

Título: ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA SEVERA

Autores:

Dr. Pedro Pablo Pino Alfonso. Especialista de 2º Grado en Neumología, Profesor Auxiliar.

Dra. Anaysa Hernández Díaz. Especialista de 1er. Grado en Neumología.

Dra. Ileidys Vega Rodríguez. Especialista de 1er.Grado en Neumología.

Dr. Eugenio Sollet Soto. Especialista de 1er. Grado en Neumología.

Dr. Carlos de Jesús Gassiot Nuño. Especialista de 2º Grado en Neumología, Profesor Auxiliar. (*)

(*) Fallecido

Servicio de Neumología
Email: neuma@hha.sld.cu

Introducción

La reciente publicación del estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la Carga Mundial de Enfermedades (Global Burden of Disease Study —GBD—) 2010, actualiza las estimaciones mundiales anteriores en EPOC. En general, las enfermedades respiratorias crónicas representaron el 6,3% de los YLD (años vividos con enfermedad, o years lived with disease) mundiales, y su mayor contribuyente es la EPOC (29,4 millones de YLD), seguida por el asma con 13,8 millones de YLD. La actualización del GBD 2010 indica un incremento del número de personas con EPOC desde la anterior cifra en 1990 de 210 millones de personas con EPOC en todo el mundo, a la actual de 328.615.000 con EPOC (168 millones en varones y 160 millones en mujeres). Una reciente publicación del

estudio EPI-SCAN estima que el 73% de los pacientes con EPOC aún no está diagnosticado.

Presenta una morbilidad elevada, derivada de las frecuentes consultas de los pacientes, que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento. A su vez, las frecuentes exacerbaciones, en torno a tres por año, son motivo de consultas ambulatorias y a los servicios de urgencias, generando frecuentes ingresos. Todo esto se traduce en unos altos costes económicos directos e indirectos.

En Cuba en el año 2009 ocurrieron 3 116 defunciones por enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores excluyendo el Asma bronquial, con una Tasa de 27.7 por 100 000 habitantes.

En la EPOC el principal factor de riesgo asociado es, sin duda, el humo del tabaco. Es una enfermedad prevenible y tratable con algunos efectos extrapulmonares significativos que pueden contribuir a la gravedad en pacientes individuales. Se caracteriza por una obstrucción al flujo aéreo que no es totalmente reversible, generalmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a partículas o gases nocivos.

Teniendo en cuenta lo anterior y siendo una enfermedad respiratoria infradiagnosticada en la que ya se reconocen fenotipos clínicos se precisa mantener un protocolo de actuación, en aras de controlar el deterioro funcional de los pacientes con EPOC , disminuir en lo posible la aparición de complicaciones y personalizar el tratamiento de acuerdo a las características de cada paciente en particular.

Es importante destacar que la EPOC, en nuestro país, no se encuentra dispensarizada incluyéndose al momento de su reporte, en el anuario estadístico

nacional, dentro del grupo de las enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores por lo cual no contamos con datos específicos para dicha enfermedad en el país.

Objetivos:

- 1- Confirmar el diagnóstico de EPOC severa y muy severa.
- 2- Establecer investigaciones clínicas a realizar en cada paciente que se clasifique como enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa y muy severa.
- 3- Identificar las causas más frecuentes de exacerbación en dichos pacientes.
- 4- Tratar de manera integral al paciente con EPOC severa y muy severa complicada.
- 5- Establecer esquemas de tratamientos en fase estable para estos enfermos.

Desarrollo

Diagnóstico (Ver algoritmo diagnóstico)

Sospecha Clínica

- El paciente en la primera consulta es interrogado y examinado, definiéndose: fumador o exfumador; riesgo laboral, comorbilidad y escala de disnea.
- El diagnóstico de EPOC se sospecha por la anamnesis y la exploración física, pero es el estudio de la función pulmonar el que permite confirmar el diagnóstico y evaluar la gravedad de la enfermedad.

Síntomas y signos

- Disnea y sus grados (es progresiva a lo largo de la evolución de la enfermedad). Medical Research Council
 - **Grado 0:** ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
 - **Grado 1:** disnea al andar deprisa o subir una cuesta poco pronunciada
 - **Grado 2:** incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso.
 - **Grado 3:** tener que 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.
- La tos y expectoración crónica y sus características
- Presencia de estertores roncós y sibilantes
- Edemas, cianosis distal y dedos hipocráticos
- Fiebre, taquiarritmia, hepatomegalia y soplos cardíacos

Identificación de fenotipos (Formas clínicas de la EPOC):

- Fenotipo no agudizador (con enfisema o bronquitis crónica)
- Fenotipo mixto EPOC-asma.
- Fenotipo agudizador con enfisema.
- Fenotipo agudizador con bronquitis crónica.

Fenotipo agudizador: se define como todo paciente con EPOC que presente 2 o mas agudizaciones moderadas o graves al año, definidas con o aquellas que precisan al menos tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos. Estas exacerbaciones han de estar separadas al menos 4 semanas desde la resolución de la exacerbación previa.

Fenotipo mixto EPOC-asma: se define como la obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada a la obstrucción.

Criterios mayores:

Prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV1 >15% y >400ml)

Eosinofilia en esputo

Antecedentes personales de asma.

Criterios menores:

Cifras elevadas de IgE total

Antecedentes personales de atopia

Prueba broncodilatadora positiva en al menos 2 ocasiones (incremento del FEV1 >12%y>200ml)

Para el diagnóstico se deben cumplir 2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores.

Fenotipo enfisema: incluye aquellos pacientes con EPOC con diagnóstico clínico, radiológico y funcional de enfisema que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes.

Fenotipo bronquitis crónica: incluye a los pacientes con EPOC en el cual la bronquitis crónica es el síndrome predominante.

Conducta exploratoria

- Espirometría basal y postbroncodilatación, ECG, ecocardiograma, rayos X de tórax AP, oximetría de pulso, hemograma completo, glicemia, creatinina, lipidograma, ionograma, gasometría arterial. Esputos seriados (3) BAAR, bacteriológico y citológico. TAC de pulmón y US de HAS. Pruebas de esfuerzo: Test de la marcha de 6 minutos con pulsioxímetro. Determinación de las concentraciones de alfa-1-antitripsina sérica sobre todo en los casos con fenotipo enfisema.

Clasificación de la EPOC según la severidad

- Se considera obstrucción al flujo aéreo la presencia de FEV1/FVC **inferior a 0,7 posbroncodilatador.**
- El valor del FEV1 posbroncodilatador es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo y se utiliza como primer parámetro para clasificar la enfermedad.

