

Año 2004

Número 21

Versión electrónica en:  
[www.easp.es](http://www.easp.es)  
(todas las publicaciones desde 1994)

*Boletín Terapéutico* ANDALUZ

MONOGRAFÍAS

# EPOC: Tratamiento farmacológico



Escuela Andaluza de Salud Pública  
CONSEJERÍA DE SALUD

Año XIX, nº 21, 2004

## Centro Andaluz de Información de Medicamentos

Redacción: CADIME,  
Escuela Andaluza de Salud Pública  
Cuesta del Observatorio, 4  
Apdo. 2070. Granada 18080, España.  
Tfno. (958) 02 74 00, Fax (958) 02 75 05  
e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es  
www.easp.es

Bol Ter Andal Monogr  
Depósito Legal: GR-507/1994  
ISSN: 1130 - 5495

### CONSEJO DE REDACCION

**REDACTOR JEFE:** José María Recalde Manrique. **SECRETARIO**

**DE REDACCIÓN:** Antonio Matas Hoces. **REDACCIÓN CADIME:**

Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez,  
Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez,  
José María Recalde Manrique. **CONSEJO DE REDACCIÓN:** Víctor Bolívar Galiano,  
Juan Ramón Castillo Ferrando, María de Cueto López, José Antonio Durán Quintana,  
Javier Galiana Martínez, Fernando Gamboa Antiñolo, Pablo García López,  
Gonzalo García Molina, María Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres,  
M.ª Dolores Murillo Fernández, Julio Romero González,  
José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre,  
Juan Tormo Molina, Concepción Verdú Camarasa.

**DISEÑO GRÁFICO:** Pablo Gallego. Córdoba.

**FOTOCOMPOSICIÓN:** Portada, S.L. Granada.

**IMPRESIÓN:** Copartgraf, S. Coop. And. Granada.



## RELACIÓN DE MONOGRAFÍAS EDITADAS

- 1 — Hipertensión arterial: tratamiento, 1988.
- 2 — Antiácidos y antiulcerosos, 1988.
- 3 — Especial farmacovigilancia, 1989.
- 4 — Medicamentos y lactancia, 1993.
- 5 — Prevención y tratamiento de la osteoporosis, 1994.
- 6 — Estupefacientes: prescripción y dispensación, 1994.
- 7 — Vasodilatadores periféricos, activadores cerebrales, agentes vasoactivos, 1995.
- 8 — Medicamentos y embarazo, 1995.
- 9 — Asma: Tratamiento, 1996.
- 10 — Aproximación al tratamiento farmacológico de los ancianos, 1996.
- 11 — Tratamiento de la tuberculosis en Atención Primaria, 1997.
- 12 — Tratamiento farmacológico de la infección por VIH, 1997.
- 13 — Actualización del tratamiento de la hipertensión arterial en adultos, 1998.
- 14 — Tratamiento hipolipemiante en adultos, 1998.
- 15 — Diabetes Mellitus tipo 2: tratamiento, 1999.
- 16 — Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria, 1999.
- 17 — Antiagregantes plaquetarios en atención primaria, 2000.
- 18 — Aproximación al tratamiento del insomnio en atención primaria, 2000.
- 19 — Medicamentos y lactancia, 2001.
- 20 — Terapia hormonal sustitutiva, 2002.
- 21 — EPOC: Tratamiento farmacológico, 2004.

# **EPOC: Tratamiento farmacológico**

*En la revisión de esta monografía ha participado como consultor externo, el Dr. D. Francisco Marín Sánchez. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Neumología. Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.*



## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN: IMPORTANCIA DEL PROBLEMA</b> .....	<b>7</b>
<b>II. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>III. FACTORES DE RIESGO: PAPEL DEL TABACO</b> ....	<b>9</b>
<b>IV. DIAGNÓSTICO</b> .....	<b>10</b>
<b>V. TRATAMIENTO DE LA EPOC: OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>VI. TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE</b> .....	<b>15</b>
VI.1. Medidas generales: Abandono del tabaco ....	<b>15</b>
VI.2. Tratamiento farmacológico .....	<b>17</b>
VI.2.1. <i>Broncodilatadores</i> .....	<b>18</b>
VI.2.2. <i>Metilxantinas</i> .....	<b>22</b>
VI.2.3. <i>Corticoesteroides</i> .....	<b>22</b>
VI.2.4. <i>Asociaciones</i> .....	<b>24</b>
VI.2.4.1. Agonistas $\beta_2$ de acción corta + Anticolinérgicos .....	<b>25</b>
VI.2.4.2. Agonistas $\beta_2$ de acción larga + Corticoesteroides inhalados ...	<b>25</b>
VI.2.5. <i>Mucolíticos</i> .....	<b>27</b>
VI.2.6. <i>Vacunaciones</i> .....	<b>28</b>
VI.2.7. <i>Otros tratamientos</i> .....	<b>28</b>

VI.2.7.1	Rehabilitación y ejercicio físico .....	<b>28</b>
VI.2.7.2.	Oxigenoterapia .....	<b>28</b>
VI.2.7.3.	Tratamiento quirúrgico .....	<b>29</b>
<b>VII.</b>	<b>EXACERBACIONES DE LA EPOC .....</b>	<b>29</b>
VII.1.	Definición, etiología y gravedad .....	<b>30</b>
VII.2.	Diagnóstico microbiológico .....	<b>32</b>
VII.3.	Tratamiento de las exacerbaciones .....	<b>33</b>
VII.3.1.	<i>Tratamiento Farmacológico</i> .....	<b>33</b>
VII.3.1.1.	Broncodilatadores .....	<b>33</b>
VII.3.1.2.	Metilxantinas .....	<b>35</b>
VII.3.1.3.	Corticoesteroides .....	<b>36</b>
VII.3.1.4.	Antibióticos .....	<b>36</b>
VII.3.1.5.	Mucolíticos .....	<b>37</b>
VII.3.2.	<i>Otros tratamientos</i> .....	<b>38</b>
VII.3.2.1.	Fisioterapia .....	<b>38</b>
VII.3.2.2.	Oxigenoterapia .....	<b>38</b>
VII.3.2.3	Soporte Ventilatorio .....	<b>38</b>
VII.3.2.4	Otras medidas .....	<b>39</b>
<b>VIII.</b>	<b>RECOMENDACIONES PRÁCTICAS .....</b>	<b>39</b>
<b>IX.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>42</b>
<b>X.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>46</b>

## **I. INTRODUCCIÓN: IMPORTANCIA DEL PROBLEMA**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) puede considerarse una enfermedad grave, cuyo principal y casi exclusivo factor de riesgo es el consumo de tabaco; y, constituye la enfermedad respiratoria de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en nuestro medio (1,2). Las consultas motivadas por la EPOC suponen una de las causas de atención médica más frecuente (el 12 % de las consultas en Atención Primaria) (3), a lo que se añade un importante coste socioeconómico; y, una gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes. Durante muchos años esta enfermedad ha sido infradiagnosticada, pese a tener unas consecuencias que tienden a ser fatales a medio plazo y a estar bastante más extendida de lo que parece, lo que puede deberse en cierta medida a una definición imprecisa y variable a lo largo del tiempo (2).

La mayoría de los datos disponibles sobre su prevalencia y morbilidad provienen de países desarrollados. Estos datos infravaloran el impacto global de la EPOC, debido a que usualmente sólo se diagnostica cuando la enfermedad está avanzada y es clínicamente evidente. Por otra parte, la definición imprecisa y variable de la EPOC ha dificultado cuantificar su morbi-mortalidad, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. En el Estudio sobre el Impacto Global de las Enfermedades, auspiciado por la OMS y el Banco Mundial, se estimaba que la prevalencia mundial de EPOC en 1990 era de 9,34/1.000 en hombres y 7,33/1.000 en mujeres; si bien, en dicho estudio se incluyen todos los grupos de edad y se infravalora la verdadera prevalencia de la EPOC en los adultos de edad avanzada (4).

En España, la EPOC supone un problema de salud pública de gran magnitud, al afectar al 9% de la población comprendida entre 40 y 70 años (siendo su prevalencia ligeramente inferior en las mujeres, aunque está aumentando), lo que representaría la existencia de 1.500.000 afectados (5,6). Constituye la cuarta causa de muerte en los países de nuestro entorno

y se prevé que su morbilidad se triplicará dentro de diez años (2,4,5). En 1995, en Andalucía, esta enfermedad supuso, la tercera causa de muerte en la población mayor de 65 años, y la sexta en el grupo de edad comprendido entre los 15 y 64 años; siendo la tasa de mortalidad por esta causa de 7,8 casos por cada 100.000 habitantes (7).

La EPOC, al producir incapacidad y disminuir la calidad de vida del paciente representa un elevado coste (7). Se calcula que el gasto sanitario medio por enfermo desde el momento en el que se le diagnostica la enfermedad (en torno a los 50 años), hasta el final de su vida, asciende a unos 30.050 € (8). Según estimaciones recientes de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), podría generar unos costes económicos anuales en España de más de mil millones de euros (2), destinándose para su atención el 2% del presupuesto de la sanidad pública española (0,25% del PIB) (9).

Recientemente se han publicado los resultados de un análisis económico internacional sobre el coste sanitario que supone la EPOC. En dicho estudio se señala que el coste anual de la EPOC para el sistema sanitario español alcanzaría los 3.238 €/paciente, con un coste indirecto de 300 €/paciente, y un coste total de 3.538 €/paciente/año. Una importante proporción de dicho importe se atribuye a los costes de la hospitalización (2.708 €), que supone casi el 84% del coste directo total de la enfermedad; siendo las exacerbaciones agudas de la EPOC la principal causa de hospitalización en estos pacientes (10). El uso de medicamentos en los pacientes con EPOC es considerable, en Andalucía; durante 1996, el gasto farmacéutico por broncodilatadores y mucolíticos sobrepasó los 54 millones de euros (7).

## II. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La EPOC se caracteriza por la presencia de un trastorno ventilatorio de causa obstructiva, carácter crónico y poco reversible. Cursa con disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [ $FEV_1$ ] y una reducción de la relación  $FEV_1$ /capacidad vital forzada [FVC]). El tabaquismo es el factor de riesgo más frecuentemente asociado a la enfermedad, aunque sólo una parte de los fumadores evolucionan hasta presentar las alteraciones anatómopatológicas propias de la EPOC, originadas por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco (5,11).

Se considera que existe una obstrucción al flujo aéreo cuando tras una espirometría forzada el  $FEV_1$  es  $< 80\%$  del valor de referencia y la relación  $FEV_1/FVC$  es  $< 70\%$  (1,4-7,12-15).

La espirometría –valor de  $FEV_1$ , expresado como porcentaje del valor de referencia- es el mejor indicador de gravedad de la obstrucción al flujo aéreo en la EPOC. Aunque existen diversas propuestas de clasificación de gravedad según dicho valor, los límites definidos son relativamente arbitrarios. En nuestro país, basándose en el valor del  $FEV_1$ , la SEPAR ha propuesto la siguiente clasificación de la EPOC (1,7,11):

- EPOC leve:  $FEV_1$  entre el 60 y el 80% del valor de referencia.
- EPOC moderada:  $FEV_1$  entre el 40 y el 59% del valor de referencia.
- EPOC grave:  $FEV_1 < 40\%$  del valor de referencia.

### **III. FACTORES DE RIESGO: PAPEL DEL TABACO**

Entre los factores de riesgo para desarrollar la EPOC se encuentran los propios del huésped y los relacionados con la exposición al medioambiente. Uno de los factores relacionados con el huésped mejor documentado es el déficit hereditario de la enzima alfa-1-antitripsina. Los factores medioambientales de mayor importancia son el humo del tabaco y la exposición a polvos y sustancias químicas (4); si bien, la exposición a tóxicos inhalados es una causa poco frecuente en nuestro medio (5).

