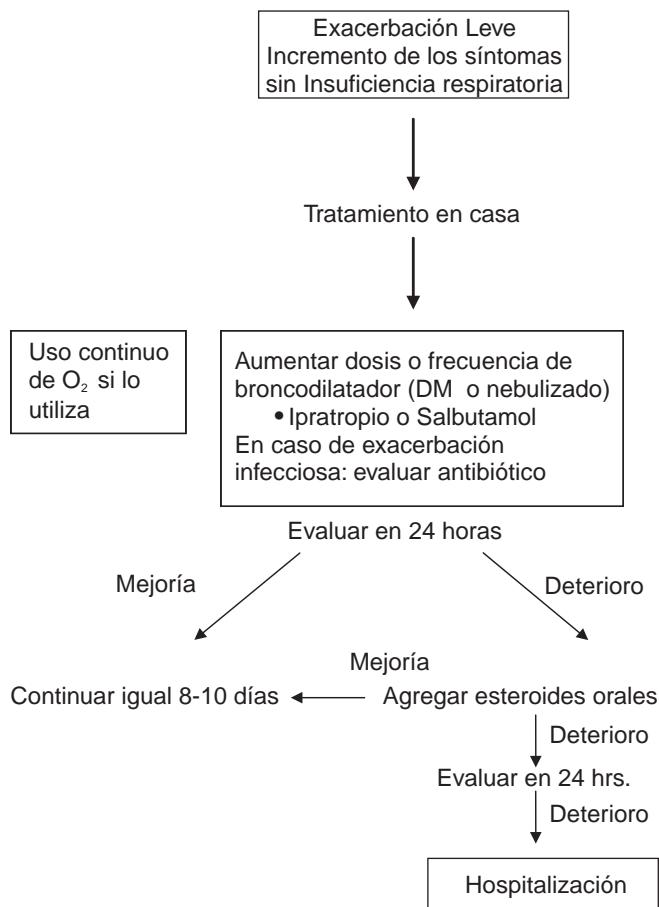


Figura 1. Manejo de una exacerbación leve.

Exacerbación grave

Es aquella exacerbación que cursa con insuficiencia respiratoria y puede cursar además con acidosis respiratoria. Requiere de manejo hospitalario indiscutible, por lo regular en la unidad de cuidados intensivos con ventilación no invasiva o invasiva.

Manejo de una exacerbación leve

El manejo de una exacerbación leve puede hacerse en casa del paciente y debe incluir incremento de la dosis y frecuencia de los broncodilatadores inhalados que él utiliza. En casa, la respuesta debe evaluarse con el reporte de la percepción de los síntomas que el paciente haga. En caso de una falla o falta de respuesta a las medidas anteriores es recomendable el uso de terapia nebulizada, administrada dos a tres veces al día hasta la estabilización del paciente. La figura 1 muestra los pasos a seguir en el manejo de una exacerbación leve.

Manejo de la exacerbación moderada

El objetivo del manejo de los pacientes con exacer-

bación moderada es establecer un diagnóstico oportuno de la exacerbación, ya sea de origen infeccioso o no infeccioso. El manejo común requiere estabilizar en lo posible la función respiratoria así como las comorbilidades que existan. Para ello se requiere:

- Oxígeno suplementario, para mantener la $\text{SaO}_2 > 90\%$, evitando acidosis respiratoria, es decir vigilando el incremento potencial del PaCO_2 .
- Broncodilatadores inhalados, b_2 agonista de acción corta o anticolinérgico de acción corta, por inhalador de dosis medida o micronebulizada.
- Esteroides sistémicos
- Asegurar una buena hidratación.
- Establecer si se trata de una exacerbación infecciosa o no, para el manejo de antibióticos.

Si después de algunas horas con este manejo el paciente mejora puede darse de alta a su casa. En caso contrario se decidirá su ingreso al hospital para continuar el tratamiento el esquema a seguir se expone en la figura 2.

Manejo de la exacerbación grave

El manejo siempre será hospitalario. En las formas que atentan contra la vida del paciente ($\text{pH} < 7.35$), se requerirá de un manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos con los medicamentos previamente descritos y habitualmente ventilación mecánica, no invasiva o invasiva (Figura 3).

Criterios de admisión a hospitalización y UCI en EAEPOC

Un número importante de guías publicadas hace referencia a los criterios de admisión hospitalaria, tanto a una sala general como a la unidad de cuidados intensivos, criterios que se describen en los cuadros 3 y 4 respectivamente.²⁷⁻³⁰

Es importante considerar la severidad de la insuficiencia respiratoria, la progresión de los síntomas, la falta de respuesta al tratamiento, la presencia de co-morbilidades, la imposibilidad de un cuidado adecuado en casa tomando en cuenta también las condiciones y sobre todo las limitaciones locales del centro de atención.

Indicaciones para egresar al paciente con EPOC del hospital

No existen criterios validados internacionalmente para considerar tanto el tiempo que debe permanecer un paciente hospitalizado como los criterios de egreso. En el cuadro 5 se hace mención de los datos que pue-