Clasificación de la EPOC (FEV1/FVC < 0,7*)

Nivel de gravedad

FEV1 posbroncodilatador (%)

EPOC Leve:	$\geq 80 \%$
EPOC Moderada:	$\geq 50 \%$ y $< 80 \%$
EPOC Severa:	$\geq 30 \%$ y $< 50 \%$
EPOC muy Severa:	$< 30 \%$ ó $< 50 \%$ con IRC**

(*) Por debajo del límite inferior de la normalidad en sujetos mayores de 60 años

(**) IRC (Insuficiencia respiratoria crónica): $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$ con o sin hipercapnia ($\text{PaCO}_2 \geq 50 \text{ mm Hg}$) a nivel del mar, respirando aire ambiente.

Los pacientes que presentan estas dos últimas categorías serán incluidos en este protocolo de atención.

Hasta ahora, la gravedad de la EPOC se sigue estableciendo con la Espirometría forzada posbroncodilatación. Dado que es una enfermedad sistémica, la SEPAR aconseja realizar a los pacientes graves el índice multidimensional BODE, donde una puntuación mayor a 7 indica una mortalidad muy elevada. Se evaluará al paciente con el grupo de trasplante cuando la puntuación BODE sea > 5 .

INDICE DE BODE

	Puntuación en el índice			
	0	1	2	3
FEV1 (% del teórico)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distancia en 6 minutos	≥ 350	250-	150-249	≤ 149

(metros)		349		
Escala disnea MRC	0-1	2	3	4
IMC	> 21	≤ 21		

MRC: Medical Research Council. IMC: índice de masa corporal.

Se establecerá además el estado de la enfermedad según:

- **Enfermedad controlada:** síntomas mínimos o libres de síntomas bajo tratamiento.
- **Enfermedad exacerbada:** se detecta aparición de un deterioro de la situación clínica del paciente que curse con aumento de la expectoración, la disnea, esputo purulento o combinaciones de estos síntomas.
- **Enfermedad complicada:** se detectan complicaciones: Cor pulmonale, apneas durante el sueño (síndrome de solapamiento), desaturación nocturna de la oxihemoglobina, neumotórax, bullas gigantes.

Exacerbaciones en la EPOC

- Conducta exploratoria en la exacerbación: Hemograma, gasometría arterial e ionograma, así como determinación plasmática de urea, creatinina y glucemia. ECG, radiografía de tórax PA, ecocardiograma. Monitoreo cardiovascular para valorar traslado a UCI. Valoración de la saturación de oxígeno por oximetría de pulso. TAC de pulmón simple de alta resolución, el examen contrastado solo si es necesario. Hemocultivos. Es aconsejable la recogida de una muestra de esputo para cultivo antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

Causas más frecuentes de exacerbaciones en la EPOC

La agudización de la EPOC es una causa frecuente de consulta, tanto en atención primaria como en los servicios hospitalarios, y representa el 2% de las urgencias asistidas, con amplias variaciones estacionales. La infección es causa del 75% de las agudizaciones de la EPOC. Las bacterias son responsables de la mitad de las agudizaciones de causa infecciosa, principalmente causadas por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Chlamydia pneumoniae*. Sin embargo, en el paciente con EPOC grave con una agudización que requiere ventilación asistida, la infección puede estar causada por *Pseudomonas aeruginosa*. El resto de las agudizaciones infecciosas están causadas por virus, en ocasiones asociados a bacterias, o excepcionalmente por otros microorganismos. En las agudizaciones no infecciosas la causa suele estar mal definida, pero la exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapores o humos, o el abandono de la medicación de base de la EPOC, muy probablemente se relacionen con algunas de estas agudizaciones.

Infección	Bronquitis aguda
	Neumonía
Depresión del centro respiratorio	Antipsicóticos y Ansiolíticos
	Administración de O ₂ a altas concentraciones
Enfermedades	Tromboembolismo pulmonar

Respiratorias sobreañadidas	Neumotórax
	Derrame pleural
	Traumatismo torácico
Alteraciones cardiovasculares	Insuficiencia cardiaca congestiva
	Trastornos del ritmo cardiaco
	Shock
Enfermedades abdominales	Cirugía
	Procesos inflamatorios (pancreatitis, Colecistitis, etc.)
	Ascitis
Alteraciones sistémicas	Alcalosis metabólica
	Sepsis
	Desnutrición

La gravedad de estos episodios es muy variable, aunque en la mayoría de las ocasiones son de carácter leve y pueden tratarse en régimen ambulatorio. En ocasiones, sobre todo cuando la enfermedad está muy avanzada, los episodios de exacerbación pueden acompañarse de insuficiencia respiratoria grave que requiere el ingreso hospitalario, incluso en unidades de cuidados progresivos.

Criterios de gravedad*	Criterios de ingreso hospitalario**
• Incapacidad para toser	• EPOC complicada

• Obnubilación	• Fracaso respiratorio agudo
• Respiración paradójica	• Cor pulmonale agudo
• Taquipnea > 35 resp./min.	• Exacerbación síntomas pese al Tto ambulatorio
• PaO ₂ < 35 mm Hg	• Comorbilidad descompensada que pueda significar un riesgo (diabetes, cardiopatía, etc.)
• pH < 7,2	
• Anemia y/o insuficienciacardiaca	

(*) En las exacerbaciones de la EPOC), (**) En la EPOC

Criterios de evaluación para hospitalización en la agudización

- EPOC severa y muy severa con:
 - Comorbilidad asociada grave
 - Taquipnea (más de 30 respiraciones por minuto)
 - Uso de músculos accesorios
 - Cor pulmonale descompensado
 - Cianosis
 - Signos clínicos de encefalopatía hipercápnica
 - Imposibilidad de incorporar la enfermedad en el domicilio
 - Necesidad de descartar otras enfermedades (Carcinoma pulmonar, TEP, IMA, etc)
 - Mala evolución en una visita de seguimiento de la agudización

Criterios de alta hospitalaria

- El alta hospitalaria se considerará cuando se haya producido una mejoría clínica que permita alcanzar una situación próxima a la basal del paciente. Si esto no es posible, puede plantearse el alta siempre que haya estabilidad clínica y

gasométrica, y que el paciente sea capaz de controlar su enfermedad en el domicilio, aunque persistan la hipoxemia y/o la hipercapnia.

Tratamiento (Ver algoritmo terapéutico)

□ **Medidas generales**

- **Supresión del tabaco:** es la medida más importante en cualquier fase de la enfermedad. Existen trabajos que demuestran un menor descenso en el FEV1 y menos síntomas respiratorios al cabo de 5 años del cese del hábito tabáquico, en relación con los pacientes fumadores. Si el paciente fuma, hay que ofrecerle ayuda para dejarlo, en cualquier oportunidad que se presente.
- **Vacunas:** la vacuna antigripal ha demostrado reducir las hospitalizaciones por neumonía y gripe, así como la mortalidad.