Existen evidencias sobre la estrecha relación de la EPOC con el consumo de tabaco, sobre todo si éste se inicia en edades tempranas de la vida (1,5,7). Aunque, la exposición al mismo produce cambios inflamatorios en todos los fumadores, sólo en algunos de ellos se da una respuesta anómala que determina el desarrollo de alteraciones anatómicas en las vías aéreas y parénquima pulmonar; de manera que, uno de cada cinco fumadores padece la enfermedad (1,4,5,7).

El tabaquismo constituye la principal causa de muerte evitable en los países desarrollados (16,17). En un reciente estudio epidemiológico se ha estimado que, en el mundo, la mortalidad derivada del tabaquismo en el año 2000 fue de 4,8 millones, siendo cuantitativamente tan elevada en los países industrializados como en los países en desarrollo; afectando en un 84% a los varones, especialmente en los países en desarrollo (18-19). Según datos estadísticos recientes, el 36% de la población general española de edad superior a los 16 años es consumidora habitual de tabaco (16,17).

## IV. DIAGNÓSTICO

Durante muchos años la EPOC ha sido una enfermedad ignorada y poco reconocida. En España la EPOC está infradiagnosticada; así, tres de cada cuatro personas que la padecen lo ignoran, lo que motiva que el diagnóstico suela establecerse en fases avanzadas de la enfermedad y se retrase el inicio del tratamiento (5). El estudio IBERPOC, realizado en siete zonas geográficas diferentes de España, muestra que el 80% de los pacientes que padecían una EPOC lo ignoraban; y, de los diagnosticados, tan sólo el 20% recibía un tratamiento adecuado (20).

Dada la importancia del problema, en nuestro medio se ha iniciado una campaña promovida por el programa *GOLD*, junto con la SEPAR y la SEMFYC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria), dirigida a reducir la morbi-mortalidad de esta enfermedad a través de una mejora en su diagnóstico precoz, tratamiento y prevención (21).

El diagnóstico de la EPOC (ver Tabla 1) debe considerarse en cualquier paciente de edad superior a los 35 años, con una historia de exposición a factores de riesgo (tabaquismo) que presente tos crónica, expectoración, disnea, o frecuentes bronquitis durante el invierno. El diagnóstico de confirmación se realizará mediante una espirometría forzada –valor de FEV<sub>1</sub>, expresado como porcentaje del valor de referencia– (1,4-6,14), que incluirá una prueba broncodilatadora. Asimismo, en la valoración inicial de la enfermedad se incluirá una radiografía de tórax en proyecciones postero-anterior y lateral (1,4-6).

Como se ha señalado, los valores espirométricos son un instrumento poco sensible para detectar los efectos sistémicos de la EPOC y los cambios originados por el tratamiento. Siendo necesario estudiar -junto a las pruebas funcionales- otras variables, como: el grado de disnea, la tolerancia al esfuerzo y el estado nutricional (5). Adicionalmente, existen diversas pruebas complementarias que pueden ser útiles en el diagnóstico de la EPOC (ver Tabla 2) (6).

La disnea es el principal síntoma de la EPOC, recomendándose su valoración a lo largo de la enfermedad. Entre los diversos instrumentos propuestos para medirla y valorarla, uno de los más sencillos es la escala modificada propuesta por el *British Medical Research Council* (1,7):

- Grado 0: Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
- Grado 1: Disnea al andar deprisa o subir una cuesta poco pronunciada.

## Principales indicadores\* para considerar el diagnóstico de EPOC

<b>Tos crónica</b>	Suele ser productiva y de predominio matutino, raramente es sólo nocturna. Puede ser intermitente o diaria, presentándose con frecuencia durante todo el día. No guarda relación con la gravedad o las alteraciones funcionales respiratorias.
<b>Expectoración</b>	Las características del esputo pueden ser de utilidad clínica. Un aumento de su volumen o purulencia puede indicar la presencia de una infección respiratoria. Un volumen expectorado superior a 30 ml/día sugiere la existencia de bronquiectasias.
<b>Disnea</b>	Progresiva y persistente, cuando se presenta existe ya una obstrucción moderada o grave al flujo aéreo. Es percibida de forma desigual por los pacientes y su relación con el declive en la función pulmonar no es estrecha. Aumenta con el esfuerzo y con las infecciones respiratorias.
<b>Antecedentes de exposición a factores de riesgo</b>	Tabaquismo Otros: Polvos o sustancias químicas laborales, humo de combustibles, etc.

\* Estos indicadores no son diagnósticos por sí mismos, siendo imprescindible realizar una espirometría para establecer el diagnóstico de EPOC, pero la presencia de varios indicadores incrementa la probabilidad de EPOC

**Tabla 1.** Modificada de (4,6)

- Grado 2: Incapacidad para mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, o necesidad de parar a descansar al andar en llano, al propio paso.
- Grado 3: Necesidad de parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano.
- Grado 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.

Aunque el valor del FEV<sub>1</sub> –expresado como porcentaje del valor de referencia–, es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción al flujo

---

## Exploraciones complementarias útiles en el diagnóstico de la EPOC

---

<b>Pruebas diagnósticas iniciales</b>	Espirometría forzada Prueba broncodilatadora Radiografía de tórax
<b>Pruebas diagnósticas adicionales</b>	Gasometría arterial Pulsioximetría Análisis de sangre y orina Electrocardiograma Determinación de alfa-1-antitripsina sérica
<b>Pruebas diagnósticas opcionales</b>	Test de difusión Pletismografía Determinación de distensibilidad pulmonar Test de la marcha de 6 a 12 minutos Ergometría respiratoria Oximetría nocturna Polisomnografía Tomografía computarizada torácica Ecocardiograma Hemodinámica pulmonar

---

**Tabla 2.** Tomada de (6)

aéreo, en los casos en los que no se conocen los datos funcionales previos del paciente, se puede utilizar el grado de disnea –cuando el paciente está clínicamente estable– para valorar la gravedad de la EPOC (si el grado de disnea es  $\geq 2$  la EPOC puede considerarse como grave) (11).

Para referirse a la enfermedad obstructiva que padecen los fumadores, se recomienda emplear el acrónimo EPOC, en vez de bronquitis crónica o enfisema. Dentro de su diagnóstico, habrá que diferenciarla del asma bronquial y de las enfermedades que cursan con disminución del flujo aéreo por una causa específica (ver Tabla 3) (1,4,11).

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer a partir de los 45-50 años de edad, y diez años después de surgir los primeros síntomas suele aparecer la disnea de esfuerzo. Al progresar la enfermedad, las reagudizaciones se van haciendo más frecuentes y graves. En los estadios avanzados pueden presentarse otras complicaciones como insuficiencia respiratoria crónica y *cor pulmonale* (6).

---

## Diagnóstico diferencial de la EPOC

---

<i>Diagnóstico</i>	<i>Características clínicas usuales</i>
<b>EPOC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aparición en la edad media</li> <li>– Sintomatología lentamente progresiva</li> <li>– Antecedentes de tabaquismo</li> <li>– Disnea –síntoma característico- con el ejercicio</li> <li>– Limitación del flujo aéreo poco reversible</li> </ul>
<b>Asma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inicio en la infancia</li> <li>– Variabilidad de los síntomas</li> <li>– La disnea no siempre es un síntoma característico</li> <li>– Asociación con alergia, rinitis y/o eczema</li> <li>– Historia familiar</li> <li>– Limitación del flujo aéreo generalmente reversible</li> </ul>
<b>Insuficiencia cardiaca congestiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La auscultación pulmonar muestra crepitantes en ambas bases</li> <li>– La radiografía de tórax muestra cardiomegalia y edema pulmonar</li> <li>– Las pruebas de función pulmonar indican restricción sin limitación del flujo aéreo</li> </ul>
<b>Bronquiectasias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gran cantidad de esputo purulento</li> <li>– Con frecuencia asociado con infecciones bacterianas</li> <li>– Estertores gruesos a la auscultación/acropaquia</li> <li>– La radiografía de tórax muestra dilataciones bronquiales y engrosamiento de la pared bronquial</li> </ul>
<b>Tuberculosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inicio a cualquier edad</li> <li>– La radiografía de tórax muestra infiltrados pulmonares o lesiones cavitadas</li> <li>– Confirmación microbiológica</li> <li>– Prevalencia local elevada de tuberculosis</li> </ul>
<b>Bronquiolitis obliterante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inicio en pacientes jóvenes sin historia de tabaquismo</li> <li>– Puede haber una historia de artritis reumatoide o exposición a humos</li> <li>– La tomografía computarizada en espiración muestra áreas hipodensas</li> </ul>
<b>Panbronquiolitis difusa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La mayoría de los pacientes son hombres y no fumadores</li> <li>– En su mayoría tienen sinusitis crónica</li> <li>– La radiografía de tórax y la tomografía computarizada de alta resolución muestran opacidades difusas pequeñas centrolobulares e hiperinsuflación</li> </ul>

---

**Tabla 3.** Modificada de (4).

## V. TRATAMIENTO DE LA EPOC: OBJETIVOS

En los últimos años se han publicado diferentes guías clínicas conteniendo recomendaciones para el tratamiento de la EPOC por parte de diferentes sociedades científicas nacionales e internacionales (1,12-15,22). Recientemente se ha publicado una versión preliminar de la guía del *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* (14) que, al igual que ocurre con la mayoría de las guías realizadas en los últimos tiempos (12,13), incluye el grado de evidencia científica; mientras que, en las más antiguas las recomendaciones son empíricas. En la literatura existen publicaciones en las que se comparan algunas de estas guías (22). Con el objeto de unificar criterios en la atención de los pacientes con EPOC, se ha puesto en marcha el programa internacional *GOLD*, que lidera la elaboración de guías de diagnóstico y tratamiento de la EPOC a nivel mundial. En el informe del Consenso *GOLD* –recientemente actualizado– se asigna a los componentes del tratamiento de la EPOC un nivel de evidencia (4).

En España, en los últimos años, también se han publicado diversos documentos de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Cabe destacar: los elaborados por el Grupo de Trabajo de la SEPAR (1); la última conferencia de consenso auspiciada por la SEPAR (5); y, el Consenso sobre Uso de Antimicrobianos en la Exacerbación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, elaborado por diferentes sociedades de nuestro país (6).

En Andalucía, en el año 2002 se publicó el “Proceso de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica” para su estudio como proceso asistencial integrado, con el objetivo de analizar la situación y crear una propuesta de cambio para el Sistema Sanitario Público de nuestra Comunidad Autónoma (7).

Para que el tratamiento de la EPOC sea eficaz es preciso evaluar la enfermedad, supervisarla y reducir los factores de riesgo (1,4,5,14). Los principales objetivos del tratamiento son (4,6):

- abandonar el hábito tabáquico;
- evitar la progresión de la enfermedad (preservando la función pulmonar o reduciendo su deterioro);
- aliviar los síntomas y prevenir agudizaciones;
- mejorar el estado general de salud, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio;
- prevenir, detectar y tratar precozmente las complicaciones,

- minimizar los efectos adversos de la medicación;
- prevenir y tratar las exacerbaciones; y,
- reducir la mortalidad.

En el proceso asistencial de la EPOC, después de realizar el diagnóstico, se deben programar todas las actividades necesarias para una atención integral –farmacológica, educativa, rehabilitadora y de apoyo psicosocial– y continuada del paciente, tanto en situación de estabilidad clínica como en las agudizaciones, de acuerdo con criterios protocolizados y utilizando la mejor evidencia científica disponible. Para ello es necesario realizar un trabajo multidisciplinar que requiere la participación de médicos, profesionales de enfermería, fisioterapeutas y trabajadores sociales (7).

Se realizarán revisiones periódicas según la evolución clínica y funcional; facilitando las medidas educacionales y terapéuticas (ejercicios respiratorios, manejo de la oxigenoterapia, métodos de deshabitación tabáquica, manejo de los distintos sistemas de inhalación, etc.) que logren una mejoría clínica, de la calidad de vida y un aumento de la supervivencia (7).