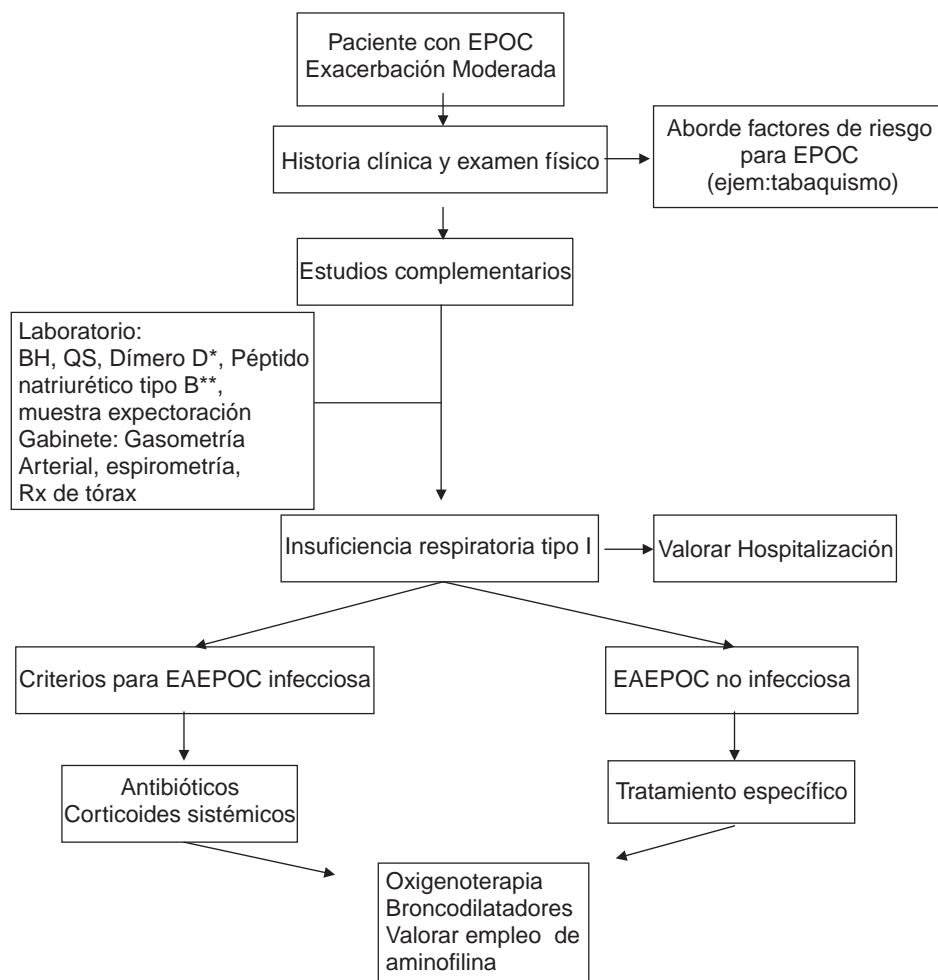


Figura 2. Manejo de una exacerbación Moderada.

den orientar al clínico para que el paciente pueda ser egresado.

El médico, deberá también tomar en cuenta al momento de decidir el manejo ambulatorio del paciente, la posibilidad de que el paciente sufra una recaída por EAEPOC. Dichos factores, presentes muchos de ellos en los criterios de internamiento, no han sido validados internacionalmente, por lo que se proponen en este consenso en un nivel de evidencia C³¹ y a continuación se enumeran:

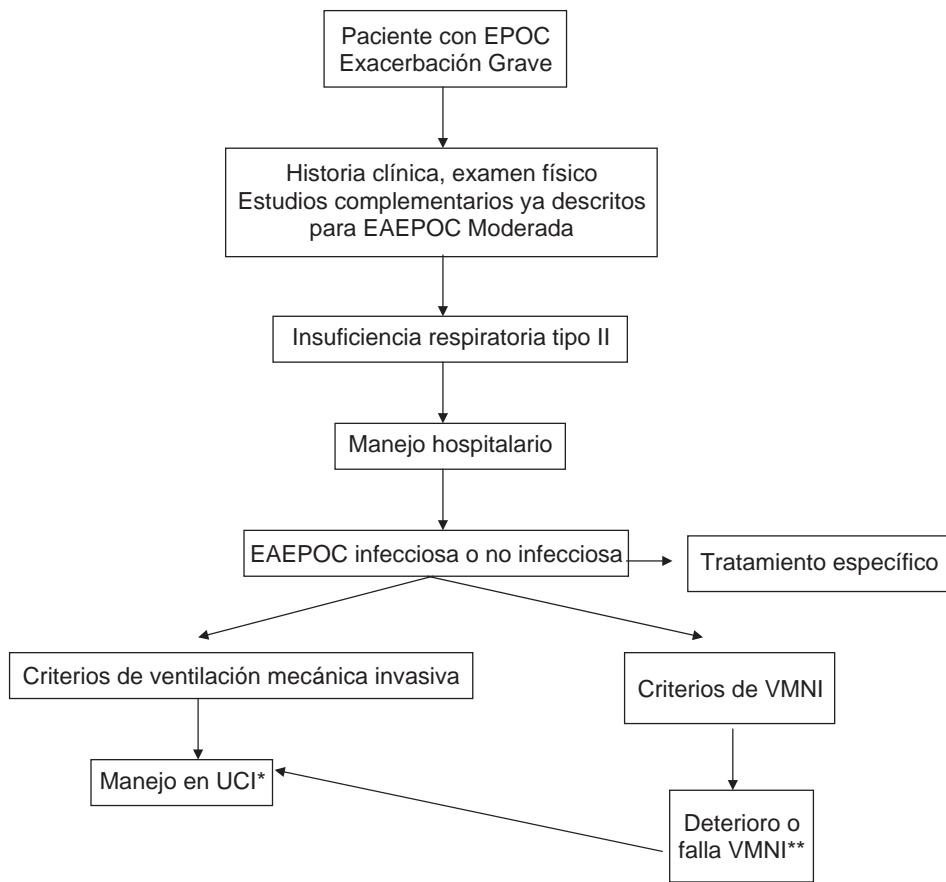
- Más de dos exacerbaciones por año con expectoración purulenta.
- EAEPOC en los últimos 7 días.
- Edad avanzada.
- No poder valerse por sí mismo.
- Presencia de co-morbilidades.
- Uso crónico de esteroides.

- EPOC de larga duración y FEV₁ < 30%.
- Subnutrición.

Indicaciones para egresar al paciente con EPOC de la Unidad de Cuidados Intensivos

Actualmente no existen criterios definidos o validados para el egreso del paciente con EAEPOC de la Unidad de Cuidados Intensivos. Los siguientes criterios se catalogan como un nivel de evidencia D por este Consenso.

- Mejoría significativa o corrección de la causa desencadenante EAEPOC
- Ausencia de complicaciones médicas relevantes
- Que no haya requerimiento de soporte ventilatorio
- Que no haya requerimiento de monitoreo intensivo



* UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

** VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva (o Ventilación a presión positiva no invasiva, VPPNI)

Figura 3. Manejo de una EAEPOC grave.

EAEPOC COMPLICADA VERSUS NO COMPLICADA

La presentación clínica de las EAEPOC resulta muchas veces poco específica y en muchas situaciones el médico enfrenta a la opción de usar antibióticos en forma empírica. Aunque el uso de antimicrobianos tiene su apartado especial en este Consenso, se enfatiza en la siguiente estratificación de riesgo, de acuerdo a los parámetros que ya se han revisado anteriormente y que pueden ayudar a decidir si se trata de una EAEPOC “complicada” y como tal ser meritaria de antibióticos³² Cuadro 6.

TRATAMIENTO INTEGRAL DE LAS EAEPOC

Una vez revisados los diferentes tipos de EAEPOC y su lugar de manejo, en los siguientes párrafos hablaremos más ampliamente de las diferentes modalidades del tratamiento integral. Estas modalidades las podemos clasifi-

car en farmacológicas, no farmacológicas, así como modalidades educativas y preventivas. Siempre que el médico esté frente a una EAEPOC debe plantearse los siguientes objetivos con el tratamiento: Revertir causa precipitante, optimizar función pulmonar, prevenir progreso de la enfermedad, mantener o mejorar la calidad de vida y prevenir o atenuar la gravedad de la exacerbación actual y las futuras exacerbaciones.³³

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA EL MANEJO DE LAS EAEPOC

El tratamiento farmacológico fundamental de las EAEPOC, puede abordarse con el recurso nemotécnico ABC, es decir, Antibióticos, Broncodilatadores y Corticoides³⁴ sin que esto quiera indicar un orden jerárquico. El empleo de los antibióticos en las EAEPOC será detallado en un apartado especial.