□ **Tratamiento farmacológico**

➤ **Broncodilatadores**

- **Agonistas β_2**

Agonistas β_2 de acción corta (SABA) (Salbutamol): pueden ser utilizados tanto a demanda como de forma regular, asociados a otros broncodilatadores. Disminuyen la disnea y mejoran el FEV1.

Agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) (Salmeterol, Formoterol, Indacaterol): mejoran la disnea, la función pulmonar y la calidad de vida y reducen el número de exacerbaciones por paciente y año y el número de exacerbaciones que precisa tratamiento con corticoides orales.

- **Anticolinérgicos:** no poseen prácticamente absorción sistémica, por lo que sus efectos secundarios son menores:

De acción corta (SAMA) (Bromuro de ipratropio): incrementa el FEV1.

De acción prolongada (LAMA) (Tiotropio, Bromuro de aclidinio, Bromuro de glicopirronio): un incremento significativo del FEV1 y del FVC, mejoría en la disnea, en la calidad de vida, disminución de la necesidad de medicación de rescate y menor número de exacerbaciones.

- **Metilxantinas** (teofilina): de preferencia las formulaciones de acción prolongada. Aumenta el FEV1 y la PO₂ y disminuye la PCO₂; debemos realizar determinaciones de teofilinemia tratando de mantenerla en valores entre 5-15 µg/mL, ajustando la dosis de fármacos principalmente si durante las exacerbaciones utilizamos macrólidos o quinolonas y cimetidina.

➤ **Corticoides**

Aunque puede existir un cierto grado de reacción inflamatoria en las vías aéreas, es difícil conocer qué pacientes podrían beneficiarse de éste tratamiento.

➤ **Corticoides Inhalados (CI)**: se observa su utilidad cuando el FEV1 es inferior a 50 %, o si se producen 2 ó más exacerbaciones al año que precisen de uso de antibióticos o corticoides orales, por lo que podrían prescribirse en estas situaciones.

➤ **Corticoides orales**: utilizar la dosis útil más baja posible y evaluar el riesgo de osteoporosis para recomendar la profilaxis adecuada, sobre todo si el paciente tiene más de 65 años.

➤ **Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (IPD 4)**: Fármaco antiinflamatorio oral que actúa mediante la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa 4 y previene las agudizaciones en pacientes con EPOC grave que presentan tos y

expectoración crónica con agudizaciones frecuentes. Incremento significativo del FEV1, indicado en el fenotipo agudizador con bronquitis crónica.

➤ **Agentes mucolíticos:** (N-acetilcisteína, carbocisteína)

Reducen el número de exacerbaciones, los síntomas y el riesgo de hospitalización, aunque no varían los parámetros de función pulmonar ni la necesidad de uso de otros broncodilatadores. Por estas razones, este tratamiento debe considerarse en pacientes con tos productiva crónica y se mantendrá de forma crónica si disminuye la frecuencia de tos y la producción de esputo.

➤ Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina (AAT) en los pacientes con enfisema pulmonar con un déficit de AAT grave y con fenotipo homocigótico PiZZ o variantes raras deficitarias.

✓ **Disponibilidad en el cuadro Básico Nacional de Medicamentos**

Inhalados

Salbutamol (en nebulización y Spray)

Becloasma (Spray)

Fluticasona (Spray)

Orales

Teofilina tabletas (170 mg)

Controfilina tabletas (200 mg)

Prednisona tabletas (5 mg, 20 mg)

Parenterales

Hidrocloruro de hidrocortisona ampollas (100 mg)

Prednisolona bulbos (60 mg)

Metilprednisolona bulbos (500 mg)

Aminofilina ámpulas (250 mg)

Rectales

Teofilina supositorios (200 mg)

Oxigenoterapia

Es la única medida que ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con EPOC. Está indicada en:

- Pacientes con $PO_2 < 55$ mm Hg
- PO_2 entre 55-60 mm Hg en situación estable y policitemia
- Hipoxemia nocturna (saturación de $O_2 < 90$ % en 30 % del periodo nocturno evaluado)
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Cor pulmonale crónico
- ✓ Además deberá valorarse en:
 - Todos los pacientes con obstrucción grave al flujo aéreo.
 - Pacientes con obstrucción moderada
 - Pacientes con policitemia
 - Pacientes con clínica sugestiva de hipertensión pulmonar
 - Pacientes con saturación de $O_2 \leq 92$ %.

Su indicación se realizará con el paciente en situación estable (pasados 3 meses desde la última reagudización si es que la tuvo) y tras la realización de dos gasometrías arteriales separadas entre sí al menos 3 semanas. Los beneficios de la

oxigenoterapia se obtienen utilizándola al menos 15 horas diarias, y son mayores si su uso se amplía a las 20 horas.

□ **Tratamiento de la depresión y ansiedad**

Son dos patologías con una elevada prevalencia en los pacientes con EPOC, y que se deben tener en cuenta principalmente en pacientes con nivel de saturación de O₂ inferior a 92 %, con disnea severa o que hayan precisado ingreso hospitalario. El tratamiento, en estos casos será el convencional.

□ **Apoyo nutricional**

Tanto la obesidad como la desnutrición son frecuentes en la EPOC. En la obesidad es importante ayudar al paciente a perder peso con dieta hipocalórica y ejercicio, mejorando la disnea y disminuyendo la probabilidad de presentar síndrome de apneas del sueño asociado. Un IMC < 20 es predictor de mortalidad, sobre todo en pacientes con FEV₁ < 50%, por lo que es necesario valorar los factores que contribuyan a la pérdida de peso y favorecer una nutrición adecuada.

□ **Ventilación mecánica no invasiva (CPAP, BIPAP)**

- Aunque es una técnica utilizada preferentemente en pacientes con EPOC durante las exacerbaciones, existen estudios que indican que, junto con la oxigenoterapia, reduce la disnea de reposo, mejora la calidad de vida y disminuye la PCO₂ diaria. En pacientes correctamente tratados, que durante las exacerbaciones precisaron de ventilación invasiva o no invasiva, o aquellos que tienen hipercapnia o acidosis con oxigenoterapia domiciliaria, podrían ser evaluados para indicarles ventilación no invasiva en su situación estable.

✓ **Disponibilidad de recursos:** no contamos con equipos de ventilación mecánica no invasiva (CPAP, BIPAP) para uso en sala o en el domicilio. Solo en las unidades de cuidados intensivos.

□ **Rehabilitación pulmonar**

- Los programas de rehabilitación pulmonar deben incluir un abordaje multidisciplinario: entrenamiento físico (entrenamiento a fuerza y resistencia de extremidades, entrenamiento de los músculos respiratorios), educación sanitaria, tratamiento nutricional y psicoterapia. Existen estudios que demuestran que mejoran la calidad de vida, la capacidad de ejercicio, la capacidad máxima al mismo y reducen la disnea.
- Ni la edad del paciente, ni el FEV1 serán contraindicaciones para participar en estos programas, que suelen iniciarse en el hospital en régimen ambulatorio y duran entre 8 y 12 semanas con 3-4 sesiones semanales, seguidos de programas domiciliarios.