La atención al paciente por su Médico de Familia debe ser rápida, facilitando el acceso a las ayudas de apoyo y farmacológicas para la deshabitación del tabaco, así como a las inmunizaciones que se consideren efectivas. Así mismo, los distintos profesionales sanitarios deberían informar a los pacientes, de forma coordinada y clara, sobre la evolución de la enfermedad y los procedimientos que se les van a realizar. Es importante un apoyo afectivo y psicosocial, así como una atención domiciliaria para aquellos que estén imposibilitados o tengan dificultad para desplazarse (7).

## **VI. TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE**

### **VI.1. Medidas generales: Abandono del tabaco**

El tabaco desempeña un importante papel en la patogenia de la enfermedad, ya que es el causante del inicio del proceso inflamatorio. La prevención primaria de la EPOC deberá dirigirse en este sentido, al ser el tabaquismo el factor de riesgo más importante para su desarrollo; y, el abandono del mismo, la medida más eficaz para frenar la progresión de la enfermedad (5,7,14,16). En los pacientes con EPOC hay una disminución del FEV<sub>1</sub> progresiva e irreversible, más acelerada que en la población normal. La caída anual del FEV<sub>1</sub> oscila entre 20-30 ml en la población sin EPOC, alcanzando

los 60-80 ml en pacientes con EPOC. Hasta ahora, el abandono del tabaco ha constituido la única medida eficaz para disminuir la caída del FEV<sub>1</sub> (23).

El consejo médico a los pacientes fumadores con EPOC, en el sentido de abandonar el tabaquismo, constituye uno de los componentes más importantes del tratamiento de esta enfermedad (4,24). Incluso, el consejo breve al fumador (de tres minutos de duración) sobre la urgente necesidad de abandonar el hábito, puede ser eficaz (4). El empleo del consejo médico como técnica de deshabitación se asocia a una tasa de abandono –durante al menos un año– del 6%, frente al 4% en caso de no realizarlo (24). En una revisión que incluía los resultados de 16 ensayos clínicos, se observó que el consejo tenía un pequeño efecto sobre las tasas de abandono; siendo mayor la tasa de éxito en aquellos estudios que incluían visitas de seguimiento en comparación con los que no las incluían (25).

Los profesionales sanitarios juegan un papel fundamental en el control del tabaquismo. Siendo imprescindible realizar una correcta valoración de las características de cada fumador para seleccionar de forma individualizada el método de deshabitación, proporcionando información adecuada a cada paciente, y realizando un seguimiento eficaz tras el inicio de la deshabitación (16,17).

Se dispone de numerosos y variados métodos para la deshabitación al tabaco (no farmacológicos y farmacológicos), utilizándose con frecuencia varios sistemas de forma simultánea (en la Tabla 4 se relacionan algunos de estos métodos). Se recomienda el tratamiento farmacológico cuando las medidas de apoyo no son suficientes (4). Aunque no existe un medicamento de elección que se adapte a todos los fumadores, numerosos estudios indican que la terapia sustitutiva de nicotina (chicles y sistemas de liberación transdérmica) aumentan considerablemente la tasa de abstinencia a largo plazo (4,17). Existen pocas evidencias de que los ansiolíticos ayuden a dejar de fumar; algunos antidepresivos como bupropión y nortriptilina pueden ser eficaces en la deshabitación tabáquica, aunque no está claro que estos efectos sean específicos para medicamentos concretos, o sean un efecto de clase (26).

---

## Métodos de deshabituación al tabaco

---

### MÉTODOS NO FARMACOLÓGICOS

---

Apoyo de los profesionales de la salud	
Métodos modificadores de la conducta:	refuerzo positivo de la voluntad mediante el control y restricción de estímulos, control de situaciones imprevistas, des-sensibilización, relajación, etc.
Procedimientos aversivos.	
Materiales de apoyo para conseguir la autoayuda:	folletos, casetes, filtros muy potentes, video-casetes, programas de ordenador, etc.
Grupos de apoyo.	
Hipnosis.	
Acupuntura.	
Programas comunitarios.	

---

### MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

---

Sustitutivos de la nicotina:	chicles y formas de liberación transdérmica.
Reductores de los síntomas asociados al síndrome de abstinencia nicotínica:	clonidina (no autorizada para este uso en España); lobelia; ansiolíticos; antidepresivos (tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y bupropión.
Otros:	Se han ensayado otros fármacos, de diversos grupos terapéuticos, pero sin obtenerse grandes resultados. Algunos de ellos son: propranolol, naltrexona, naloxona, escopolamina, hormonas adrenocorticotropas, mecamilamina, etc.

---

**Tabla 4.** Modificada de (17)

## VI.2. Tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento farmacológico en la EPOC es prevenir y controlar los síntomas de la enfermedad, para reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, y mejorar el estado general de salud del paciente y la tolerancia al ejercicio. Ninguno de los medicamentos existentes para el tratamiento de esta enfermedad ha mostrado su eficacia para reducir el declive progresivo a largo plazo de la función pulmonar (4).

### **VI.2.1. Broncodilatadores**

Como se ha señalado, la EPOC se caracteriza fundamentalmente por una obstrucción irreversible del flujo aéreo, por lo que los broncodilatadores (beta-agonistas, anticolinérgicos) constituyen la base del tratamiento farmacológico de esta enfermedad al facilitar dicho flujo aéreo. Suelen mejorar la sintomatología, aunque no siempre producen cambios en los valores espirométricos o éstos son de escasa magnitud. Con relación a la vía de administración, resulta preferible utilizar estos agentes en inhalación, ya que al administrarlos por vía oral los efectos adversos sistémicos aumentan (14).

Los broncodilatadores se pueden administrar a demanda, o bien de forma regular, para evitar o reducir la aparición de síntomas (4,6,14). Los fármacos broncodilatadores más frecuentemente utilizados son los agonistas  $\beta_2$ , de acción corta (fenoterol, salbutamol, terbutalina) o de acción larga (formoterol, salmeterol) (4,6,14,27,28); y los anticolinérgicos de acción corta (bromuro de ipratropio) o de acción larga (bromuro de tiotropio) (4,6,14,27,29-31) (Tabla 5).

Los broncodilatadores de acción corta se recomiendan como tratamiento empírico inicial, para disminuir la disnea y facilitar la capacidad para realizar ejercicio físico. Utilizándose los de acción larga para el tratamiento de los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con broncodilatadores de acción corta, o que presentan dos o más exacerbaciones al año. En estos pacientes también puede intensificarse el tratamiento con broncodilatadores de acción corta o iniciar una terapia combinada, asociándolos a un anticolinérgico de acción corta (14).

Para evaluar la eficacia de la terapia broncodilatadora, además de valorar la función pulmonar, hay que tener en cuenta otros parámetros, como: la mejoría sintomatológica, la posibilidad de poder llevar una vida activa y de realizar ejercicio físico, y, la rapidez de la desaparición de los síntomas tras el tratamiento (14). La elección del broncodilatador dependerá de la respuesta clínica individual, de los efectos adversos que origine en cada paciente, de las preferencias individuales y de la relación coste/eficacia (4,6,14,28).

#### **Agonistas $\beta_2$**

Producen broncodilatación al relajar directamente la musculatura lisa de las vías respiratorias mediante la estimulación de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos y el incremento del AMP cíclico intracelular (4,14,28). Al igual que

ocurre con los anticolinérgicos, los agonistas  $\beta_2$  también originan una disminución de la hiperinsuflación pulmonar (estática y dinámica), lo que podría explicar la existencia de beneficios clínicos en ausencia de variaciones claras del FEV<sub>1</sub> (14). Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia asociados a los agonistas  $\beta_2$ , han sido: tos, irritación orofaríngea, broncoconstricción, palpitaciones, taquicardia, nerviosismo, temblor, hipopotasemia, náuseas y vómitos (6).

Los agonistas  $\beta_2$  de acción larga (formoterol, salmeterol) permiten su administración dos veces al día, frente a los agonistas  $\beta_2$  de acción corta (fenoterol, salbutamol, terbutalina) que requieren ser administrados cuatro veces al día (4,14,28). No se dispone de estudios clínicos que comparen la eficacia clínica de formoterol frente a salmeterol en el tratamiento de la EPOC, pero ambos han mostrado en algunos estudios su eficacia frente a placebo para mejorar la sintomatología, los resultados de las pruebas de espirométricas y la calidad de vida (14,28).

Se dispone de algunas evidencias que apoyan la eficacia de formoterol y salmeterol en el tratamiento de pacientes con EPOC estable frente a bromuro de ipratropio y a placebo en cuanto a disminuir la frecuencia de utilización de inhaladores como terapia de rescate. Aunque algunos estudios han mostrado el efecto de los agonistas  $\beta_2$  de acción larga en cuanto a aumentar el FEV<sub>1</sub>, no se han observado mejorías en la capacidad de realizar ejercicio, siendo escasa la evidencia disponible sobre la eficacia de estos agentes durante las exacerbaciones de la EPOC (32).

En una revisión sistemática en la que se evaluaba la eficacia de los agonistas  $\beta_2$  de acción larga en pacientes con EPOC, que incluía los resultados de 8 ensayos clínicos controlados, se concluye que el tratamiento con agonistas  $\beta_2$  de acción larga originó incrementos mínimos en los valores del FEV<sub>1</sub>, sin que dicha mejoría de la función respiratoria se asociara a mejoría de la calidad de vida o a reducción de la disnea. Si bien, los autores señalan que, en los escasos ensayos clínicos incluidos en esta revisión, se pusieron de manifiesto cierta variabilidad en su calidad metodológica y en la forma de expresar los resultados (33).

Los agonistas  $\beta_2$  de acción corta resultan igual de eficaces al utilizarlos de forma regular que al utilizarlos a demanda (14,34). Según los resultados de una revisión sistemática en la que se evalúa la eficacia de estos agentes, incluyendo 13 ensayos clínicos randomizados (4 de ellos en la misma cohorte de pacientes), el uso de estos fármacos redujo el grado de disnea y mejoró el FEV<sub>1</sub>; si bien, la mayoría de los datos provienen de estudios antiguos, de escasa duración y realizados en un reducido número de pacientes (35).

## Anticolinérgicos

Los agentes anticolinérgicos de acción corta (bromuro de ipratropio) y de acción prolongada (bromuro de tiotropio) producen broncodilatación al reducir la contracción de la musculatura lisa, antagonizando el tono colinérgico endógeno (4,14,28). Presentan un efecto broncodilatador comparable –o incluso superior– al observado con los agonistas  $\beta_2$  de acción corta, con un mayor margen de seguridad. Cuando se utilizan conjuntamente con los agonistas  $\beta_2$  se observa un efecto aditivo broncodilatador (1,6).

No se han localizado revisiones sistemáticas en las que se compare la eficacia de los anticolinérgicos de acción corta frente a placebo u otros broncodilatadores (14). Si bien, se dispone de tres ensayos clínicos (36-38) en los que se registraron incrementos del FEV<sub>1</sub> en los pacientes tratados con bromuro de ipratropio frente a los tratados con placebo, aunque no se muestra la magnitud del efecto alcanzado. En uno de éstos, la disnea y la calidad de vida mejoraron significativamente frente a los tratados con placebo (38); mientras que, en los restantes estudios (36,37) no se pusieron de manifiesto diferencias significativas frente al placebo en la sintomatología, disnea, capacidad de ejercicio o calidad de vida. También se investigó la necesidad de utilizar tratamiento de rescate, observándose, en dos estudios (36,38) una reducción en su utilización, mientras que en el último estudio no se observaron diferencias significativas (37).