Cuadro 3. Criterios de hospitalización por exacerbación en pacientes con EPOC.

- Incremento importante en los síntomas (Ej. aparición reciente de disnea en reposo)
- Pacientes con estadio grave de la EPOC
- Presencia de nuevos signos (Ej. cianosis, edema periférico, *cor pulmonale*)
- Alteraciones en el estado mental
- pH < 7.35
- Respuesta inadecuada al tratamiento ambulatorio
- Co-morbilidad de alto riesgo (cardiovascular, endocrina, etc)
- Presencia de arritmias
- Diagnóstico incierto
- Pacientes con edad avanzada
- Insuficiente soporte en casa (Ej. Falta de oxígeno suplementario, etc.)

Fuente: referencias 27-30

Cuadro 4. Indicaciones para ingresar a la UCI a un paciente con EPOC.

- Disnea grave que no responde adecuadamente al tratamiento inicial
- Cambio en el estado mental (confusión, letargia)
- Coma
- Persistencia o empeoramiento de hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$ o $< 5.3 \text{ kPa}$) y/o hipercapnia grave ($> 70 \text{ mm Hg}$ o $> 9.3 \text{ kPa}$) y/o acidosis respiratoria ($\text{pH} < 7.25$) a pesar de manejo con oxígeno suplementario y ventilación no invasiva
- Inestabilidad hemodinámica
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva

Fuente: Referencias 27-30.

Cuadro 5. Criterios de egreso de los pacientes con EAEPOC.

- No requerir tratamiento con β_2 agonistas en intervalo menor a cada 4 horas
- Individuo capaz nuevamente de caminar
- Capacidad de comer o dormir sin disnea
- Clínicamente estable por 12 a 24 horas
- Gases arteriales estables por 12 a 24 horas
- Paciente conocedor en el uso adecuado de su medicación y seguimiento

Cuadro 6. Estratificación de riesgo pacientes con EAEPOC.

EAEPOC No complicada

FEV₁ > 50% del predicho

EAEPOC < 4/año

Ausencia de co-morbilidad

EAEPOC complicada

FEV₁ < 50% del predicho

EAEPOC > 4/año

Presencia de co-morbilidades: Insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, insuficiencia renal o enfermedad hepática crónica

El β_2 agonista de acción corta utilizado es el salbutamol y el anticolinérgico de acción corta es el bromuro de ipratropio. Los estudios relacionados con la respuesta broncodilatadora de ambos agentes en EPOC no han demostrado diferencias entre ellos ni de efectos aditivos al combinarlos.^{35,36} Los broncodilatadores mejoran las sibilancias, la resistencia en la vía aérea, el atrapamiento aéreo, la hemodinamia y el trabajo para respirar.^{37,38} Algunos estudios también han sugerido que mejoran la función del aparato mucociliar.³⁹ No existe acuerdo sobre el uso de los medicamentos inhalados por vía nebulizada o por inhalador de dosis medida (IDM) con el empleo adecuado de la cámara espaciadora. La evidencia demuestra que ambos abordajes ofrecen similares resultados.^{40,41} Este Consenso considera que si el paciente no tiene fuerza muscular para llevar a cabo las inhalaciones

Broncodilatadores β_2 agonistas y anticolinérgicos

Estos agentes son la piedra angular en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC.²⁷⁻³⁴ (Evidencia A).

Cuadro 7. Dosis de broncodilatadores en EAEPOC.

Medicamento	Modalidad	
Salbutamol	Nebulizador 2.5-5 mg c/20 min x 3 dosis, luego 2.5-10 mg c/hr-4 hrs PRN o 10-15 mg/hr continuo	IDM 4-8 disparos c/30 min hasta por 4 hrs.
Terbutalina	Similar a salbutamol	Luego c/hr-4 hrs PRN
Ipratropium	500 μ gm c/30 min x 3 dosis. Luego c/2-4 hrs PRN	Similar a salbutamol 4-8 disparos PRN

Modificado de referencia 28

IDM: Inhalador de dosis medida. PRN: Por razón necesaria

Cuadro 8. Dosis de Teofilina/aminofilina en la Sala de Urgencias (47,48).

Condición	Dosis	
	Aminofilina*	Teofilina*
Impregnación, VO o IV (mg/kg)	6	5
Mantenimiento VO o IV (mg/kg/hr)		
Fumadores	0.8	0.6
No fumadores	0.5	0.4
Ancianos	0.3	0.2
Cor Pulmonale	0.3	0.2
Falla hepática	0.1-0.2	0.1
Disfunción ventricular izquierda	0.1-0.2	0.1

Niveles terapéuticos en suero = 8-12 mg/mL

de dosis medida, pueden emplearse las micro-nebulizaciones, haciendo el cambio a IDM una vez el paciente tenga esfuerzo suficiente. Las dosis recomendadas de ambos abordajes se exponen en el cuadro 7.²⁸

La evidencia actual sobre el papel de los broncodilatadores de larga duración en las EAEPOC, es muy preliminar, ameritando la prueba del tiempo y más estudios.⁴² Por otra parte, este Consenso no recomienda el empleo de salbutamol intravenoso, ni tampoco el empleo del mismo en forma de nebulización continua debido al aumento en la frecuencia de efectos adversos (tremor, taquicardia).^{14,43} En pacientes en ventilación mecánica invasiva o no invasiva, se recomienda el uso del inhalador de dosis medida asociado a la cámara espaciadora. (Evidencia A).^{38,44-47}

Otros broncodilatadores: Metilxantinas

A pesar del amplio empleo de la aminofilina en la república mexicana, los estudios de la literatura mundial que han empleado aminofilina en exacerbaciones por EPOC no han mostrado efecto benéfico significativo en relación a la terapia convencional con β_2 agonistas y anticolinérgicos.⁴⁸⁻⁵³ En ciertos pacientes, se

ha visto incluso algún deterioro en los trastornos Va/Q.⁵¹ Igualmente se ha observado aumento, en algunos estudios significativo, de los efectos adversos, principalmente náuseas y vómitos.⁵⁰⁻⁵²

Por lo tanto, debe considerarse el empleo de metilxantinas como un medicamento de segunda línea,³⁴ sobre todo en el contexto de exacerbaciones graves. Siempre deberá tenerse el cuidado de evaluar las dosis de acuerdo al paciente y medir periódicamente los niveles séricos para prevenir las complicaciones, considerando alcanzar los niveles terapéuticos (8-12 μ g/mL) y evitando los niveles tóxicos (18-20 μ g/mL). Una vez que el paciente mejora clínica y funcionalmente el tratamiento con aminofilina debe suspenderse. En el cuadro 8 se mencionan las dosis requeridas de acuerdo a la posibilidad de co-morbilidad asociada.^{48,49} Existe no obstante un interés creciente en el papel antiinflamatorio de los inhibidores de fosfodiesterasa, que, empleados a bajas dosis, son responsables de la activación de la histona desacetilasa, enzima involucrada en la supresión de algunos genes pro-inflamatorios, el aumento a la respuesta celular a los esteroides y la disminución en las especies reactantes de nitrógeno.⁵⁴⁻⁵⁷ Trabajos recientes sugieren que pequeñas dosis de teofilina reducen significativamente la cantidad de neutrófilos en la expectoración.⁵⁸ Todo ello conduce a un papel promisorio de los inhibidores de fosfodiesterasa en el tratamiento de las EAEPOC.