□ **Tratamiento quirúrgico**

- En situaciones muy específicas puede plantearse el tratamiento quirúrgico del paciente con EPOC. Las técnicas tienen una elevada morbimortalidad postoperatoria, por lo que la selección de los pacientes ha de ser muy cuidadosa. Estas técnicas mejoran el FEV1, la disnea y la calidad de vida, pero todavía no se ha demostrado su efecto sobre la supervivencia de los pacientes. Pueden realizarse 3 tipos de intervenciones:

- **Bulectomía:** recomendada cuando existe una sola bula que ocupa 1/3 del hemitórax, con un FEV1 < 50 % y evidencia de restricción sobre el pulmón normal, en pacientes que mantienen un nivel normal de PCO2 y un aceptable DLCO (difusión de carbónico).
- **Cirugía de reducción de volumen pulmonar:** puede valorarse esta posibilidad en pacientes que, estando con tratamiento a dosis máxima (incluyendo rehabilitación pulmonar), presentan: FEV1 < 20 %, PCO2 < 55 mm Hg, presencia de enfisema severo, difusión de carbónico (DLCO) < 20 % del de referencia.
- **Trasplante pulmonar:** puede ser uni o bipulmonar, y para su valoración influye la comorbilidad de cada paciente, así como los protocolos de cada área de trasplante. De todas formas ha de valorarse siempre: la edad del paciente, el FEV1, la PCO2, la presencia de enfisema y la presencia de hipertensión pulmonar.
- **Válvulas intrabronquiales:** es una técnica alternativa segura y menos invasiva, en fase de investigación, que ha demostrado mejoría en la calidad de vida.(aún no disponible en nuestro medio)
- **Tratamiento de la EPOC severa estable:** Broncodilatadores de acción corta a demanda. Asociar uno o más broncodilatadores de acción prolongada (BAL). Si se mantiene sintomático y/o presenta exacerbaciones repetidas (3 exacerbaciones en el último año) añadir glucocorticoides inhalados (asociados al BAL). Se puede realizar un ensayo terapéutico con

corticoides orales y si existe mejoría, aumentar la dosis de glucocorticoides inhalados o continuar con dosis bajas de corticoides orales. Inclusión en programa de rehabilitación.

- **Tratamiento de la EPOC muy severa estable:** Mantener el tratamiento de la categoría anterior. Asociar oxigenoterapia continua si existe insuficiencia respiratoria. Tratamiento de las complicaciones. Evaluar la severidad del enfisema pulmonar. Si es severo, considerar la posibilidad de cirugía de reducción de volumen pulmonar. En pacientes < 65 años, considerar el trasplante pulmonar.

✓ **Disponibilidad con recursos del país:**

- Fármacos: los disponibles en el país y comentados previamente.
- Oxigenoterapia continua domiciliaria: no se logra en todos los casos.
- Cirugía: Bullectomía, Cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) y Trasplante pulmonar.
- Programas de rehabilitación.

Tratamiento de las exacerbaciones: La oxigenoterapia es la piedra angular del tratamiento hospitalario de las exacerbaciones de la EPOC. Mantener el tratamiento habitual. Optimizar el tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria: combinar anticolinérgico y agonista- β_2 de acción corta a dosis altas (2,5- 10 mg agonista β_2 + 0,5-1,0 mg de bromuro de ipratropio cada 4-6 h) Considerar el empleo de nebulizador. En casos especiales (como pacientes comatosos) podemos pautar salbutamol intravenoso, a

dosis de 1-10 µg/minuto (disolución 2,5-250 mg/mL a un ritmo de goteo de 6-60 mL/hora) Puede ser de interés la administración adicional de aminofilina intravenosa, con dosis inicial de 2,5 a 5,0 mg/kg, administrada en 30 min, seguida de una perfusión a 0,2 a 0,5 mg/kg/h (no administrar la dosis inicial si el paciente utiliza teofilinas en su tratamiento habitual). La utilización de aminofilina requiere determinar la teofilinemia para asegurar la concentración terapéutica del fármaco).

Antibioticoterapia:

Grupo	Definición	Factores de riesgo más probable	Microorganismo de elección	Antibiótico	Alternativas del tratamiento	Duración (Días)
I	EPOC con FEV1 >50% (leve o moderada)	Sin comorbilidad	H. Influenzae S. Pneumoniae M. Catarrhalis	Amoxicilina –ácido clavulánico	Cefditoren	5-7
		Con comorbilidad	H. Influenzae S. Pneumoniae Enterobacterias	Moxifloxacina o Levofloxacina o	Amoxicilina – ácido clavulánico	5-7
II	EPOC con FEV1 ≤ 50% (severa o muy severa)	Sin riesgo de infección por pseudomona aeruginosa	H. Influenzae S. Pneumoniae Enterobacterias	Moxifloxacina o Levofloxacina o	Amoxicilina – ácido clavulánico	5-7
		Con riesgo de infección por pseudomona aeruginosa	Los anteriores más pseudomona aeruginosa	Levofloxacina o Ciprofloxacina	Betalactámico activo frente a p. aeruginosa	10

Dosis:

Amoxicilina –ácido clavulánico

Moxifloxacino

Levofloxacino

Ciprofloxacino

Cefditoren

Betalactamico activo frente a p. aeruginosa

En nuestro medio: los esquemas iniciales de la terapéutica antimicrobiana (según manejo empírico) aplican: Ciprofloxacino, Amoxicilina, Azitromicina, Rocephin y Trifamox. Los anti pseudomónicos son utilizados según criterio microbiológico evolutivo.

Glucocorticoides por vía sistémica: En las exacerbaciones de la EPOC que requieran ingreso hospitalario es aconsejable administrar glucocorticoides desde el inicio, a dosis de 0,4-0,6 mg/kg de metilprednisolona cada 6 h por vía sistémica, u otro glucocorticoide equivalente durante 3 ó 4 días y se reducirá posteriormente de forma progresiva.

- **Otros:** Prevención de la enfermedad tromboembólica con heparinas de bajo peso molecular. Diuréticos, si el paciente presenta insuficiencia cardíaca derecha. Soporte nutricional. Control del balance hídrico y electrolítico. Valorar ingreso hospitalario si no se obtiene mejoría en las 12 h inmediatas. Considerar el tipo de *ventilación mecánica*: La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en la exacerbación aguda de la EPOC (EA-EPOC) debe ser usada como tratamiento de elección en

caso de IR hipercápnica que no responde al tratamiento médico y la **Ventilación mecánica invasiva (VMI)** debe considerarse: Siempre que falle la VMNI (empeoramiento de valores gasométricos y/o pH en las primeras 2 horas, o no mejoren en las primeras 4 horas); si existe acidosis severa (pH menor de 7,25) e hipercapnia (PaCO₂ superior a 60 mmHg), Ante hipoxemia de riesgo vital (PaO₂/FiO₂ menor de 200 mmHg), Presencia de taquipnea superior a 35 respiraciones por minuto , Encefalopatía hipercápnica severa , Sí aparecen otras complicaciones como: alteraciones metabólicas, sepsis, neumonía, embolismo pulmonar, barotrauma o derrame pleural masivo.