Al igual que ocurría con los agentes de acción corta, tampoco se dispone de revisiones sistemáticas sobre los anticolinérgicos de acción prolongada (14). En la actualidad, el bromuro de tiotropio es el único fármaco de esta clase disponible en terapéutica. Se trata de un agente anticolinérgico para inhalación de acción prolongada, que permite su administración en una única dosis diaria, a diferencia del bromuro de ipratropio que precisa ser administrado cuatro veces al día. En diversos ensayos clínicos comparativos a corto plazo frente a placebo, el tratamiento con bromuro de tiotropio mejoró de forma significativa la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>) de los pacientes con EPOC, asociándose a mejoras significativas sobre otros criterios de evaluación como el número de exacerbaciones y el grado de disnea. Por el momento, no está suficientemente establecida su superioridad sobre el bromuro de ipratropio con relación a la mejoría del FEV<sub>1</sub>; ni su efecto a largo plazo sobre la evolución de los valores espirométricos (39).

## Broncodilatadores inhalados más frecuentemente utilizados

Fármaco	Presentación	Especialidades farmacéuticas	Dosis media / intervalo	Dosis máxima	Inicio de acción	Efecto máximo	Duración de la acción
<b>Agonistas <math>\beta_2</math></b>							
Salbutamol	IPC: 100 µg/puls 200 dosis	Buto Asma®, Ventolin®	200 µg/4-6 h	1.600 µg/día	40-50 s	15-20 min	3-6 h
Terbutalina	IPC: 250 µg/puls 400 dosis IPS: 500 µg/puls polvo 200 dosis	Terbasmin® Terbasmin Turbuhaler®	500 µg/4-6 h	6.000 µg/día	40-50 s	15-20 min	3-6 h
Salmeterol	IPC: 25 µg/puls 60 y 120 dosis IPS: 50 µg 60 alvéolos	Beglan®, Betamican®, Inaspir®, Servent® Beglan Accuhaler®, Betamican Accuhaler®, Inaspir Accuhaler®, Servent Accuhaler®	50 µg/12 h	200 µg/día	18 min	3-4 h	12 h
Formoterol	IPC: 12 µg/puls 50 dosis IPS: 12 µg 60 cápsulas IPS: 4,5 y 9 µg/puls 60 dosis	Broncoral®, Foradi®, Neblik® Broncoral®, Foradi®, Neblik® Oxis Turbuhaler®	12 µg/12 h	48 µg/día	1-3 min	2 h	12 h
<b>Anticolinérgicos</b>							
Ipratropio, bromuro	IPC: 20 µg/puls 300 dosis IPS: 40 µg 60 cápsulas	Atrovent® Atrovent®	20-40 µg/6-8 h	320 µg/día	15 min	30-60 min	4-8 h
Tiotropio, bromuro	IPS: 18 µg 30 cápsulas	Spiriva® + Disp. HandiHaler®	18 µg/24 h	18 µg/24 h	30 min	1,5-3 h	> 24h

IPC: inhalador presurizado convencional (pMDI) – IPS: inhalador en polvo seco (DPI)  
Puls: pulsación; Disp: dispositivo

**Tabla 5.** Tomada y modificada de (6, 27, 29, 30, 31)

### **VI.2.2. Metilxantinas**

El empleo de metilxantinas en el tratamiento de la EPOC resulta controvertido al ser unos fármacos de margen terapéutico estrecho, que presentan un débil efecto broncodilatador. Los preparados de teofilina y sus derivados se han utilizado durante muchos años en el tratamiento de la EPOC. Al parecer actúan relajando la musculatura lisa de las vías aéreas; si bien, su mecanismo de acción no se conoce por completo (4,6,7,14).

En una revisión sistemática que incluía 20 ensayos clínicos en los que se evaluaba la eficacia de teofilina oral frente a placebo en pacientes con EPOC estable, se ha observado un modesto efecto sobre los valores de FEV<sub>1</sub> y la capacidad vital, junto a una ligera mejoría de los valores de la gasometría (40).

En el tratamiento de la EPOC estable, la teofilina no parece ofrecer ventajas frente a los broncodilatadores en inhalación, al ser su efecto broncodilatador ligero, sus efectos adversos graves y originar interacciones con diversos medicamentos (4,6,7,14). Su administración debería reservarse para pacientes que no responden al tratamiento con broncodilatadores de acción corta o larga; o a los que no se les pueda administrar fármacos en inhalación. En los pacientes que utilicen estos fármacos se precisa controlar su potencial toxicidad y las interacciones, especialmente en personas mayores que pueden presentar cambios farmacocinéticos (14).

### **VI.2.3. Corticoesteroides**

La EPOC es una enfermedad que cursa con una reacción inflamatoria de las vías aéreas frente al humo del tabaco. En el estudio anatomopatológico del lavado broncoalveolar de pacientes con EPOC se observa un incremento de macrófagos, neutrófilos y eosinófilos (23).

El uso de corticoesteroides en el tratamiento de la EPOC resulta muy controvertido, existiendo claras discrepancias entre las distintas guías disponibles, no hay consenso sobre su papel en la terapéutica de la EPOC en el momento actual (41). Probablemente, su utilización en esta enfermedad se base en la extrapolación de los resultados obtenidos con estos fármacos en el asma: enfermedad de base inflamatoria en la que los corticoesteroides inhalados han demostrado su eficacia en el control de la inflamación (14,23,38); si bien, ambos procesos difieren en su presentación clínica, sustrato inflamatorio y tipo de lesión histológica (14).

Los principales estudios realizados sobre este tema ofrecen, por el momento, resultados contradictorios y poco concluyentes; no habiéndose observado que la administración de corticoesteroides inhalados –incluso a dosis elevadas– reduzca el número de células inflamatorias ni los niveles de citoquinas en pacientes con EPOC. Cuando esté indicada la prescripción de corticoesteroides resulta preferible su utilización por vía inhalatoria, al presentar por esta vía mejor perfil de seguridad (14,23,42).

Con relación a los estudios realizados en los últimos años para establecer el papel de los corticoesteroides inhalados en la terapéutica de esta enfermedad, cabe destacar algunos en los que su utilización no ha mostrado una mejoría significativa de la función pulmonar ni del grado de protección frente a otros broncodilatadores (41):

- Estudio *EUROSCOP*, realizado con budesonida frente a placebo, que incluyó 1277 pacientes con EPOC leve ( $FEV_1 < 75\%$ ). En dicho estudio aunque se observó una ligera mejoría del  $FEV_1$  en los 6 primeros meses, ésta desapareció a los tres años (43).
- Estudio *CCS (Copenhagen City Lung Study)*, realizado en 290 pacientes con EPOC leve, en el que se evaluó –a lo largo de 36 meses– la eficacia de budesonida inhalada frente a placebo, no observándose ningún beneficio clínico (44).
- Estudio *LHS (Lung Health Study II)*, realizado en 1116 pacientes con EPOC leve, en el que se evaluó la eficacia de triamcinolona inhalada (dosis de 600  $\mu\text{g}$ /dos veces al día) frente a placebo. Aunque el tratamiento con el corticoesteroide inhalado no redujo el declive en los valores de  $FEV_1$  en pacientes con EPOC, se asoció a una menor reactividad de las vías respiratorias y a la mejora de la sintomatología (45).
- El estudio *ISOLDE*, realizado en 751 pacientes con EPOC grave ( $FEV_1$  del 50% del valor teórico), tenía como objetivo establecer el efecto a largo plazo de la fluticasona (500  $\mu\text{g}$ /dos veces al día). Los resultados de este estudio mostraron una mejoría del declive del  $FEV_1$  –sin alcanzar significación estadística–, una disminución en el número de exacerbaciones y una mejoría de la calidad de vida (46).

Asimismo, se dispone de dos meta-análisis sobre el papel de los corticoesteroides inhalados en el tratamiento de la EPOC. En el primero, se concluyó que en la EPOC moderada-grave ( $FEV_1 < 45\%$  del valor teórico), su uso disminuía el declive del  $FEV_1$ , especialmente utilizados a dosis relativamente elevadas (47). Mientras que en el segundo, recientemente termina-

do, su uso durante periodos de 24 a 54 meses, no tuvo un efecto significativo sobre la velocidad de caída del FEV<sub>1</sub> (41).

El uso de corticoesteroides por vía inhalatoria no está desprovista de riesgos para el paciente; así, su utilización en la EPOC multiplica por dos el riesgo de padecer candidiasis oral o la aparición de hematomas cutáneos, observándose un ligero efecto sistémico al disminuir los niveles de cortisol en sangre; asimismo, en diversos ensayos clínicos, su uso se ha asociado a la aparición de cataratas (48). Por otra parte, en una revisión sistemática no se ha puesto de manifiesto el efecto de los corticoesteroides inhalados a dosis convencionales sobre la densidad mineral ósea o el riesgo de fracturas en pacientes con asma o con EPOC moderada (49).

Con relación al uso de corticoesteroides por vía oral, la información disponible es menos favorable aún. Así, un meta-análisis que incluía 15 estudios –con un total de 445 pacientes– realizados para evaluar la eficacia del tratamiento con corticoesteroides orales (prednisona) en pacientes con EPOC estable, ha mostrado que el efecto de los corticoesteroides sobre el FEV<sub>1</sub> es modesto (incluso a dosis elevadas), sin que se disponga de evidencias que apoyen que su utilización se asocie a un aumento de la capacidad vital o la calidad de vida (50). No existiendo evidencias que demuestren su beneficio a largo plazo, si bien éste conlleva un riesgo de efectos adversos, en ocasiones graves. En este sentido, su uso durante periodos prolongados de tiempo puede asociarse a la aparición de miopatía esteroidea que favorece el desarrollo de debilidad muscular, reducción de la funcionalidad e insuficiencia respiratoria, en los pacientes con EPOC avanzada (4).

En algunos pacientes con EPOC muy avanzada, los corticoesteroides podrían ser de utilidad, en el tratamiento de las exacerbaciones. Cuando se utilicen durante un periodo largo de tiempo, la dosis empleada será lo más baja posible; siendo necesario controlar la aparición de osteoporosis y administrar un tratamiento preventivo, especialmente en los mayores a los 65 años (14).

Los corticoesteroides inhalados podrían adicionarse al tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada en pacientes que presenten un FEV<sub>1</sub> ≤ 50 % y que hayan tenido dos o más exacerbaciones de la enfermedad que precisaran tratamiento antibiótico o corticoesteroides orales en los últimos 12 meses (14).

#### **VI.2.4. Asociaciones**

Como los distintos fármacos broncodilatadores actúan sobre las vías aéreas y la función pulmonar a través de diferentes mecanismos, su asocia-

ción podría ofrecer ventajas para algunos pacientes con EPOC. Entre los distintos tipos de asociaciones recomendadas, se encuentran: 1) agonistas  $\beta_2$  + anticolinérgicos; 2) agonistas  $\beta_2$  + teofilina; 3) anticolinérgicos + teofilina; y, 4) agonistas  $\beta_2$  + corticoesteroides inhalados. Por el momento no se dispone de revisiones sistemáticas en las que se evalúen estas asociaciones; si bien, si son abundantes los ensayos clínicos controlados realizados con las mismas (14). En España están autorizadas para el tratamiento de la EPOC las combinaciones de: agonistas  $\beta_2$  de acción corta + anticolinérgicos (salbutamol + bromuro de ipratropio) (51); y agonistas  $\beta_2$  de acción larga + corticoesteroides en inhalación (formoterol + budesonida) (52), (salmeterol + fluticasona) (53).

#### VI.2.4.1. Agonistas $\beta_2$ de acción corta + anticolinérgicos

La asociación de salbutamol + bromuro de ipratropio está indicada para el tratamiento del broncoespasmo reversible asociado con la EPOC en pacientes que requieren más de un broncodilatador (51). En diversos ensayos clínicos (54-56) esta combinación de fármacos ha demostrado mayor eficacia que la observada tras la administración de cada agente por separado (14), produciendo un incremento del FEV<sub>1</sub> superior y más duradero, sin que haya evidencia de aparición de taquifilaxia en tratamientos de hasta 90 días de duración (4).