Corticoesteroides sistémicos

La evidencia disponible al momento ha demostrado que los corticoides sistémicos mejoran el flujo aéreo, los síntomas de las EAEPOC y la falla al tratamiento. Aunque la mejoría en el intercambio gaseoso, la reducción en el tiempo hospitalario ha sido de resultado variable y no hay evidencia que indique beneficio en la mortalidad, el uso de esteroides sistémicos prolonga el tiempo de aparición de la exacerbación subsecuente.^{59,60} Los mecanismos por los cuales ocurre la mejoría en la función pulmonar con el uso de corticoesteroides no se conocen. Lamentablemente, no ha sido posible

identificar un marcador biológico que identifique a los individuos que potencialmente se beneficien del empleo de los mismos durante una EAEPOC.

Se han llevado a cabo siete ensayos clínicos⁶¹⁻⁶⁷ y tres revisiones sistemáticas de la literatura,^{59,60,68} lo que constituye el marco conceptual sobre el que se sustenta fundamentalmente el empleo de esteroides en las EAEPOC. Un resumen de los ensayos clínicos se describe en el *cuadro 9*.

De los estudios expuestos en el *cuadro 9* puede constatarse que aún no se establece una duración óptima del tratamiento. En el *cuadro 10*, aparecen las recomendaciones en cuanto a dosis y duración del tratamiento con corticoesteroides en EAEPOC. En términos generales, debe iniciarse con prednisona 30-40 mg/día (o equivalente) durante 7-14 días.^{14,27,30-34}

En el *cuadro 11* se hace un resumen de la presentación clínica, procedimientos diagnósticos y manejo farmacológico y no farmacológico para los diferentes grados de exacerbación.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ADYUVANTE Y OTRAS MEDIDAS

Dentro del abordaje integral, deben valorarse en el paciente con EAEPOC los siguientes aspectos:

- Estado hídrico asegurando un apropiado balance hidroelectrolítico.⁶⁹
- Estado nutricional. Alimentación diferida o asistida cuando se presente mucha disnea para comer.⁷⁰
- Prevención de la enfermedad tromboembólica. A través de heparina convencional o de bajo peso molecular.

Cuadro 9. Evidencia uso de corticoides en EAEPOC.

Ref	Maniobra	N	Medición	Resultado
61	Metilprednisolona 0.5 mg/kg c/6 hrs. por 3 días contra placebo	44	FEV ₁ antes y después de broncodilatador	Mejoría FEV ₁ 40% en grupo metilprednisolona
62	Metilprednisolona 100 mg una sola dosis vs placebo	96	FEV ₁	No mejoría en FEV ₁
63	Prednisona 60 mg/día por 9 días	27	PaO ₂ , A-aO ₂ , FEV ₁ , PEF. Fallas terapéuticas	Mejoría en todas variables. Menos fallas terapéuticas
64	Prednisona 40 mg/día por 10 días vs placebo	147	Recaídas, síntomas.	Menos recaídas (14%), menos disnea, más efectos adversos en grupo prednisona
65	Metilprednisolona 125 mg c/6 hrs por 72 hrs, luego prednisona oral 8 semanas o metilprednisolona 125 mg c/6 hrs por 72 hrs luego prednisona por 2 semanas o placebo	271	Falla terapéutica	Más falla en grupo placebo, no diferencia entre regímenes 2 y 8 semanas
66	Prednisona 30 mg/día por 2 semanas vs placebo	62	FEV ₁ , días hospitalización	Menos hospitalización, mejor FEV ₁ en grupo prednisona. No diferencias a la 6a semana
67	Budesonide, prednisolona o placebo por 7 días	199	FEV ₁ , Efectos adversos	FEV ₁ menor en grupo placebo. PaO ₂ mayor en grupo prednisolona. Similares efectos adversos

N= Número de sujetos incluidos en cada estudio

Cuadro 10. Recomendaciones empleo de corticoesteroides en EAEPOC.

- Inicio: Metilprednisolona 0.5 mg/kg IV c/6 hrs por 72 hrs. o
- Hidrocortisona 100 mg IV c/8-6 hrs por 72 hrs,
- Continuar prednisona 30 mg diarias dosis única matutina por vía oral a completar 7-14 días.
- Si tiempo de administración fuese mayor de 7 días ajustar prednisona con dosis de reducción 5 mg cada tercer día hasta terminar el tratamiento.

Cuadro 11. Sinopsis presentación clínica, procedimientos diagnósticos y manejo farmacológico y no farmacológico de las exacerbaciones.

	Parámetros	Grado de exacerbación		
		Leve	Moderada	Severa
Evaluación clínica	Criterios clínicos	+	++	+++
	↑ hipoxemia	+	+	+++
	Hipercapnia			++
	Acidosis respiratoria			++
Procedimientos diagnósticos	Saturación O ₂	+	+	+
	Gasometría arterial	±	+	+
	Radiografía de tórax	±	+	+
	Pruebas sanguíneas	±	+	+
Tratamiento	Cultivo y gram expectoración	-	+	+
	Electrocardiograma	-	+	+
	O ₂ para Sat > 90%	+	+	+
	β ₂ agonistas	+	+	+
Tratamiento	Ipratropium	+	+	+
	Corticoides sistémicos		+	+
	Aminofilina			+
	VPPNI/Invasiva			+
Tratamiento	Antibióticos	±	±	+

Modificado referencia (30,100)

+: Debe estar presente

-: No debe estar presente

±: Puede o no estar presente

Cuadro 12. Indicaciones de la ventilación a presión positiva no invasiva.

Criterios de inclusión

Disnea de moderada a severa con uso de músculos accesorios de la respiración y/o movimiento paradójico abdominal
 Acidosis respiratoria de moderada a severa (7.30 > pH > 7.25) y/o hipercapnia (PaCO₂ de 45-60 mm de Hg, o 6-8 kPa)
 Frecuencia respiratoria > 25 respiraciones/minuto.