❖ **Características de los fármacos broncodilatadores para el tratamiento de la EPOC(GesEPOC)**

	Principio activo	Presentación	Dosis recomendada	Dosis máxima	Inicio de acción	Efecto máximo	Duración de acción
<i>Beta-2 adrenérgicos</i>	Salbutamol	ICP: 100 µg/inh	200 µg/4-6 h	1.600 µg/día	40-50 s	15-20 min	3-6 h
	Terbutalina	TH: 500 µg/inh	500 µg/6 h	6 mg/día	40-50 s	15-30 min	4-6 h
	Salmeterol	ICP: 25 µg /inh	50 µg/12 h	200 µg/día	20 min	3-4 h	12 h
		AH:50 µg/inh					
	Formoterol	ICP: 12 µg inh	12 µg/12 h	48 µg/día	1-3 min	2 h	12 h
		TH: 9 µg/inh					
		AL: 12 µg/inh					
	Indacaterol	BH: 150 µg/inh	150 µg/24 h	300 µg/día	1-3 min	2 h	24 h
		BH: 300 µg/inh					
<i>Anticolinérgicos</i>	Bromuro de ipatropio	ICP: 20 µg inh	20-40 µg/6-8 h	320 µg/día	15 min	30-60 min	4-8 h
	Bromuro de tiotropio	HA: 18 µg/inh	18 µg/24 h	18 µg/día	30 min	3 h	24 h
		RM: 5 µg /inh	5 µg/24 h	5 µg/día			
	Acidinio	GE: 322 µg/inh	322 µg/12 h	644 µg/día	15-30 min	2 h	12 h
	Glicopirronio	BH: 44 µg/inh	44 µg/24 h	44 µg/día	5 min	2 h	24 h
<i>Metilxantinas</i>	Teofilina	p.o.: 100-600 mg	5-6 mg/kg (carga)	2-7 mg/kg/ 12 h	3 h	6 h	12 h
			2-7 mg/kg/12 h (dosis de mantenimiento)				

AH: Accuhaler®; AL: Aerolizer®; BH: Breezhaler®; CI: cápsulas inhaladas; HA: Handihaler®; ICP: inhalador en cartucho presurizado; GE: Genuair®; inh: inhalación; p.o.: por vía oral; TH: Turbuhaler®; RM: Respimat®.

❖ **Dosis y frecuencias recomendadas para la administración de los broncodilatadores y esteroides inhalados para el tratamiento de la EPOC.**

TIPO	PRESENTACIÓN (µg por inhalación)	DOSIS MEDIA (µg)	DURACIÓN ACCIÓN (hs)
Combinación LABA/EI Formoterol/Budesonida	IPS. 4.5/160 µg/ inh	9/320 µg c/12 hs	+12
	IPS. 9/320 µg/inh		
Salmeterol/Fluticasona	IDM. 4.5/160 µg/inh	50/250-500 µg c/12 hs	+12
	IDM. 9/320 µg/inh		
	IPS. 50/100 µg/inh		
	IPS. 50/250 µg/inh		
	IPS. 50/500 µg/inh		
	IDM. 25/50 µg/inh		
IDM. 25/125 µg/inh			
	IDM. 25/250 µg/inh		

IDM: Inhalador de dosis medida o aerosol; **IPS:** Inhalador de polvo seco; **LABA:** b2-agonistas de acción prolongada;
EI: Esteroides inhalados.

❖ Tratamiento farmacológico de la EPOC según fenotipos y niveles de gravedad (III-IV)

Fenotipo	Estadio de gravedad	
	III	IV
No agudizador	LAMA + LABA	LAMA + LABA + teofilina
Mixto EPOC-asma	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina o IPE4 si expectoración y agudizaciones)
Agudizador con enfisema	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina)
Agudizador con BC	LAMA + LABA + (CI o IPE4) (LAMA o LABA) + CI + IPE4	LAMA + LABA + (CI o IPE4) LAMA + LABA + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína) Valorar añadir teofilina

	(valorar añadir carbocisteína)	Valorar añadir antibiótico
--	--------------------------------	----------------------------

BC: bronquitis crónica; CI: corticosteroide inhalado; IPE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4; LABA: beta-2 agonista de larga duración; LAMA: anticolinérgico de larga duración;

SABA: beta-2 agonista de corta duración; SAMA: anticolinérgico de corta duración.

*En caso de síntomas intermitentes.

➤ **Complicaciones**

Las complicaciones que pueden presentarse van a ser tanto las derivadas de la propia enfermedad y del desarrollo de su curso natural, como las derivadas del tratamiento necesario para el control de los síntomas. Aunque son muy numerosas, vamos a mencionar las más frecuentes:

- Infecciones: Neumonías, Bronconeumonías, Supuración pulmonar
- Neumotórax
- Tromboembolismo pulmonar
- Hipertensión pulmonar: En los pacientes con EPOC e hipertensión pulmonar, la supervivencia a los 5 años es alrededor del 50%, siendo el pronóstico especialmente sombrío en los pacientes con presión arterial pulmonar media superior a 30 mm Hg.
- Cor pulmonar
- Insuficiencia cardiaca
- Insuficiencia respiratoria(IR): La IR puede clasificarse en:

- IR hipoxémica o parcial o tipo I: cuando sólo existe hipoxemia con normocapnia.
- IR hipercápnic o global o tipo II: en la que existe hipercapnia además de la hipoxemia.

Según el tiempo de instauración puede clasificarse en:

- IR aguda (IRA): cuando su instauración es rápida en minutos, horas o días y se caracteriza por alteraciones en la oxigenación y en el equilibrio ácido-básico.
 - IR crónica (IRC): se instaura de manera más lenta y habitualmente se ponen en marcha mecanismos de compensación fundamentalmente renales para corregir las alteraciones que se producen en el equilibrio ácido-básico.
 - IR crónica agudizada (IRCA): es aquella que se produce en pacientes que tienen una IR crónica, en el curso de la cual aparece un evento que la descompensa.
- Carcinoma de pulmón
 - Cushing medicamentoso (uso de esteroides)
 - Gastritis medicamentosa
 - Desnutrición y fatiga muscular: Las alteraciones nutricionales, entendidas como pérdida de peso o desnutrición, son una complicación muy frecuente en los pacientes con EPOC y afectan principalmente a su capacidad funcional y calidad de vida, además de constituir un indicador pronóstico de morbilidad y mortalidad independientes. Los factores que contribuyen a la

desnutrición son múltiples; entre ellos cabe mencionar el aumento del gasto energético en reposo, el descenso de la ingesta, el efecto de determinados fármacos y, quizá el más importante, una elevada respuesta inflamatoria sistémica.