#### VI.2.4.2. Agonistas $\beta_2$ de acción larga + corticoesteroides inhalados

En un meta-análisis (57) que incluía cuatro ensayos clínicos, en los que se comparaba la asociación de corticoesteroides en inhalación + agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada frente a la monoterapia y/o placebo, solamente en uno de estos ensayos (58) se registra una superioridad de la asociación (formoterol + budesonida) frente al broncodilatador solo y frente a placebo, en cuanto a reducir el riesgo de exacerbaciones graves. A diferencia del asma, su utilización en la EPOC resulta prematura, sin que se hayan establecido sus ventajas frente a la monoterapia; precisándose de más estudios que establezcan definitivamente su lugar en la terapéutica de esta enfermedad.

- La asociación de formoterol + budesonida está autorizada en España para el tratamiento de pacientes con EPOC grave (FEV<sub>1</sub> <

50%) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que presenten síntomas significativos a pesar de seguir el tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción larga (52). Recientemente se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos para evaluar la eficacia de esta combinación de fármacos (58,59), uno de ellos como *abstract* (59). El estudio –de un año de duración– que se ha publicado en su totalidad, es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo y de grupos paralelos, en el que se evaluaron la eficacia y la seguridad de esta asociación de fármacos en un solo inhalador frente a placebo, budesonida y formoterol, en 812 pacientes con EPOC moderada a grave. Los resultados de este estudio indicaron que esta asociación tiene utilidad en el tratamiento a largo plazo de la EPOC moderada a grave, al reducir la media de reagudizaciones graves por paciente y año en el 24% frente a placebo y en el 23% frente a formoterol; elevándose el FEV<sub>1</sub> en el 15% frente a placebo y en el 9% frente a budesonida (58).

- La asociación de salmeterol + fluticasona está indicada para el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC grave (FEV<sub>1</sub> < 50% del normal) y un historial de exacerbaciones repetidas, con presencia de síntomas significativos pese al uso regular de broncodilatadores (53). Con esta combinación de fármacos se han realizado diversos ensayos clínicos controlados en pacientes con EPOC (60-62). Según los resultados de uno de ellos (N = 691 pacientes), la administración de salmeterol + fluticasona mejoraría la obstrucción de las vías respiratorias, aportando otros beneficios clínicos, como: reducción de la intensidad de la disnea, y de la necesidad de utilizar tratamientos de rescate con salbutamol y mejoría del estado general de salud (60).

Los resultados de otro ensayo clínico –realizado en 723 pacientes durante 24 semanas– mostraron que la utilización de salmeterol + fluticasona aportó mejoría clínica y de la función pulmonar matinal; siendo superior a la utilización de estos fármacos de forma aislada, sin que se registraran más efectos adversos (61). En el estudio TRISTAN, la utilización de salmeterol + fluticasona mostró su eficacia para controlar la sintomatología y mejorar la función pulmonar de los pacientes con EPOC, sobre la utilización de estos fármacos aisladamente, sin que se haya detectado un mayor riesgo de efectos adversos (62).

Por último, en un estudio retrospectivo realizado en pacientes con EPOC, tratados en el ámbito de la atención primaria de salud en el Reino Unido, se observó que el uso regular de fluticasona –ya sea de forma aislada o en combinación con salmeterol– se asociaba a un aumento de la supervivencia (63).

### **VI.2.5. *Mucolíticos***

El empleo de agentes con acción mucolítica y antioxidante resulta un tema controvertido ya que aunque su uso pueda dar lugar a un ligero descenso del número de episodios de exacerbación en pacientes con EPOC, las evidencias disponibles en este sentido son limitadas. Se precisa conocer los resultados de ensayos clínicos controlados más amplios que confirmen su eficacia; al haberse realizado la mayoría de los estudios disponibles en pacientes con bronquitis crónica, y no –específicamente– en pacientes con EPOC (1,14). Se dispone de una revisión sistemática que incluye 23 estudios realizados con mucolíticos –en su mayoría N-acetilcisteína– en adultos con bronquitis crónica o EPOC. En dicha revisión se observó que el tratamiento con estos fármacos se asociaba a una ligera reducción de en las exacerbaciones agudas, sin ningún efecto aparente sobre la evolución del FEV<sub>1</sub> o sobre la frecuencia de hospitalización; no observándose diferencias entre los distintos agentes mucolíticos (64).

En una revisión que incluía los resultados de dos revisiones sistemáticas –una de ellas la anterior– para evaluar la eficacia de la N-acetilcisteína en la bronquitis crónica, se encontraron once ensayos randomizados con 2.500 pacientes, e información sobre el análisis de 2.000 pacientes. En nueve de los ensayos, no padecieron reagudización el 49% de los que tomaban N-acetilcisteína y el 31% de los que tomaban placebo. El beneficio relativo fue del 1,6 (95% intervalo de confianza de 1,4 a 1,8) y el número necesario de tratamientos para prevenir la exacerbación fue de 5,8 (4,5 a 8,1). En cinco de los ensayos, el 61% de los pacientes consideraron como bueno o excelente su tratamiento en el grupo de los tratados con N-acetilcisteína frente al 35% del grupo placebo (65).

La utilización de mucolíticos podría considerarse, especialmente, en pacientes con EPOC estable que presentan tos crónica productiva. Reservándose el tratamiento continuado para aquellos pacientes que presenten una mejoría clínica evidente en términos de reducción de la frecuencia de tos y de la producción de esputo (14).

## **VI.2.6. Vacunaciones**

Se recomienda administrar de forma anual la vacuna antigripal a los pacientes con EPOC, ya que su utilización condiciona una disminución de la morbilidad durante los períodos epidémicos, pudiendo reducir aproximadamente a la mitad la incidencia de mortalidad y evolución a formas graves. Sin embargo, las evidencias disponibles no apoyan recomendar la administración de la vacuna antineumocócica de forma generalizada en estos pacientes (24). Asimismo, tampoco está recomendado el empleo de agentes inmunomoduladores ni de vacunas microbianas polivalentes al ser la información disponible muy limitada, no existiendo evidencia científica que apoye su eficacia en estos pacientes (1,4).

## **VI.2.7. Otros tratamientos**

### VI.2.7.1. Rehabilitación y ejercicio físico

Un aspecto de especial importancia en el tratamiento de los pacientes con EPOC es que eviten un estilo de vida sedentario, por lo que se recomienda la práctica regular de ejercicio, aunque éste sea simplemente caminar, al haberse puesto de manifiesto su eficacia en diversos ensayos clínicos randomizados en pacientes con EPOC de moderada a grave. Asimismo, se dispone de evidencias firmes que apoyan que el seguimiento de programas de fisioterapia mejora la disnea, aumentando la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida de los pacientes. Los programas de rehabilitación respiratoria podrían estar indicados para aquellos pacientes que, tras un tratamiento farmacológico óptimo, presenten limitaciones frente al esfuerzo. Situación que suele darse en pacientes con enfermedad moderada-grave; si bien, el FEV<sub>1</sub> no puede emplearse como criterio de selección (1,4,5,7,13,14).

### VI.2.7.2. Oxigenoterapia

A medida que la EPOC progresa, los pacientes presentan frecuentemente hipoxia. Cuando ésta es leve, es bien tolerada; pero, cuando es grave, pueden aparecer signos de *cor pulmonale* (14).

De acuerdo con los resultados de una revisión sistemática, que incluía cinco ensayos clínicos realizados en pacientes con EPOC, la oxigenoterapia

a largo plazo mejoró la supervivencia en un grupo seleccionado de pacientes con hipoxemia grave ( $PO_2$  arterial  $< 8.0$  kPa). Si bien, no parece mejorar la supervivencia en pacientes con hipoxemia moderada o en los que sólo presentan desaturación arterial por la noche. Asimismo, según los resultados de uno de los estudios incluidos en esta revisión, la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) –durante un mínimo de 15 horas al día– mejoraría la supervivencia de algunos pacientes con hipoxemia grave, con respecto a su uso solo durante la noche (66).

La OCD está indicada para pacientes cuya  $PaO_2$  sea  $<55$  mm Hg; o bien en aquellos en los que oscile entre 55 y 60 mm Hg, si existen indicios de repercusión orgánica (*cor pulmonale* crónico, poliglobulia con hematocrito  $>50\%$ , trastornos del ritmo cardíaco o repercusión sobre las funciones intelectuales) (1,4,7). La OCD puede indicarse de forma transitoria tras un episodio de insuficiencia respiratoria aguda, valorando su continuación (al menos a los 2-3 meses) cuando el paciente se encuentre clínicamente estable. Se debe exigir que el paciente no fume o incluirlo previamente en un programa de deshabituación. En los pacientes que cumplen los criterios de OCD y realizan una vida activa se aconseja utilizar sistemas portátiles de oxigenoterapia (1,7).

### VI.2.7.3. Tratamiento quirúrgico

Algunos pacientes con EPOC se pueden beneficiar de procedimientos quirúrgicos con los que es posible mejorar la función pulmonar y la calidad de vida. Dentro de estos procedimientos se incluyen: el trasplante pulmonar, la cirugía de reducción de volumen pulmonar y la bullectomía. Estos procedimientos, asociados a una elevada morbi-mortalidad, están indicados exclusivamente en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, que no hayan mejorado con el tratamiento convencional, pero que puedan rehabilitarse potencialmente tras el tratamiento quirúrgico (1,4,5,7).

## VII. EXACERBACIONES DE LA EPOC

Las reagudizaciones o exacerbaciones de la EPOC constituyen el principal motivo de consulta médica, así como la principal causa de ingreso hospitalario en estos pacientes. Siendo la mortalidad asociada a las exacerbaciones del 14% (6). El coste derivado de las exacerbaciones de la EPOC supone

una parte sustancial del coste total de la atención a estos enfermos. Suelen estar causadas por infecciones y por la contaminación ambiental; si bien, la causa no se puede identificar hasta en la tercera parte de los casos. Siendo tema de controversia el papel que juegan en su génesis las infecciones bacterianas (4,11).

## VII.1. Definición, etiología y gravedad

Aunque se carece de una definición uniformemente aceptada, dada la diferente sintomatología y gravedad con las que puede cursar (14), se puede definir la exacerbación como el empeoramiento de la sintomatología de los pacientes en relación a su situación basal, que cursa con aumento de la disnea, de la expectoración, purulencia del esputo, aumento de la tos o cualquier combinación de estos síntomas. Otros síntomas que pueden aparecer, son: malestar general, insomnio, somnolencia, fatiga, depresión y confusión. Asimismo, la disminución de la tolerancia al ejercicio, fiebre, y la aparición de nuevas anomalías radiológicas pueden anunciar el desarrollo de una exacerbación (4,7,14). Existen otras enfermedades con sintomatología similar que pueden afectar a pacientes con EPOC por lo que se hace necesario realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías, tales como: neumonía, neumotórax, insuficiencia ventricular izquierda, edema pulmonar, embolia pulmonar, cáncer de pulmón, obstrucción de vías respiratorias altas, derrame pleural y aspiración recurrente (14).

Diversos factores han sido implicados como causantes de exacerbaciones de EPOC (hiperrespuesta bronquial, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar, etc); si bien, en el 75% de los casos la etiología de las exacerbaciones es infecciosa (4,6,11,14). En la Tabla 6 se describen diversas causas conocidas de exacerbación de EPOC. El agente etiológico es de carácter bacteriano principalmente: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Chlamydia pneumoniae* (6,11). En pacientes con exacerbación grave que requiere ventilación asistida, la infección puede estar causada por *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus parainfluenzae*. En la práctica suele sospecharse que el agente etiológico es bacteriano cuando hay un aumento en la producción de esputo y en su purulencia. El resto de las reagudizaciones infecciosas suelen estar causadas por virus -especialmente durante los meses de invierno- y muy raramente por otros microorganismos (11,14).