Criterios de exclusión (Cualquiera que se presente)

Paro respiratorio

Inestabilidad hemodinámica (hipotensión, arritmias, infarto del miocardio)

Alteraciones graves en el estado mental. El paciente no colabora

Alto riesgo de broncoaspiración

Secreciones bronquiales viscosas y de difícil manejo

Cirugía facial o gastroesofágica reciente

Trauma creaneofacial

Anormalidades nasofaríngeas permanentes

Quemaduras

Obesidad mórbida

Referencias 34, 43, 83, 84.

lar, en pacientes de riesgo, es decir, pacientes inmovilizados, polictípicos, deshidratados o con antecedentes de tromboembolia pulmonar o trombosis venosa profunda

d) Manejo de secreciones.

d.1 Mucolíticos, antioxidantes: No existe evidencia que sustente la prescripción de mucolíticos/mucorreguladores (N acetilcisteína nebulizada, ambrroxol, etc.) en las EAEPOC. Estos medicamentos, sin embargo pueden ser útiles en ciertos

- casos como la presencia de expectoración copiosa o de difícil manejo.^{30,71}
- d.2 Fisioterapia pulmonar. En el paciente con EA-EPOC y manejo ambulatorio la fisioterapia pulmonar no ha sido sistemáticamente investigada, pero puede considerarse para facilitar el manejo de secreciones bronquiales.⁷² En el paciente hospitalizado, la percusión torácica y el drenaje postural pueden ser de beneficio en pacientes con atelectasias lobares o aquellos donde el volumen de expectoración supera los 25 mL/día.³⁰
- e) Estimuladores de la respiración. En vista de la corta duración en su acción, de los serios efectos adversos (neuropatía, pérdida de peso) y del advenimiento de la ventilación mecánica no invasiva, los dos medicamentos empleados para la insuficiencia respiratoria hipercápnica, crónica o aguda, la almitrina y el doxapram han dejado de considerarse en el tratamiento de las EAEPOC, reservándose únicamente en aquellos casos poco frecuentes donde la ventilación no invasiva no pueda usarse.⁷³

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA EAEPOC

En este apartado se considera principalmente la terapia con oxígeno y el soporte ventilatorio o ventilación mecánica, invasiva o no invasiva. Estas opciones terapéuticas son complementadas por acciones educativas así como la rehabilitación respiratoria, que será administrada en el periodo de convalecencia del paciente.

Durante una EAEPOC, se entiende por insuficiencia respiratoria aguda (o crónica agudizada) a la condición clínica donde hay disminución de la PaO₂ con o sin incremento de la PaCO₂ (insuficiencia respiratoria tipo I y II respectivamente).

En estas condiciones, la insuficiencia respiratoria se presenta cuando el sistema respiratorio no puede responder con una ventilación alveolar adecuada al flujo sanguíneo, dada una mecánica pulmonar severamente afectada.

Tanto la hipoxemia como la hipercapnia en los pacientes con EPOC están determinadas en parte por los trastornos V_A/Q.⁷⁴⁻⁷⁷ Durante las EAEPOC, a la disminución de las fuerzas de retorno elástico pulmonar características de la enfermedad, se agrega un aumento en la obstrucción en la vía aérea y la hiperinflación dinámica, llevando a sobrecarga en los músculos respiratorios.⁷⁸ La eventual producción de hipoxemia y acidemia afecta aún más los músculos, generando un círculo vicioso que puede agravar más el estado ácido base y comprometer la salud y/o la vida del paciente.

Terapia con oxígeno

La hipoxemia puede poner en peligro la vida del paciente a través de diversos mecanismos (Vgr. provocando arritmias cardíacas), la meta del tratamiento con oxígeno es corregir la hipoxemia dentro del contexto de una insuficiencia respiratoria.⁷⁴ La administración de oxígeno inicial se hace a través de puntas nasales o por máscara facial con control de la fracción inspirada. El objetivo es mantener la SaO₂ en valores de 90-92% y de PaO₂ entre 60-65 mm de Hg. Estos niveles aseguran una máxima saturación de la hemoglobina al mismo tiempo que disminuyen la probabilidad de hipercapnia inducida por el empleo de oxígeno suplementario.^{75,76}

La sobre-corrección de la PaO₂ puede llevar a acidosis respiratoria, por lo que la administración de oxígeno deberá hacerse siempre en forma controlada bajo los parámetros arriba descritos. Aunque el mecanismo de agravamiento de la hipercapnia no está completamente dilucidado, la explicación usual proviene del hallazgo de que en los pacientes con hipercapnia crónica el estímulo para la respiración en cierto grado de hipoxemia. Los estudios también han sugerido otras explicaciones biológicas.⁷⁹

En la figura 4 se exponen las recomendaciones de este Consenso sobre el manejo de la terapia con oxígeno.

Soporte ventilatorio en la EAEPOC

El objetivo del soporte ventilatorio en pacientes con EA-EPOC e insuficiencia respiratoria es disminuir la mortalidad, la morbilidad y aliviar los síntomas.³³ A través de sus dos modalidades: el soporte ventilatorio no invasivo y el invasivo o tradicional, este último a través de intubación orotraqueal y en casos selectos por traqueostomía. El enfoque holístico es fundamental, teniendo que considerar factores como el bienestar o los deseos del paciente y su entorno familiar, la edad, gravedad de la EPOC, co-morbilidades, experiencias con EAEPOC previas del paciente, al igual que la experiencia del personal de salud y los recursos del centro hospitalario. La comunicación paciente-médico-comunidad siempre debe ser fluida, tratando de apegarse a la objetividad respecto al pronóstico, considerando la posibilidad de eventos adversos o la muerte, así como procurando el acercamiento del paciente a su familia y su espiritualidad si él así lo desea.

Ventilación mecánica no invasiva

El soporte ventilatorio no invasivo, también conocido como ventilación con presión positiva no invasiva (VPPNI) ampliamente utilizada en pacientes con EA-EPOC acidótica e hipercápnica.^{80,81}

Junto al tratamiento médico estándar discutido en este capítulo, una revisión sistemática de la literatura sostie-

ne que la VPPNI disminuye la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la falla terapéutica.⁸² Los objetivos de la VPPNI son:

- Mejorar el estado general del paciente
- Disminuir el trabajo respiratorio
- Disminuir la frecuencia respiratoria
- Aumentar el volumen minuto
- Disminuir la PaCO_2 y con ello mejorar el estado ácido-base.
- Mejorar la oxigenación

Las indicaciones y contraindicaciones relativas para el uso de la ventilación no invasiva se describen en el cuadro 12.