- Trastornos durante el sueño : episodios de apneas durante el sueño (Síndrome OVERLAP)

Manejo de las complicaciones:

- ✓ Por lo general estas complicaciones provocan a su vez una exacerbación aguda de la enfermedad y se trata como hemos planteado en el acápite correspondiente a las exacerbaciones. Siempre ingreso hospitalario.
- ✓ Además se tienen en cuenta algunas particularidades según el caso:
 - Infecciones: medidas generales, tratamiento de los síntomas y antibióticos según gérmenes más frecuentes (esquema reflejado en manejo de las exacerbaciones).
 - Neumotórax: medidas generales y valoración por cirugía.
 - Tromboembolismo pulmonar (TEP):
 - Administración de fármacos anticoagulantes:

Heparina sódica por vía intravenosa, a dosis de 5.000 U cada 4 h (1 mg equivale a 100 U) durante los 5-10 primeros días. En los pacientes con

elevado riesgo de hemorragia puede emplearse la heparina sódica en perfusión continua mediante bomba de infusión (24.000 U/24 h). No existe unanimidad en cuanto a la necesidad de monitorizar la anticoagulación con heparina sódica y de qué forma. Se aconseja disponer siempre de pruebas de coagulación antes del inicio del tratamiento y realizar luego un control una hora antes de la segunda dosis para ajustar la posología, de forma que se mantenga el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) en 1,5-2,5 veces respecto al control. Una vez ajustada la dosis no es imprescindible realizar más controles.

En los pacientes con dificultades en la vía intravenosa, la heparina cálcica, a dosis de 0,1 mL/10 kg por vía subcutánea cada 12 h, o bien la heparina de bajo peso molecular (HBPM) es una alternativa aceptable.

Las HBPM son tan eficaces y seguras como la heparina convencional en el tratamiento del TEP hemodinámicamente estable. La ventaja de éstas es que se administran en dosis fijas ajustadas al peso una o dos veces al día por vía subcutánea y no requieren controles hematológicos. Las dosis a administrar dependen del tipo de HBPM que se utilice.

Al cabo de 5-10 días de la heparinización, se inicia el tratamiento con anticoagulantes orales (dicumarínicos), que se prolonga durante 3-6 meses, debiendo mantener el índice normalizado internacional (INR) entre 2 y 3.

No existe consenso en la duración de la anticoagulación, pero en los pacientes con TEP y trombosis venosa profunda (TVP) se recomienda un mínimo de 6 meses y 3 meses en los que sólo presentan TVP.

En algunos casos (recidiva de enfermedad tromboembólica venosa y/o neoplasias) es aconsejable alargar la anticoagulación 1 año o más.

La complicación principal del tratamiento con heparina es la hemorragia (10% de los casos). Sus localizaciones más frecuentes son el tubo digestivo, las vías urinarias, el tejido subcutáneo, el retroperitoneo y el SNC.

En caso de hemorragia debe suspenderse la heparina y administrar su antídoto, el sulfato de protamina (1 mg de protamina neutraliza 1 mg de heparina). Otra complicación frecuente es la trombocitopenia.

- Fibrinolíticos (estreptocinasa, urocinasa y activador tisular del plasminógeno) aunque no ha alcanzado una aceptación general en el TEP su indicación parece clara en los casos de TEP masivo y en los pacientes hemodinámicamente inestables.
 - Paralelamente al tratamiento anticoagulante deben corregirse las alteraciones hemodinámicas (fármacos vasodilatadores e inotrópicos como la dopamina) y respiratorias (oxigenoterapia, broncodilatadores). Un aspecto no desdeñable que se ha de tener en cuenta en el tratamiento son las recidivas embólicas sintomáticas, que se producen hasta en el 5% de los casos a pesar de la correcta anticoagulación. En estos casos debe procederse a la implantación de un filtro en la vena cava, por debajo de las venas renales, para interrumpir el flujo sanguíneo.
- Hipertensión pulmonar, Cor pulmonar e Insuficiencia cardiaca:
 - Dieta hiposódica, restricción de líquidos si cor pulmonar e insuficiencia cardiaca.

- En la hipertensión pulmonar de estos pacientes aparte de los tratamientos habituales en la EPOC avanzada no hay estudios que hayan avalado de forma clara el uso de nuevos fármacos, incluso pueden ser perjudiciales.
- Oxigenoterapia: La corrección de la hipoxemia (causa más importante de la hipertensión pulmonar) es el mejor tratamiento del cor pulmonar.
- Diuréticos para tratar el edema (aunque tienen poco efecto sobre el problema primario).
- Corrección de los trastornos hidroelectrolíticos ya que la pérdida de cloro y potasio induce alcalosis metabólica que disminuye el estímulo sobre el centro respiratorio.
- Empleo de digital (digoxina): se restringe solo a la existencia de arritmias supraventriculares y a los casos con insuficiencia ventricular izquierda.
- Vasodilatadores (nitritos o los antagonistas del calcio): no se aconseja su uso en el cor pulmonar de estos enfermos, no han demostrado beneficios adicionales a largo plazo cuando se asocian a la oxigenoterapia.
- Insuficiencia respiratoria (IR) aguda, crónica o crónica agudizada: El tratamiento de la IR comprende dos apartados. En primer lugar, el tratamiento de la enfermedad de base causante de la IR (neumonía, TEP, EPOC, etc.) y, en segundo lugar, el tratamiento específico de la Insuficiencia respiratoria aguda (IRA). Este último incluye:
 - Medidas generales

- Asegurar la permeabilidad de la vía aérea (retirar cuerpos extraños incluido prótesis dentales, aspirar secreciones, etc.) y, si fuera preciso, la intubación orotraqueal.
- Monitorización de constantes vitales y SatO₂.
- Canalización de vía venosa.
- Nutrición e hidratación adecuadas.
- Tratamiento de la fiebre, la agitación o cualquier situación que conlleve un aumento del consumo de O₂.
- Tratamiento, si existe, de la anemia y de la hipotensión para mejorar el transporte de O₂.
- Protección gástrica si precisa.
- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica.
- Oxigenoterapia: cuando las circunstancias lo permiten, realizar una gasometría arterial antes de iniciar la oxigenoterapia.

En los pacientes con IR crónica agudizada o con tendencia a la hipercapnia se debe intentar mantener una SatO₂ sobre el 90% o PO₂ sobre 60 mmHg. No debemos olvidar que para mejorar la hipoxia tisular también debemos asegurar el gasto cardiaco y el transporte de O₂ adecuados (p. ej., evitando la anemia aunque estos pacientes por lo general tienen poliglobulia).