## Diversas causas de exacerbación de EPOC

<b>Agentes infecciosos:</b>	Rinovirus (Resfriado común)
	Virus de la gripe (Influenza)
	Parainfluenza
	Coronavirus
	Adenovirus
	Virus respiratorio sincitial
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Streptococcus Pneumoniae</i>
	<i>Moraxella Catarrhalis</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>
	<b>Agentes contaminantes:</b>
Partículas contaminantes	
Dióxido de azufre	
Ozono	

**Tabla 6.** Tomada de (14)

Algunas de las exacerbaciones de EPOC son de carácter leve y pueden tratarse en el propio domicilio del paciente; si bien, los casos graves requieren hospitalización, ya que suponen un riesgo vital. Diversos factores pueden ser indicativos de la gravedad de la reagudización (19), en la Tabla 7 se presentan algunos signos de gravedad (14). En general, para valorar la gravedad de una exacerbación habrá que tener en cuenta la historia clínica previa, los síntomas, el examen físico, las pruebas de función pulmonar, la gasometría arterial y otras pruebas de laboratorio. En la anamnesis se tendrán en cuenta el tiempo de evolución del empeoramiento y la aparición de nuevos síntomas, la frecuencia y gravedad de la disnea y de los ataques de tos, el volumen y la coloración del esputo, la limitación de las actividades cotidianas, los antecedentes de otras exacerbaciones, los requerimientos de hospitalización, y el régimen actual de tratamiento (4,7,14).

## Criterios de gravedad en las exacerbaciones de EPOC

Cianosis intensa
Obnubilación u otros síntomas neurológicos
Disnea intensa. Frecuencia respiratoria > 25 respiraciones/min
Frecuencia cardíaca > 110 lat/min
Respiración paradójica
Uso de la musculatura accesoria de la respiración
Fracaso muscular ventilatorio
Marcada reducción de las actividades cotidianas

Tabla 7. Modificada de (7,14)

### VII.2. Diagnóstico microbiológico

Tal como se ha señalado, resulta frecuente en pacientes con EPOC la presencia de bacterias en sus secreciones respiratorias, incluso durante las fases de estabilidad. Estos mismos microorganismos pueden estar presentes en el momento de la exacerbación, o bien pueden ser la causa de ésta. Durante la reagudización, el número de bacterias aumenta, lo cual indica que hay una modificación de la relación entre el huésped y el patógeno (11).

En un reciente documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en las exacerbaciones de EPOC, publicado en España, se recogen recomendaciones sobre la indicación de realizar un diagnóstico etiológico, considerándose que éste no se precisa en pacientes que no requieran ingreso hospitalario y no presenten factores de riesgo; mientras que, de entre los que precisen ser tratados en el hospital, pueden seleccionarse los pacientes con mayor riesgo de presentar infección por microorganismos poco frecuentes (*P. Aeruginosa*) o resistentes a los antibióticos. Asimismo, es aconsejable el estudio microbiológico en casos de tratamiento antibiótico previo, tratamiento con esteroides, curso prolongado de la enfermedad, presencia de más de cuatro exacerbaciones al año; y, si existe obstrucción grave de las vías respiratorias ( $FEV_1 < 40\%$ ). En los pacientes ingresados en la UCI resulta aconsejable realizar un diagnóstico microbiológico. Por último, también se recomienda su realización en los pacientes con mala respuesta al tratamiento empírico, con persistencia de signos y síntomas a las 72 horas de iniciar el tratamiento (11).

## **VII.3. Tratamiento de las exacerbaciones**

Como se ha señalado, el tratamiento de la exacerbación puede realizarse de forma ambulatoria o en el hospital. Inicialmente, el tratamiento del paciente con exacerbación de EPOC leve a moderada se puede realizar en el domicilio del paciente; y, en el ámbito hospitalario cuando existan criterios de gravedad (Tabla 7) o factores de riesgo (Tabla 8) que así lo aconsejen, cuando se valoren otros diagnósticos, o cuando la evolución de la exacerbación sea desfavorable (7,11). En la Tabla 9 se presentan algunos criterios que pueden ayudar a decidir sobre el ámbito dónde tratar la exacerbación. Independientemente del lugar donde se realice el tratamiento, en cualquier episodio de exacerbación se recomienda realizar un seguimiento a las 48-72 horas de la primera consulta para modificar el tratamiento o valorar la necesidad –en caso de evolución desfavorable– del ingreso hospitalario (7,11,14,42).

### ***VII.3.1. Tratamiento farmacológico***

#### **VII.3.1.1. Broncodilatadores**

El aumento de la disnea, en relación a la situación basal, constituye un síntoma común durante las exacerbaciones de EPOC. Habitualmente el tratamiento consiste en administrar broncodilatadores de acción corta a dosis mayores a las utilizadas cuando el paciente estaba en situación estable (14) (ver apartado VI.2.1.). Asimismo, los broncodilatadores pueden utilizarse mediante el mismo sistema de inhalación empleado habitualmente: inhaladores de cartucho presurizado [pMDI]; inhaladores de polvo seco [DPI]; o, en caso de necesidad pueden emplearse nebulizadores, sistema de inhalación de gran utilidad en pacientes con bajo nivel de conciencia, ya que no precisa de coordinación activación-inspiración (14,31).

La selección del sistema de inhalación se realizará en función de la dosis requerida, la capacidad del paciente para manejar el dispositivo y la disponibilidad de personal sanitario que supervise el tratamiento. Si durante las exacerbaciones de EPOC se utilizan nebulizadores (siempre de forma provisional), se recomienda volver a utilizar el dispositivo de inhalación habitual en situaciones estables tan pronto como sea posible; esto permitirá que el paciente pueda continuar el mismo tratamiento en su domicilio. Si el pacien-

---

## Factores de riesgo en una agudización y de recaídas en la EPOC moderada/grave

---

Edad > 70 años

Existencia de comorbilidad cardiovascular

Disnea importante

Más de tres agudizaciones en el último año

Historia de fracasos terapéuticos anteriores

Condiciones sociales del entorno familiar y domiciliario

---

**Tabla 8.** Tomada de (7)

---

## Algunos factores para decidir dónde tratar al paciente con una exacerbación de EPOC

---

Factor	Tratamiento domiciliario	Tratamiento hospitalario
Capacidad para permanecer en el domicilio	Si	No
Disnea	Moderada	Grave
Estado general	Bueno	Pobre o deteriorado
Nivel de actividad	Bueno	Pobre/ paciente en cama
Cianosis	No	Si
Empeoramiento del edema periférico	No	Si
Nivel de conciencia	Normal	Afectado
Recibe oxigenoterapia habitualmente	No	Si
Circunstancias sociales	Buenas	Vive solo / no puede hacer frente a la enfermedad
Confusión aguda	No	Si
Inicio brusco	No	Si
Presencia de otras enfermedades asociadas (cardiopatías, diabetes)	No	Si
SaO <sub>2</sub> < 90%	No	Si

---

**Tabla 9.** Modificada de (14)

te presenta hipercapnia o acidosis, el nebulizador deberá funcionar mediante chorro de aire, en vez de oxígeno, para evitar el empeoramiento de la hipercapnia; y, en caso de precisar la administración de oxígeno, se dará a bajas concentraciones (14).

Durante el tratamiento domiciliario se deberá optimizar la administración de medicamentos por vía inhalatoria, recomendándose emplear broncodilatadores de acción rápida a dosis elevadas (4,7,11). Dependiendo del tratamiento habitual del paciente, se incrementará la dosis de bromuro de ipratropio; o bien, se iniciará el tratamiento con un agonista  $\beta_2$  de acción corta (salbutamol o terbutalina), con el objetivo de alcanzar un máximo efecto broncodilatador. En caso de necesidad pueden administrarse de forma combinada, al ser su efecto broncodilatador aditivo, disminuyendo los efectos adversos (7).

Durante el tratamiento hospitalario –en caso de exacerbación– puede requerirse administrar dosis elevadas de broncodilatadores (intentando alcanzar la dosis máxima óptima) asociando un agonista  $\beta_2$  de acción corta y un anticolinérgico (7).

### VII.3.1.2. Metilxantinas

En las recomendaciones de la mayoría de los consensos internacionales se incluye la utilización de metilxantinas (teofilina, aminofilina) durante las exacerbaciones graves de EPOC, dado que mejora la depresión respiratoria que se presenta durante las mismas; si bien, son escasos y de baja significación estadística los ensayos clínicos en los que se apoya esta recomendación. En una revisión sistemática que incluía tres ensayos clínicos controlados frente a placebo, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la mejora de la función pulmonar o la sintomatología (67). No obstante, hay que destacar algunas limitaciones de los estudios incluidos en la revisión (24).

La teofilina por vía intravenosa tan sólo debería utilizarse en las exacerbaciones de la EPOC como tratamiento coadyuvante, en caso de falta de respuesta a los broncodilatadores en nebulización. Durante su administración, se deberá vigilar la aparición de interacciones con otros fármacos, así como manifestaciones de toxicidad en pacientes previamente tratados con este fármaco por vía oral. Por ello, es importante realizar determinaciones de los niveles plasmáticos de teofilina, comenzando a las 24 horas tras el inicio del tratamiento. Debiendo ajustarse la dosis en los pacientes que reciban tratamiento antibiótico con macrólidos o fluoroquinolonas (14).

### VII.3.1.3. Corticoesteroides

El empleo de corticoesteroides en el tratamiento del paciente con exacerbación de EPOC leve a moderada –tratados en su domicilio– no es siempre necesario, aunque no se interrumpirán si el paciente recibía corticoesteroides inhalados en su tratamiento de mantenimiento (11). No obstante, si al realizar el seguimiento del paciente con exacerbación de EPOC leve a moderada no se aprecia una mejoría o se observa que presenta una intensa disnea que le impide realizar sus actividades cotidianas, se aconseja asociar corticoesteroides orales, siendo preferible utilizarlos durante periodos cortos de tiempo (<14 días) para evitar la aparición de efectos adversos graves asociados a su uso prolongado (7,11,14,42). En el consenso GOLD, se propone la utilización de corticoesteroides orales, en el transcurso de las exacerbaciones, cuando el FEV<sub>1</sub> sea inferior al 50% del valor teórico (4). Se dispone de un meta-análisis que incluye distintos ensayos comparativos frente a placebo, en los que se evaluaba el efecto del tratamiento con corticoesteroides orales en las exacerbaciones de la EPOC, observándose un efecto significativo del tratamiento con estos fármacos sobre el aumento del FEV<sub>1</sub> (68).

En los pacientes ingresados, en muchos casos se administrarán corticoesteroides orales (junto a otras terapias), siempre que su uso no esté contraindicado (14). Este tratamiento se mantendrá durante 3 o 4 días y se reducirá de forma progresiva (11). Al igual que ocurría con la administración de corticoesteroides en inhalación, en los pacientes que reciben corticoterapia oral prolongada es importante considerar la necesidad de un tratamiento preventivo de la osteoporosis (14).

### VII.3.1.4. Antibióticos

Por lo general, tanto durante las exacerbaciones como durante los periodos de estabilidad de la EPOC, pueden aislarse bacterias en el esputo; utilizándose con frecuencia antibióticos cuando el esputo es purulento. Por regla general, las bacterias que se aíslan durante los periodos de exacerbación resultan sensibles a los antibióticos de amplio espectro; si bien, no se dispone de evidencias que apoyen el interés de realizar una profilaxis antibiótica continua para disminuir las exacerbaciones. En la actualidad, existe cierta controversia sobre el posible beneficio de los antibióticos durante estos periodos; y, en especial, sobre si su uso debería restringirse a pacien-

tes con esputo purulento. Esto es debido –fundamentalmente– a los criterios diferentes utilizados en los estudios, lo que dificulta su análisis conjunto (14).