Al hablar de ventilación no invasiva este Consenso se refiere a la administración de soporte ventilatorio a través de una máscara o interfase, sea nasal, oronasal o facial, prescindiendo del tubo endotraqueal. Aparentemente la VPPNI parece no mejorar los desequilibrios V_A/Q y aunque el mecanismo exacto no se conoce, la evidencia sustenta el beneficio en el alivio de la pos-carga en los músculos respiratorios.⁷⁴

A diferencia de la ventilación invasiva, la VPPNI puede emplearse tempranamente, en forma intermitente, permite la fisioterapia, y la comunicación con el paciente. La forma de administrarla es por medio ventilador bi-nivel ciclado por presión (BiPAP), lo que traduce que tanto la presión inspiratoria como la espiratoria pueden variar y ser ajustadas en forma independiente.

No obstante la VPPNI mejora el pH, reduce la PaCO_2 en sólo una hora después de su institución,³⁴ no es una alternativa de la ventilación invasiva cuando esta última está indicada.

Debe tenerse en cuenta que la VPPNI también tiene limitaciones, se enumeran a continuación.⁸³

- Máscara o interfase incómoda/claustrofóbica
- Dolor facial en sitio de presión
- No protege la vía aérea
- No tiene acceso directo al árbol bronquial

Monitoreo de la VPPNI en EAEPOC

Una vez que el paciente se encuentra con VPPNI es importante realizar vigilancia estrecha de parámetros que pueden indicar mejoría o deterioro de los síntomas respiratorios en estos pacientes.⁴³

- Somnolencia, cefalea matutina, alivio de los datos de insuficiencia respiratoria aguda, confort del paciente
- Disminución de edema de miembros inferiores

- Frecuencia cardiaca
- Frecuencia respiratoria
- Gasometría arterial
- Oximetría de pulso
- Verificar efectos adversos como intolerancia a la mascarilla, fuga aérea, irritación de piel y ojos, necrosis del puente de la nariz, resequedad o congestión nasal, distensión gástrica, etc.

Ventilación mecánica invasiva o convencional

La decisión de iniciar la que llamamos ventilación invasiva o convencional no siempre es fácil y tiene que tener en cuenta en sentido estricto con el grado de reversibilidad del evento desencadenante, las comorbilidades, el estado funcional previo del individuo así como los deseos del paciente.

La indicación principal es la acidosis respiratoria grave o el agravamiento de la hipoxemia. El objetivo del soporte ventilatorio invasivo es precisamente el de ofrecer el soporte mientras el resto de las maniobras terapéuticas revierten la causa de deterioro. Las indicaciones se listan a continuación.

Indicaciones para iniciar ventilación mecánica convencional en EAEPOC^{34,43,83,84}

- Falla o intolerancia de la VPPNI (incluye criterios de exclusión de VPPNI, (Cuadro 12)
- Disnea grave con uso de músculos accesorios de la respiración y disociación toraco-abdominal
- Frecuencia respiratoria > 35/minuto
- Hipoxemia que pone en peligro la vida del paciente ($\text{PaO}_2 < 40$ mm Hg o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ o cortocircuitos > 20%)
- Acidosis respiratoria severa $\text{pH} < 7.25$ y/o hipercapnia grave ($\text{PaCO}_2 > 60$ mm de Hg o 8.0 kPa)
- Paro respiratorio
- Somnolencia
- Alteraciones del estado de alerta
- Complicaciones cardiovasculares (hipotensión, choque)
- Otras complicaciones: Alteraciones metabólicas, sepsis, neumonía, embolismo pulmonar, barotrauma, derrame pleural masivo, etc.

La mortalidad en la Terapia Intensiva en los pacientes con EAEPOC en soporte invasivo es aproximadamente entre el 15-20%,^{85,86} mucho menor que la mortalidad en insuficiencia respiratoria debida a otros padecimientos. Es prudente entonces, abandonar el nihilismo sobre la pobre recuperación de los pacientes con EPOC en ventilación mecánica. Debe en su lugar tenerse en cuenta que el mecanismo fisiopatológico limitante en este grupo de enfermos es la car-

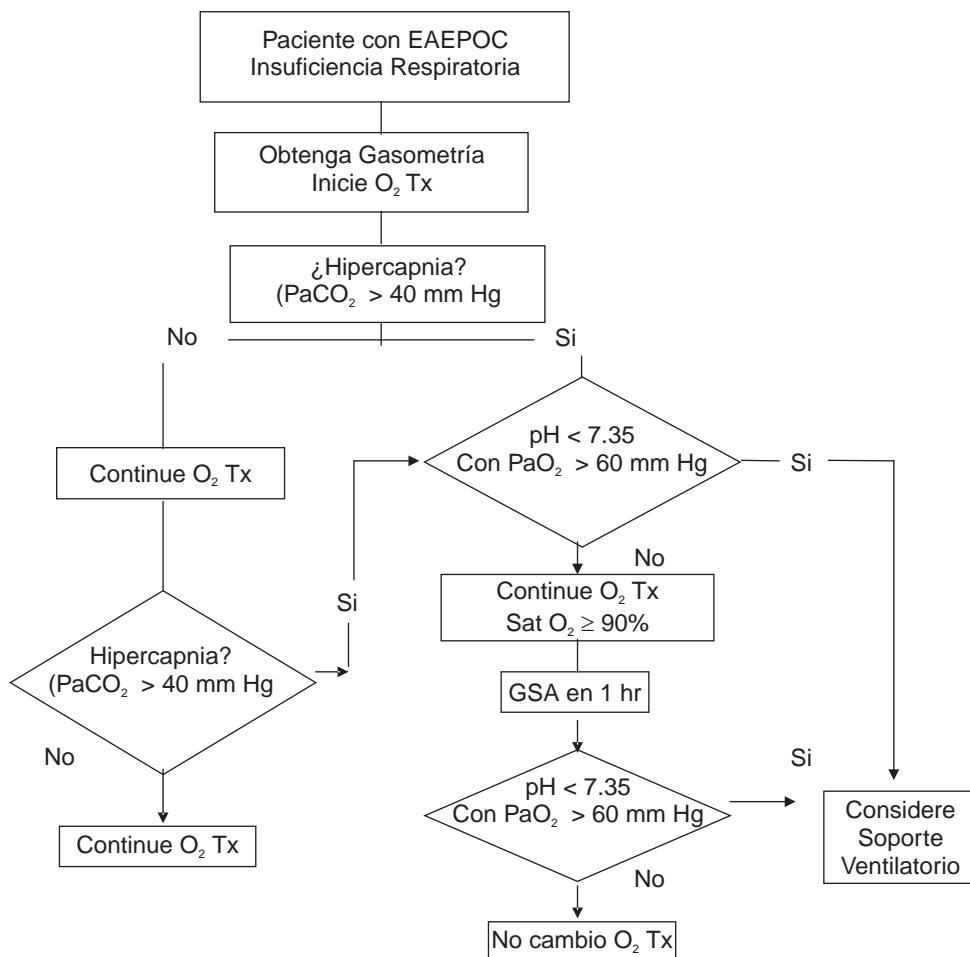


Figura 4. Recomendaciones manejo de la hipoxemia terapia con oxígeno suplementario.
Modificado de referencia 34.