- Ventilación no invasiva (VNI)

La VNI ha demostrado su eficacia en pacientes con EPOC agudizado con acidosis e hipercápnic y frecuencia respiratoria mayor de 24 respiraciones por minuto.

- Carcinoma de pulmón: realizar protocolo de sombra pulmonar, valoración en consulta multidisciplinaria de pulmón y tratamiento oncoespecífico de ser posible.
- Cushing medicamentoso (uso de esteroides): disminuir dosis de esteroides en la medida de lo posible.
- Gastritis medicamentosa:
 - Suspende la administración de fármacos por vía oral sobre todo de aquellos que son identificados como los causantes del problema.
 - Tratamiento dietético.
 - Se pueden emplear medicamentos protectores de la mucosa gástrica (sucralfato), antagonistas de los receptores H₂ de la histamina (cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol).
 - Desnutrición y fatiga muscular:
 - Dieta: El problema fundamental a la hora de pautar un soporte nutricional en un paciente con EPOC es evitar el exceso de calorías no proteicas, premisa aún más importante que la composición y/o la distribución de los macronutrientes. El aporte de hidratos de carbono representará el 25-30% del aporte calórico, las grasas supondrán el 50-55% del aporte energético. Este tratamiento dietético debe ir asociado a ejercicio mediante un programa reglado de rehabilitación (tanto respiratoria como muscular). En el aporte de

micronutrientes es fundamental el de potasio, fosfatos y magnesio. Vitaminas C, E y el betacaroteno. En presencia de cor pulmonar se recomienda la restricción hídrica y de sodio.

- Trastornos durante el sueño: episodios de apneas- hipopneas durante el sueño (Síndrome OVERLAP). Los dos pilares básicos del tratamiento son las medidas higiénico-dietéticas del sueño y la CPAP (presión positiva de la vía aérea superior). La cirugía de reconstrucción de la vía aérea superior es una opción a considerar especialmente en aquellos casos con claras anomalías otorrinolaringológicas (amígdalas hipertróficas) o craneofaciales.
 - Medidas generales. Una buena higiene de sueño (dormir horas suficientes con un horario regular), abstinencia alcohólica, pérdida de peso en sujetos obesos, tratamiento de la obstrucción nasal y tratamiento postural durante el sueño evitando el decúbito supino. Se considera aconsejable la supresión de fármacos depresores del SNC (benzodiazepinas, narcóticos y barbitúricos).
 - Tratamiento farmacológico. Su eficacia es escasa en el tratamiento del SAHS. Los más empleados han sido la protriptilina y la medroxiprogesterona.
 - Dispositivos intraorales: Estos sistemas producen un discreto desplazamiento de la mandíbula hacia adelante, con lo que aumenta el espacio retro faríngeo y se evita la caída de la mandíbula y lengua hacia atrás durante el sueño. Sus resultados iniciales en el Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) leve-moderado parecen prometedores.

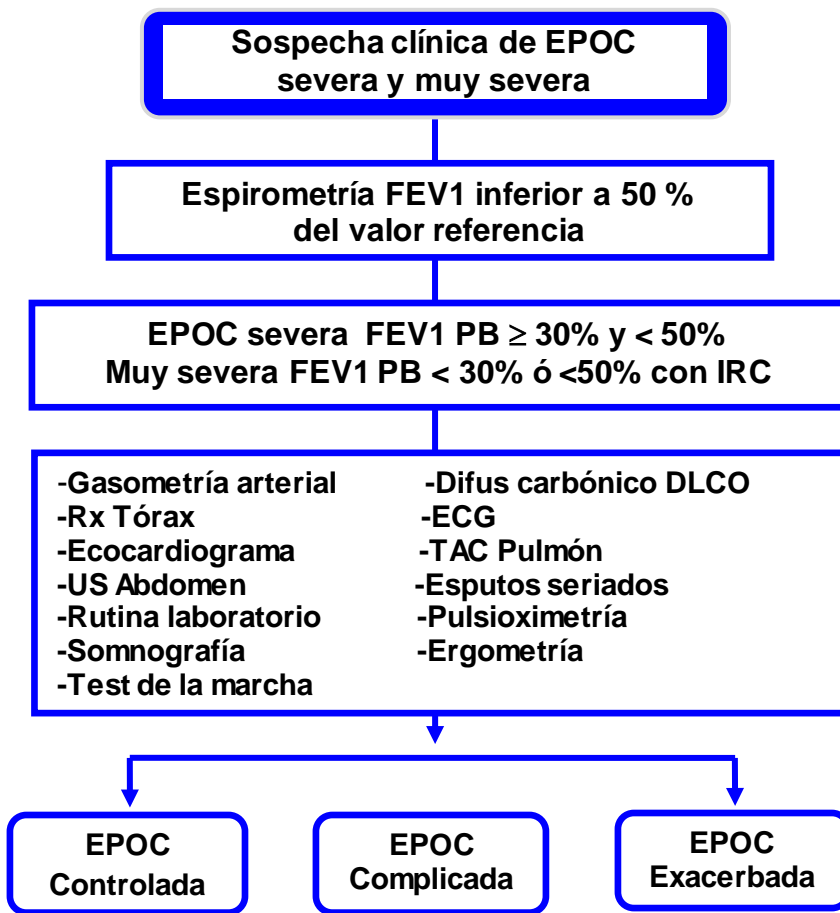
- **Tratamientos quirúrgicos:** Consisten en la cirugía de la vía aérea superior y la cirugía máxilo-facial en presencia de alteraciones anatómicas de la vía aérea. La traqueostomía es de utilización excepcional.
- **CPAP nasal.** El empleo de presión positiva continua de la vía aérea superior por vía nasal durante el sueño, constituye actualmente el tratamiento de elección del SAHS. En la gran mayoría de los casos graves es prioritario iniciar el tratamiento con CPAP que, al actuar a modo de válvula neumática, impide el colapso de la vía aérea superior. La CPAP no es un tratamiento curativo, lo cual implica que su aplicación debe ser continuada durante toda la noche. La mayoría de los pacientes la tolera perfectamente, con una mejoría espectacular de su sintomatología clínica.
- **Otras estrategias terapéuticas:** Consisten en la cirugía gástrica de reducción de peso y la estimulación eléctrica de los músculos de la vía aérea superior. El inicio del tratamiento con cualquiera de las opciones terapéuticas mencionadas debe ir siempre precedido de la aplicación de medidas higiénicas del sueño y pérdida de peso si procede.