En la versión preliminar de la *Guía NICE* (14) –recientemente publicada– las recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano durante las exacerbaciones de EPOC se basan en dos recientes guías de práctica clínica (69,70), que incluyen, entre otros, los resultados de un meta-análisis realizado en 1995 (71). Dadas las limitaciones metodológicas observadas en la mayoría de los estudios publicados, la *Guía NICE* incluye únicamente los ensayos controlados frente a placebo. Los antibióticos estudiados en dichos ensayos clínicos, fueron: tetraciclina, doxiciclina, cloranfenicol, penicilina, estreptomina, ampicilina, amoxicilina y cotrimoxazol. Si bien, el hecho de que no se incluya en algunos de estos estudios la definición de exacerbación de EPOC puede limitar la interpretación de los datos (14).

De acuerdo con las recomendaciones citadas de la *Guía NICE*, en las exacerbaciones de la EPOC el uso de antibióticos estaría indicado cuando hay una historia de esputo purulento (11,14). La antibioterapia suele ser de mayor utilidad en pacientes con una enfermedad subyacente grave; por lo que, los pacientes que no presentan esputo purulento no necesitan ser tratados con antibióticos, salvo que presenten sintomatología o imágenes radiológicas de tórax compatibles con una neumonía (14).

En la *Guía NICE* se señala que el tratamiento empírico inicial podría emplearse una aminopenicilina, un macrólido o una tetraciclina (14). No obstante, teniendo en cuenta los patrones de resistencia bacteriana de nuestra Comunidad se aconseja como terapia empírica emplear amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de segunda generación o fluoroquinolonas de nueva generación (7).

#### VII.3.1.5. Mucolíticos

Los ensayos clínicos sobre utilización de agentes mucolíticos (ambroxol, bromhexina, yoduro potásico, carbocisteína, etc.) en pacientes con EPOC no han mostrado el beneficio de esta terapia en cuanto a mejorar la función ventilatoria durante los episodios de exacerbación aguda; si bien, en algunos estudios se ha observado una mejoría subjetiva de la sintomatología, asociada a una disminución de la viscosidad del esputo (70).

### **VII.3.2. Otros tratamientos**

#### VII.3.2.1. Fisioterapia

Los ensayos clínicos realizados para evaluar la eficacia de la fisioterapia torácica en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la EPOC, no han mostrado mejorar la función ventilatoria a corto plazo (70).

#### VII.3.2.2. Oxigenoterapia

Durante los periodos de exacerbación la disnea de los pacientes empeora, lo que puede asociarse a situaciones de hipoxia. La mayoría de los estudios disponibles sobre oxigenoterapia durante las exacerbaciones son muy antiguos, y sin grupo control (14).

La oxigenoterapia constituye una parte fundamental del tratamiento hospitalario de las exacerbaciones de EPOC al tener como objetivo mantener una adecuada oxigenación tisular; mientras que, el resto de las medidas farmacológicas, tratan la causa y/o los síntomas de la enfermedad. En las exacerbaciones no complicadas de la EPOC puede conseguirse con facilidad una oxigenación adecuada ( $\text{PaO}_2 > 8,0 \text{ kPa}$ , 60 mmHg o  $\text{SaO}_2 > 90\%$ ); si bien puede aparecer retención de  $\text{CO}_2$  de forma insidiosa, por lo que se aconseja realizar gasometrías arteriales periódicas para comprobar que la oxigenación sea satisfactoria y la ausencia de hipercapnia o acidosis. En el caso de que el paciente presente un  $\text{pH} < 7.35$  puede considerarse la necesidad del soporte ventilatorio. Se recomienda el empleo de mascarillas con efecto Venturi –por su precisión– como fuente de administración controlada de oxígeno, aunque –probablemente– sean peor aceptadas por los pacientes que el uso de las cánulas nasales (4,7,11,14).

#### VII.3.2.3. Soporte ventilatorio

El soporte ventilatorio no invasivo de presión positiva constituye el tratamiento de elección durante las exacerbaciones de EPOC en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica persistente, al presentar ventajas notables frente a la ventilación mediante intubación (14). 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 ventilación alveolar. Se dispone de una revisión sistemática (72) y un meta-análisis (73)

en el que se revisaron los estudios disponibles sobre ventilación mecánica no invasiva a presión positiva. Los resultados de ambas publicaciones coincide en señalar que su uso durante las exacerbaciones de la EPOC mostraba reducir la estancia hospitalaria, mortalidad y necesidad de intubación y ventilación invasiva (7). Este tipo de terapia parece de mayor utilidad en pacientes graves; aunque, determinados pacientes no responden de forma adecuada al soporte ventilatorio no invasivo y requieren intubación (14).

No son candidatos a este tipo de terapia los pacientes con parada cardio-respiratoria, inestabilidad hemodinámica, incapacidad para cooperar, alto riesgo de aspiración, cirugía (facial, esofágica o gástrica) reciente y trauma cráneo facial (7).

#### VII.3.2.4. Otras medidas

Durante la hospitalización de pacientes con exacerbaciones de EPOC se pueden utilizar otras medidas terapéuticas, como: administración de líquidos (controlando el balance de fluidos); administración de suplementos nutritivos en pacientes con pérdida de peso ocasionada por la dificultad que presentan para comer como consecuencia de la disnea intensa; tratamiento anticoagulante en pacientes inmovilizados –con policitemia–, o en pacientes deshidratados -con o sin antecedentes de enfermedad tromboembólica-; y, la realización de un adecuado drenaje del esputo, mediante la estimulación de la tos y espiraciones forzadas de bajo volumen, al igual que se practica en el tratamiento domiciliario. Asimismo, la percusión manual (*clapping*) o mecánica del tórax y el drenaje postural de secreciones pueden ser de utilidad en pacientes con un volumen de esputo superior a 25mL/día o con atelectasia lobular (4).

Al igual que ocurría con los mucolíticos, los ensayos clínicos realizados para evaluar la eficacia de la fisioterapia torácica en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la EPOC, no han mostrado mejorar la función ventilatoria a corto plazo (70).

## VIII. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante en la EPOC. En los estadios precoces, la progresiva degradación de la función pulmonar puede retrasarse tras la interrupción del consumo de tabaco, lo que representa en

la práctica la medida de tratamiento más eficaz. El tratamiento de la EPOC en el paciente estable debe realizarse de forma individualizada y gradual, comenzando por el abandono del tabaco. La intensidad del tratamiento se incrementará de forma paulatina, en función de la gravedad de los síntomas, la limitación al flujo aéreo, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, la aparición de complicaciones, la existencia de insuficiencia respiratoria, la comorbilidad y la situación general de salud del paciente (7).

Entre las diversas alternativas de tratamiento farmacológico de la EPOC, de acuerdo con las evidencias y revisiones sistemáticas realizadas, se distinguen algunos agentes de eficacia únicamente sintomática; no pareciendo que existan diferencias significativas de eficacia entre las principales clases de fármacos comercializados. Teniendo en cuenta esta situación, resulta preferible la utilización de agentes de los que se dispone una mayor experiencia de uso como es el caso de bromuro de ipratropio, entre los anticolinérgicos; de salbutamol o terbutalina, entre los agonistas  $\beta_2$  de acción corta; de beclometasona entre los corticoesteroides inhalados; y prednisona o metilprednisolona, entre los corticoesteroides orales (24).

La importancia del tratamiento de los episodios de exacerbación depende del estado del enfermo; así, la aparición de insuficiencia respiratoria puede ser indicativa de un riesgo vital (24).

En la Tabla 10 se presenta una propuesta para el tratamiento del paciente con EPOC estable, incluyendo medidas generales y específicas (en función de la gravedad del cuadro).

---

## Tratamiento del paciente con EPOC estable

---

### Medidas Generales

---

- Abandono del consumo de tabaco (inclusión en programa de deshabituación, si es preciso)
  - Vacunación antigripal anual
  - Vacunación antineumocócica, si existe indicación
  - Practicar ejercicio de forma regular
- 

### Tratamiento específico

---

#### EPOC leve\*

- Agonistas  $\beta_2$  de acción corta a demanda en el caso de presentar disnea o sibilancias

#### EPOC moderada\*

- *Pacientes poco sintomáticos:*  
Agonistas  $\beta_2$  de acción corta a demanda
- *Pacientes sintomáticos:*  
Anticolinérgico inhalado o agonista  $\beta_2$  de acción prolongada inhalado en pauta fija
- *Si persisten los síntomas:*  
Asociar ambos
- *Si persisten los síntomas:*  
Añadir teofilina. Retirar si no se comprueba su efectividad  
Considerar los corticoesteroides inhalados\*\* y posibilidad de entrar en programa de rehabilitación respiratoria

#### EPOC grave\*

- El mismo tratamiento broncodilatador que en la EPOC moderada y añadir corticoesteroides inhalados
  - Considerar la inclusión en programa de rehabilitación
  - Valorar la situación nutricional y eventual ajuste nutricional
  - Evaluar la posibilidad de indicación de oxigenoterapia domiciliaria
  - *Si persisten los síntomas:*  
Ensayo terapéutico con corticoesteroides orales\*\*; si existe mejoría objetiva (espirometría), aumentar la dosis de corticoesteroides inhalados o continuar con dosis bajas de corticoesteroides orales  
Evaluar la gravedad del enfisema. Si es marcado, considerar la posibilidad de cirugía de reducción de volumen pulmonar.  
En pacientes menores de 65 años, considerar la posible indicación de trasplante pulmonar
- 

\* EPOC leve: FEV<sub>1</sub> entre el 60 y el 80% del valor de referencia. EPOC moderada: FEV<sub>1</sub> entre el 40 y el 59% del valor de referencia. EPOC grave: FEV<sub>1</sub> <40% del valor de referencia.

\*\* La prueba de reversibilidad a corticoesteroides orales no predice la respuesta a los corticoesteroides inhalados y no se recomienda su utilización para identificar los pacientes que puedan recibir tratamiento con corticoesteroides en inhalación (14).

**Tabla 10.** Tomada de (7)

## IX. CONCLUSIONES

- Durante muchos años la EPOC ha sido una enfermedad infradiagnosticada, en parte debido a su definición imprecisa y variable. En la actualidad, la EPOC se define como un trastorno ventilatorio obstructivo crónico de carácter poco reversible. Considerándose que existe obstrucción al flujo aéreo cuando, tras una espirometría forzada, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) es  $<80\%$  del valor de referencia y la relación  $FEV_1$ /capacidad vital forzada ( $FEV_1/FVC$ ) es  $<70\%$ . La disnea es el principal síntoma de la EPOC, por lo que se recomienda su valoración a lo largo de la enfermedad.
- En España, la EPOC supone un problema de salud pública de gran magnitud, afectando al 9% de la población con edades comprendidas entre los 40 y 70 años –su prevalencia es ligeramente inferior en las mujeres–, constituyendo la cuarta causa de muerte en los países de nuestro entorno. Es una enfermedad grave que produce incapacidad, altera la calidad de vida de los pacientes y causa un elevado gasto sanitario.
- Sólo una parte de los fumadores evoluciona hasta presentar las alteraciones anatomopatológicas propias de la EPOC, originadas por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco. La prevención primaria de la EPOC deberá orientarse hacia el tratamiento del tabaquismo, al ser el abandono del mismo la forma más eficaz para reducir su desarrollo y frenar su progresión.
- El diagnóstico de la EPOC debe considerarse en cualquier paciente que presente tos, aumento de la producción de esputo o disnea, y/ o una historia de exposición a factores de riesgo de la enfermedad (consumo de tabaco). La espirometría forzada es la prueba que se debe utilizar para demostrar la existencia de una obstrucción del flujo aéreo –valor de  $FEV_1$ , expresado como porcentaje del valor de referencia– y además es el mejor indicador de gravedad de la enfermedad.
- El tratamiento de la EPOC en el paciente estable debe realizarse de forma individualizada, comenzando por el abandono del tabaco e incrementar la intensidad del tratamiento de forma paulatina. El tra-

tamiento farmacológico incluye principalmente: broncodilatadores y corticoesteroides.