O₂Tx: Terapia con oxígeno suplementario. GSA: Gasometría arterial.

ga de los músculos respiratorios más que el intercambio de gases,⁸⁷ lo que efectivamente prolonga el soporte ventilatorio con los riesgos que esto implica. En cambio, el destete prolongado suele ser el reto en estos pacientes junto con las complicaciones inherentes, es decir, las infecciones nosocomiales e incluso la muerte. El empleo de la VPPNI en el destete aunque no ha mejorado la mortalidad, pero ha contribuido a disminuir el tiempo de la ventilación mecánica.^{88,89}

La descripción de los modos ventilatorios a emplear en EAEPOC así como las estrategias de destete, exceden los objetivos de este Consenso, refiriéndose al lector a revisión de la literatura especializada.^{43,89-92}

Debe puntualizarse, sin embargo, que las modalidades controladas rara vez se indican por tiempo prolongado, por el riesgo de atrofia en los músculos respiratorios.⁹³ Una modalidad controlada (Vgr. ventilación

asistocontrolada) se emplea por corto periodo y luego se hace el cambio a una forma asistida (Vgr. ventilación con soporte de presión). Los estudios fisiológicos en sujetos normales sugieren un tiempo de al menos 24 horas para una completa recuperación de las fibras diafrágmáticas a estímulos de baja frecuencia.⁹⁴ Por el mismo motivo, el paciente puede inicialmente requerir de sedación, pero debe evitarse en lo posible la parálisis para disminuir sus efectos adversos: debilidad muscular, dificultad en el manejo de secreciones, etc.⁹⁵

EDUCACIÓN PARA LA SALUD EN EAEPOC

En el contexto de una EAEPOC las estrategias en cuanto a la educación para la salud serán generalmente instituidas durante la convalecencia del paciente, haciéndole extensivas a la familia y consisten en:

Enfoque preventivo hacia los factores de riesgo (tabaquismo, ocupacionales, vacunación, etc.) así como su tratamiento.⁹⁶

Manejo de medicamentos aerosoles, oxígeno. Enfatizar en no aumentar las dosis, en la adherencia al tratamiento y a las consultas subsecuentes.

REHABILITACIÓN RESPIRATORIA EN EAEPOC

La rehabilitación respiratoria no está indicada durante la EAEPOC, sino durante el periodo de convalecencia o recuperación, como se ha indicado previamente. Un curso de 8 semanas de entrenamiento físico en pacientes con EPOC después de una exacerbación aguda ha resultado en mejoría tanto de la calidad de vida como de la capacidad al ejercicio.⁹⁷

Una revisión sistemática de la literatura que incluyó 6 ensayos clínicos sugiere que la rehabilitación respiratoria ha contribuido a reducir el riesgo de recaídas, hospitalizaciones y la mortalidad por EAEPOC, enfatizando además en la potencial reducción en los costos por atención.⁹⁸ Su empleo a nivel domiciliar resulta promisorio.

REFERENCIAS

1. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 21: 46S-53S.
2. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-1422.
3. Wouters EF. The burden of COPD in the Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003; 97: S51-S59.
4. Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 446-52.
5. Kanner RE, Anthonisen NR, Connell JE. The Lung Health Study research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 358-364.
6. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-1648.
7. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigations (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-967. Errata en: *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 386.
8. Mac Nee W. Pathophysiology of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Editado por Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D. Marcel Dekker, Inc. 2004: 29-49.
9. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398S-401S.
10. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
11. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608-1613.
12. Piquette CA, Rennard SI. Assessment of Severity of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Editado por Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D. Marcel Dekker, Inc. 2004: 203-227.
13. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
14. Hurst JR, Wedzicha JA. Chronic obstructive pulmonary disease: the clinical management of an acute exacerbation. *Postgrad Med J* 2004; 80: 497-505.
15. Tellez-Rojo MM, Romieu I, Ruiz-Velasco S, Lezana MA, Hernandez-Avila MM. Daily respiratory mortality and PM10 in México City. Importance of consider the place of death. *Eur Respir J* 2000; 16: 391-396.
16. Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 26-33.
17. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 420-428.
18. Gomez FP, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary Gas Exchange in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Editado por Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D. Marcel Dekker, Inc. 2004: 137-159.
19. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and Mortality-Related Factors After Hospitalization for Acute Exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459-467.
20. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, Huber P, Muller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9-19.
21. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson MA, Bilello JA, Hagan GW, Vessey RS, Wedzicha JA. Use of Plasma Biomarkers at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 867-874. Véase Editorial Müller B, Tamm M. Biomarkers in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Among the Blind, the One-eyed is King. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 848-849.

22. Clague JE, Carter J, Pearson MG, Calverley PMA. Physiological determinants of inspiratory effort sensation during CO₂ rebreathing in normal subjects. *Clin Sci* 1993; 85: 637-642.
23. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638-1654.
24. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 73-80.
25. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250-258.
26. Miravitles M, Espinosa C, Fernandes-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M, and study group of bacterial infections in COPD. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116: 40-46.
27. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276.
28. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S121.
29. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax* 1997; 52: S1-S28.
30. Siafakas NM, Wedzicha JA. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 387-400.
31. Brunton S, Carmichael BP, Colgan R, Feeney AS, Fenck AM, Quintiliani R, Scott G. Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis: A Primary Care Consensus Guideline. *Am J Manag Care* 2004; 10: 689-696.
32. Sharma S, Anthonisen NR. In: *Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Editado por Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D. Marcel Dekker, Inc. 2004: 331-344.
33. Adkison JD, Konzerm SL. Management of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 929-939.
34. Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations. Management. *Thorax* 2006; 61: 535-544. Cuadros en el siguiente sitio web: <http://www.thoraxjnl.com/supplemental>.
35. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 1411-1419.
36. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
37. Tzoufi M, Mentzelopoulos SD, Roussos C, Armaganidis A. The effect of nebulized salbutamol, external positive end-expiratory pressure, and their combination on respiratory mechanics, hemodynamics, and gas exchange in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Anesth Analg* 2005; 101: 843-850.
38. Dhand R. Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 27-38.
39. Bennett WD. Effects of beta-adrenergic agonists on mucociliary clearance. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S291-S297.
40. Berry BB, Shinto RA, Wong FH, Despars JA, Light RW. Nebulized versus spacer for bronchodilator delivery in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. *Chest* 1989; 1241-1246.
41. Willaert W, Daenen M, Bomans P, Verleden G, Decramer M. What is the optimal treatment strategy for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations? *Eur Respir J* 2002; 19: 928-935.
42. Di Marco F, Verga M, Santus P, Morelli N, Cazzola M, Centanni S. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir Med* 2006; 100: 1925-1932.
43. Khirani S, Georgopoulos D, Rossi A, Moxham J. Ventilator support in chronic obstructive pulmonary disease: invasive and noninvasive. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 401-429.
44. Dhand R, Duarte AG, Jubran A, Jenne JW, Fink JB, Fahey PJ, Tobin MJ. Dose-response to bronchodilator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 388-393.
45. Nava S, Karakurt S, Rampulla C, Braschi A, Fanfulla F. Salbutamol delivery during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled study. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1627-1635.
46. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. 12: New treatments for COPD. *Thorax* 2003; 58: 803-808.
47. Dhand R, Tobin MJ. Bronchodilator delivery with metered-dose inhalers in mechanically-ventilated patients. *Eur Respir J* 1996; 9: 585-595.
48. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med* 1991; 115: 241-247.
49. Rice KL, Leatherman JW, Duane PG, Snyder LD, Harmon KR, Abel J, Niewoehner DE. Aminophylline for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A controlled trial. *Ann Intern Med* 1987; 107: 305-309.
50. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, Agusti-Vidal A. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988; 1: 536-539.
51. Barbera JA, Reyes A, Roja J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic ob-

- tructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1328-1333.
52. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxantines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002168.
 53. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 713-717.
 54. Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, Chung KF, Adcock IM, Barnes PJ. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 8921-8926.
 55. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med* 2004; 200: 689-695.
 56. Ito K, Ito M, Elliott MW, Ito K, Ito M, Cosio B, Caramori G, Kon OM, Barczyk A, Hayashi S, Adcock IM, Hogg JC, Barnes PJ. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1967-1976.
 57. Barnes PJ. Theophylline for COPD. Reinstatement in the light of new evidence? *Thorax* 2006; 61: 742-744.
 58. Hirano T, Yamagata T, Gohda M, Yamagata Y, Ichikawa T, Yanagisawa S, Ueshima K, Akamatsu K, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. Inhibition of reactive nitrogen species production in COPD airways: comparison between inhaled corticosteroid and oral theophylline. *Thorax* 2006; 61: 761-766.
 59. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2527-2536.
 60. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JA. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001288.
 61. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980; 92: 753-757.
 62. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989; 95: 563-567.
 63. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 407-412.
 64. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, Dickinson G, Brison R, Rowe BH, Dreyer J, Yetisir E, Cass D, Wells G. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2618-2625.
 65. Niewohner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of veterans affairs cooperative study group. *N Engl J Med* 1999; 24(340): 1941-1947.
 66. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456-460.
 67. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, Rouleau M, Boukhana M, Martinot JB, Duroux P. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 698-703.
 68. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119: 1190-1209.
 69. Moretti M, Fabbri LM, Clini E. Water-electrolyte imbalances in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. En acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Editado por Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D. Marcel Dekker, Inc. 2004: 265-279.
 70. Broekhuizen R, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Metabolism and nutrition In acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. En acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Editado por Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D. Marcel Dekker, Inc. 2004: 281-304.
 71. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1271-1274.
 72. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, Carone M, Celli B, Engelen M, Fahy B, Garvey C, Goldstein R, Gosselink R, Lareau S, MacIntyre N, Maltais F, Morgan M, O'Donnell D, Prefault C, Reardon J, Rochester C, Schols A, Singh S, Troosters T; ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390-1413.
 73. Greenstone M, Lasserson TJ. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000223.
 74. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1285-1291.
 75. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, Touaty E, Daghfous J, Pariente R, Derenne JP. 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.
 76. Moloney ED, Kiely JL, McNicholas WT. Controlled oxygen therapy and carbon dioxide retention during exacerbations of chronic pulmonary disease. *Lancet* 2001; 357: 526-528.

77. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax* 2006; 61: 354-361.
78. Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, Calverley PMA. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1510-1516.
79. Robinson TD, Freiberg DB, Regnis JA, Young IH. The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1524-1529.
80. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, Isabey D, Harf A. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-822.
81. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931-1935.
82. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliot MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane systematic review and meta-analysis*. *BMJ* 2003; 185-197.
83. Elliott MW. Noninvasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Editado por Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D. Marcel Dekker, Inc. 2004: 405-424.
84. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001; 56: 708-712.
85. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguia C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ; Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation. A 28-day international study. *JAMA* 2002; 287: 345-355. –Véase comentarios en *JAMA*. 2002; 287: 1805.
86. Dolan S, Varkey B. Prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Op Pulm Med* 2005; 11: 149-152.
87. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1115-1123.
88. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, Brigada P, Fracchia C, Rubini F. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 721-728.
89. Squadrone E, Frigerio P, Fogliati C, Gregoretti C, Conti G, Antonelli M, Costa R, Baiardi P, Navalesi P. Noninvasive versus invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory deamed to require ventilatory assistance. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1303-1310.
90. Georgopoulos D, Rossi A. Invasive mechanical ventilation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. En *acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Editado por Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D. Marcel Dekker, Inc. 2004: 425-473.
91. Douglas JV, Schmidt GA, Hall JB. Acute-on chronic respiratory failure. In: *Principles of Critical Care*. Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH. Tercera edición, McGraw Hill 2005: 549-565.
92. Jubran A, Tulaimat A. Weaning from the ventilator. In: *Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Editado por Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D. Marcel Dekker, Inc. 2004: 475-506.
93. Ambrosino N, Simonds AK. Mechanical ventilation. In: *Muir JF, Ambrosino N, Simonds AK. Pulmonary Rehabilitation*. *Eur Respir Mono* 2000; 13: 155-176.
94. Laghi F, D'Alfonso N, Tobin MJ. Pattern of recovery from diaphragmatic fatigue over 24 hours. *J Appl Physiol* 1995; 79: 539-546.
95. Manthous CA, Chatila W. Prolonged weakness after withdrawal of atracurium. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1441-1443.
96. McEwen A, Hajek P, McRobbie H, West R. Manual of smoking cessation: a guide for counsellors and practitioners. Blackwell Publishing. 2006: 33-56.
97. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomized controlled study. *BMJ* 2004; 329: 1209.
98. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality-a systematic review. *Respiratory Research* 2005; 6: 54-66.
99. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, Rodriguez D, Rudez J, Scholer A, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. The use of B-type natriuretic peptide in the management of elderly patients with acute dyspnoea. *J Intern Med* 2005; 258: 77-85.
100. Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation of obstructive lung diseases: therapy. *Eur Respir Mon* 2006; 36: 16-33.