- **Tiempo de recuperación y seguimiento**

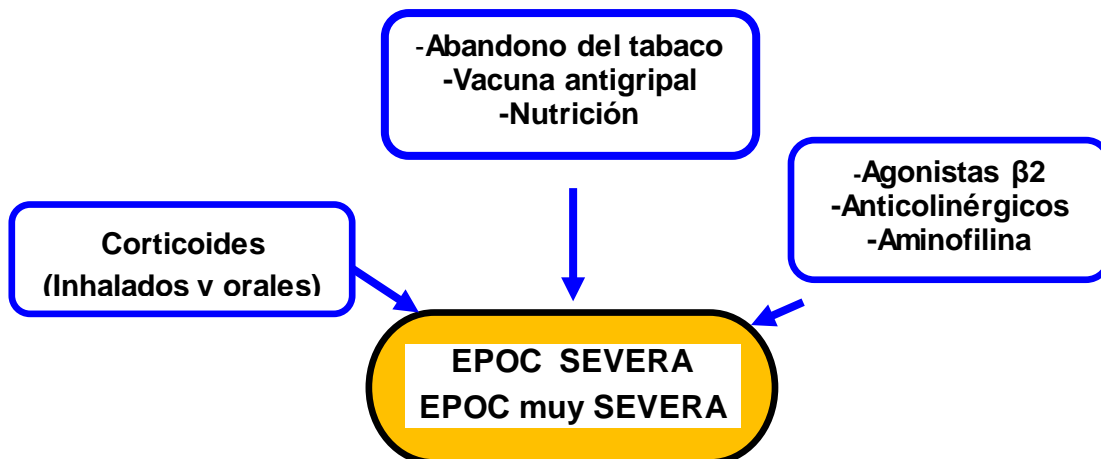
La recuperación de los síntomas y la función pulmonar después de una EA-EPOC es lenta y puede ser superior a un mes en algunos pacientes. Durante la E-EPOC es importante instruir al paciente para que consulte

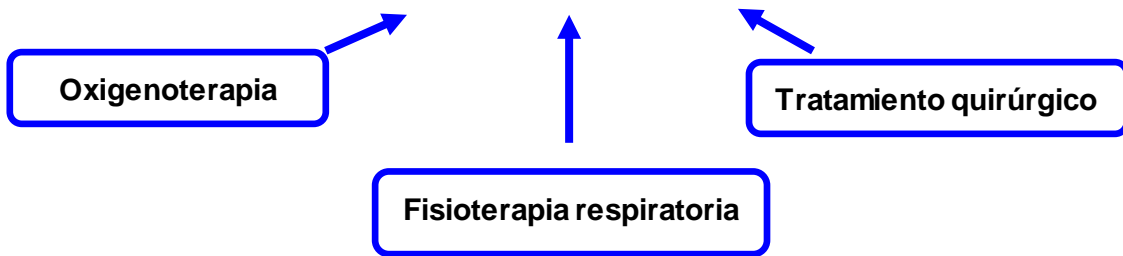
nuevamente si no presenta mejoría en las primeras 72 horas. Se recomienda una consulta control dentro de los siguientes 15 días.

ALGORITMO DEL PROCESO DIAGNÓSTICO EN LA EPOC



ALGORITMO DEL PROCESO TERAPÉUTICO DE LA EPOC





Indicadores

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% de composición del GBT de especialistas y auxiliares entrenados en contenido del PA	> 95 %
Recursos materiales	% de disponibilidad del equipamiento y material según PA	> 95%
	% de disponibilidad de material gastable según el PA	> 95%

	% de disponibilidad de reactivos y equipos para asegurar los estudios complementarios	> 95%
	% de disponibilidad de medicamentos expuestos en el PA	> 90%
Recursos organizativos	% de elementos organizativos para aplicar en todo el PA	100%
	% de planillas para la recogida de datos del PA	100%
	% de base de datos electrónica	100%
Indicadores de procesos		Estándar
	% de pacientes con cumplimiento de consultas especializadas de EPOC severa y muy severa programadas, según PA	> 95%
	% de pacientes con estudios funcionales respiratorios completos.	> 90%
	% de pacientes que realizan el test de la marcha	

6 minutos.	> 95%
% de pacientes con estudios imagenológicos completos.	100%
% de pacientes incluidos en programas de rehabilitación respiratoria.	> 90%
Indicadores de resultados	Estándar
% de pacientes con EPOC exacerbada que requirieron hospitalización.	< 90%
% de pacientes con EPOC severa y muy severa con complicaciones.	< 90%
% de pacientes con EPOC severa y muy severa fallecidos por progresión de la enfermedad respiratoria y/o sus complicaciones.	< 90%
% de pacientes con EPOC severa y muy severa controlados.	> 90%

Información a pacientes y familiares

- Los pacientes y familiares serán informados acerca de la severidad de la enfermedad, el pronóstico, los riesgos, la importancia de la disciplina en el

régimen terapéutico con el apoyo necesario de la familia, fundamentalmente la fisioterapia y cero tabaco.

- Serán instruidos de cómo detectar precozmente las exacerbaciones y las posibilidades del automanejo de los recursos terapéuticos así como de las posibilidades de ser apoyados en las diferentes especialidades vinculadas: Psicología, GAN, Cardiología, etc.; así como las posibilidades de ser candidato al tratamiento quirúrgico de la enfermedad.

Bibliografía

Almagro P, Trescoli C, Torres OH, Alonso B, Diez J. (2014). Ansiedad y depresión. Disponible en: Diez J, Lopez F (coord.). Protocolos – Manejo diagnóstico y terapéutico de las comorbilidades en la EPOC. SEMI y Elsevier España, SL. Barcelona.141–9.

Anuario estadístico de salud (2009). MINSAP. Dirección nacional de salud de registros médicos y estadísticas de salud.

Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. (2014). Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med.35:101–30.

Fernández Guerra J, Marín Sánchez F, García Jiménez J M. (2010). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tratamiento del paciente estable. En: Soto Campos J G. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. 2da ed. Neumosur. Madrid. p. 321-331. 5.Guía ALAT –EPOC (2011).sitio web:www.alatorax.org

Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) (2014). Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>.

Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Cated M, Molinae J, Almagro P, Quintanog JA et al. (2014). Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol;50 (Supl 1):1-16

Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL et al. (2008). Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol; 44 (5): 271-81.

Rodríguez González-Moro JM et al. (2015) Monogr Arch Bronconeumol. 2015;2(6A):220-238

Soler Cataluña JJ, Fernández Villar A, Román Rodríguez M y Ancochea Bermudez J. (2015). Proceso asistencial integrado del paciente con EPOC exacerbada. Barcelona. Ediciones: Respira.

Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. (2013) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med ; 187:347-65.

Word DE, Mckenna RJ, Yusen RD, Sterman DH, Ost DE,
Springmeyer SC et al. (2007) A multicenter trial of an
intra-bronchial valve for treatment of severe emphysema. J Thorac
Cardiovasc Surg; 133: 65-73.