- La medicación broncodilatadora es esencial en el tratamiento sintomático de la EPOC. Se prefiere la administración en inhalación ya que disminuye la aparición de efectos adversos y es más eficaz que la vía oral. Siendo muy importante el correcto aprendizaje de la técnica de inhalación.
- Los fármacos broncodilatadores más frecuentemente utilizados son los agonistas  $\beta_2$ , de acción corta (fenoterol, salbutamol, terbutalina), o de acción larga (formoterol, salmeterol); y, los anticolinérgicos, de acción corta (bromuro de ipratropio) o de acción larga (bromuro de tiotropio).
- Los broncodilatadores de acción corta se recomiendan como tratamiento empírico inicial para disminuir la disnea y facilitar la capacidad para realizar ejercicio físico. En los pacientes que tras ser tratados con estos fármacos no presentan mejoría, se puede intensificar el tratamiento, administrar broncodilatadores de acción larga, o iniciar una terapia combinada (broncodilatador de acción corta + anticolinérgico de acción corta).
- Los broncodilatadores de acción larga deberían utilizarse para controlar los síntomas y mejorar la capacidad de realizar ejercicio en los pacientes que, a pesar de utilizar broncodilatadores de acción corta, continúan presentando sintomatología, o en los pacientes que presentan dos o más exacerbaciones al año.
- Los preparados de teofilina y sus derivados han sido utilizados durante años en el tratamiento de la EPOC; si bien, su empleo resulta controvertido, al presentar un débil efecto broncodilatador. Su uso no ofrece ventajas frente a los broncodilatadores en inhalación, siendo sus efectos secundarios más graves y además originan con frecuencia interacciones con diversos medicamentos.
- Por el momento, no existe un consenso sobre la eficacia de los corticoesteroides en el tratamiento de la EPOC, al ser los resultados de los principales estudios realizados contradictorios y poco conclu-

yentes. En principio resulta preferible su administración por vía inhalatoria, al mostrar por esta vía un mejor perfil de seguridad.

- El uso combinado de fármacos en la EPOC puede aportar beneficios clínicos, ya que al evitar administrarlos a dosis elevadas, se reducen los potenciales efectos adversos. Por ello, cuando se precisa intensificar el efecto del tratamiento, se recomienda adicionar un nuevo medicamento a la terapia existente, en vez de incrementar las dosis de los fármacos que se venían utilizando.
- En España, actualmente están autorizadas para el tratamiento de la EPOC dos tipos de combinaciones de fármacos: un agonistas  $\beta_2$  de acción corta + un anticolinérgico (salbutamol + bromuro de ipratropio); y, un agonista  $\beta_2$  de acción larga + un corticoesteroide en inhalación (formoterol + budesonida; y, salmeterol + fluticasona).
- Por el momento, la utilización de asociaciones de corticoesteroides en inhalación + agonistas  $\beta_2$  de acción larga en el tratamiento de la EPOC resulta prematura, al no haberse establecido sus ventajas frente a la monoterapia; precisándose de más estudios que establezcan definitivamente su lugar en la terapéutica de esta enfermedad.
- El empleo de agentes mucolíticos en la EPOC estable puede disminuir ligeramente el número de exacerbaciones, aunque el grado de evidencia disponible actualmente es limitado. En cuanto a su uso durante las exacerbaciones, aunque en algunos estudios se ha observado una mejoría subjetiva de la sintomatología, asociada a una disminución de la viscosidad del esputo, los ensayos clínicos realizados con mucolíticos (ambroxol, bromhexina, yoduro potásico, carbocisteína, etc.) no han mostrado su eficacia para mejorar la función ventilatoria.
- En las exacerbaciones se administran broncodilatadores de acción corta –a dosis superiores a las utilizadas cuando el paciente está en situación estable– utilizando el mismo sistema de inhalación usado habitualmente en situación estable, o bien mediante nebulizadores (siempre de forma provisional).
- En la actualidad, son pocos –y de escasa significación estadística– los

ensayos clínicos que apoyan el uso de metilxantinas durante las exacerbaciones, a pesar de que en la mayoría de los consensos internacionales se recomienda su uso en pacientes graves.

- El empleo de corticoesteroides en el tratamiento domiciliario de pacientes con exacerbación de EPOC leve a moderada no siempre es necesario. Se recomienda su administración por vía oral en pacientes con exacerbación de EPOC leve a moderada que no mejoran al intensificar el tratamiento, o que presenten una gran disnea. Resulta preferible utilizarlos durante periodos cortos de tiempo (<14 días), para evitar la aparición de efectos adversos graves asociados a su uso prolongado (osteoporosis).
- Durante los episodios de exacerbación en pacientes con EPOC grave puede ser necesario el tratamiento con antibióticos, preferiblemente empleando la asociación amoxicilina + ácido clavulánico o cefalosporinas de segunda generación. Si bien, en pacientes con antecedentes de infecciones o colonización por gérmenes Gram-negativos o ventilación mecánica, puede ser necesaria la utilización de antibióticos con espectro de acción ampliado a otros gérmenes específicos.

## X. BIBLIOGRAFÍA

1. Barberá JA et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001; 37: 297-316.
2. La EPOC puede suponer un coste económico de mil millones de euros anuales, según la SEPAR. Jano On-line [actualizado 4 dic 2003; citado 20 jun 2004]. Disponible en URL: <http://db.doyma.es/>
3. Álvarez Sala JL et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Aten Prim 2001; 28(7): 491-500.
4. National Institutes of Health et World Health Organization. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. April 2001 (Updated 2003).
5. Barberá JA et al. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Conferencia de Consenso: Conclusiones y recomendaciones finales. Madrid, 25-26 nov 2002.
6. Álvarez Sala JL et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001; 37: 269-78.
7. León Jiménez A et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Proceso Asistencial Integrado. Sevilla: Junta de Andalucía, 2002.
8. García Ruiz AJ et al. Utilización de recursos y costes directos sanitarios de la EPOC en atención primaria de salud (Estudio EPOC-AP). Rev Esp Econ Salud 2003; 2(3): 176-81.
9. El coste de la EPOC supone el 0,25% del PIB español. Jano On-line [actualizado 15 sep 2003; citado 20 jun 2004]. Disponible en URL: <http://db.doyma.es/>
10. Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: results from the confronting COPD survey. Respir Med 2003; (Supp C): S61-9.
11. Álvarez F et al. Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Esp Quimioterap 2002; 15(4): 375-85.
12. Société de Pneumologie de Langue Française. Actualisations des recommandations pour la prise en charge de la BPCO. Rev Mal Respir 2003; 20: 294-9.
13. Australian Lung Foundation and the Thoracic Society of Australia and New Zealand. The COPDX Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease 2003. MJA 2003; 178 (Suppl mar): 1-39 [citado 20 jun 2004]. Disponible en URL: <http://www.mja.com.au/>.
14. National Institute for Clinical Excellence. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of adults with chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care (Draft version). [actualizado 3 mar 2004; citado 20 jun 2004]. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/>.
15. Pearson MG et al. BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997; 52(S5): S1-28.
16. Jiménez Ruiz CA et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. Arch Bronconeumol 2003; 39(1): 35-41.
17. Tabaquismo: Tratamiento farmacológico. Bol Ter Andal 1996; 12(6): 1-4.
18. Ezzati M et al. Where there's smoke. Lancet 2003; 362(9387): 847-52.
19. Trupin L et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. ERJ 2003; 22(3).
20. Sobradillo Peña V et al. Geographic Variations in Prevalence and Underdiagnosis of COPD: Results of the IBERPOC Multicentre Epidemiological Study. Chest 2000; 118(4): 981-9.

21. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. 19 de noviembre día internacional de la EPOC. Campaña promovida por GOLD, junto con SEPAR y SEMFYC [citado 20 jun 2004]. Disponible en URL: <http://www.semfyc.es/>
22. Ferguson GT. Recommendations for the management of COPD. *Chest* 2000; 117(25): 235-285.
23. Díaz Nuevo G et al. Utilidad de los corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. *Rev Patol Respir* 2002; 5(4): 153-5.
24. Bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Prescr* 2004; 24(247): 118-28.
25. Silagy C et al. Physician advice for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
26. Hughes JR et al. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
27. BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2004 marzo.
28. Dougherty JA et al. Long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonists for stable COPD. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1247-55.
29. Ficha técnica de Spiriva®. Laboratorios Boehringer Ingelheim España, 2002.
30. Tiotropium (Drug Evaluation). In: Klasko RK, editor. Drugdex System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado. (Vol 120. 2004)
31. Educación sanitaria, pieza clave en el tratamiento del asma y EPOC. *Infac* 2003; II(1).
32. Shukla VK et al. Long-acting  $\beta_2$ -agonists for maintenance therapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Ottawa: CCOHTA, 2002.
33. Appleton S et al. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease patients with poorly reversible airflow limitation. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library®, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
34. Cook D et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163(1): 85-90.
35. Sestini et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library®, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
36. Rennard SI et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163(5): 1087-92.
37. Dahl R et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164(5): 778-84.
38. Mahler DA et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115(4): 957-65.
39. Bromuro de tiotropio. *Fich Noved Ter* 2003; nº5.
40. Ram FSF et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
41. Highland KB et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV<sub>1</sub> in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 969-73.
42. Epstein PE. Inhaled corticosteroids and chronic obstructive pulmonary disease: are we barking up the wrong tracheobronchial tree? *Ann Intern Med* 2003; 138: 1001-2.
43. Pauwels RA 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(25): 1948-53.

44. Vestbo J et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9167): 1819-23.
45. Wise R et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343(26): 1902-9.
46. Burge PS et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the isolde trial. *BMJ* 2000; 320(7245): 1297-303.
47. van Grunsven PM et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999; 54(1): 7-14.
48. Alsaeedi A et al. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002; 113(1): 59-65.
49. Jones A et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
50. Callahan CM et al. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114(3): 216-23.
51. Ficha Técnica de Combivent®. (Laboratorio Boehringer Ingelheim, S.A., enero 2003).
52. Ficha Técnica de Rilast Turbuhaler® (Laboratorio Epsilon, mayo 2003).
53. Ficha Técnica de Seretide® (Laboratorios GlaxoSmithKline, enero 2003).
54. Petty TL et al. 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(5): 1411-9.
55. Auerbach D et al. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112(6): 1514-21.
56. Gross N et al. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998; 65: 354-62.
57. Nannini L et al. Corticosteroides combinados con un betaagonista de acción prolongada en un inhalador para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software (mayo, 2003).
58. Szafranski W et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
59. Calverley PM et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler sustains improvements in lung function over 12 months compared with monocomponents and placebo in patients with COPD (abstract). *Am j Respir Crit Care Med* 2003; 167 (7): A319.
60. Mahler DA. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol. Combination delivered via the disk device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(8): 1084-91.
61. Hanania NA et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mg) / salmeterol (50 mg) combined in the disk inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834-43.
62. Calverley P et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9356): 449.
63. Soriano JB et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 819-25.

64. Poole PJ et al. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
65. Bandolera versión española de Bandolier. N-acetilcisteína en la bronquitis crónica. [citado 20 jun 2004]. Disponible en URL: <http://www.infodoctor.org/bandolera>.
66. Crockett AJ et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
67. Barr RG et al. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
68. Wood-Baker R et al. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
69. Community management of lower respiratory tract infection in adults. SIGN publication N° 59. 2002.
70. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. File Inventory, Evidence Report/Technology Assessment Number 19. AHRQ Publication No. 01-E003, March 2001. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. [citado 20 jun 2004]. Disponible en URL <http://www.ahrq.gov>.
71. Saints S et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary-disease exacerbations - a metaanalysis. JAMA 1995; 273: 957-60.
72. Keenan SP et al. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? Ann Intern Med 2003; 138: 861-70.
73. Lightowler JV et al. 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; 326: 185-89.