

REVISION BIBLIOGRAFICA

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica desde la óptica de la medicina basada en pruebas.

Chronic obstructive pulmonary disease from the perspective of medicine based on evidence.

Dr. Gerardo Rivero González ⁽¹⁾, Ing. Rolando Delgado Figueredo ⁽²⁾, Dra. Iris González Morales ⁽¹⁾.

¹ Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor, ² MSc en Administración de Negocios. Profesor Asistente. Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos.

RESUMEN

Los exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que requieren hospitalización, se asocian a un aumento de la mortalidad, que en el caso de los pacientes que precisan tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, ascienden de un 4 % y hasta un 11-24 %. El presente artículo de revisión, enuncia las principales opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas ante una descompensación aguda de esta enfermedad, basado en las principales evidencias disponibles. Además, se describen los principales fármacos que pudieran disminuir la frecuencia de los reingresos y la mortalidad.

Palabras clave: Neumopatías obstructivas (terapia)

ABSTRACT

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases which require hospitalization are associated to an increment of the mortality rate which in the case of patients who need treatment in an ICU goes up from 4 % to 11 or 12 % of the patients. This article made on bibliographical revision shows the main therapeutics pharmacological and non pharmacological options used in case of an acute decompensation of this disease based on the main available evidences. Main medications that can diminish the frequency of the readmission and mortality are described.

Key words: Lung Disease Obstructive (therapy)

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es

una enfermedad que se puede prevenir y tratar. Se caracteriza por el desarrollo progresivo de la limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible. Está asociada a una respuesta inflamatoria anormal del aparato respiratorio, ante la inhalación de partículas nocivas o gases. Su principal causa está aparejada al consumo de cigarrillos ⁽¹⁾.

La exacerbación o descompensación aguda de la EPOC, es definida por la mayoría de los autores como la presencia de alguno de los siguientes hallazgos clínicos: empeoramiento de la disnea, aumento de la purulencia y del volumen del esputo, en presencia de o no de síntomas de infección del tracto respiratorio superior. ⁽²⁾

Las exacerbaciones agudas que requieren hospitalización, se asocian a un aumento de la mortalidad, que en el caso de los pacientes que precisan tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, ascienden de un 4 % y hasta un 11-24 %. Hasta un 50 % de los pacientes que son hospitalizados por esta causa, tendrán que ser reingresados al menos en otra ocasión en el transcurso de los 6 meses siguientes. ⁽²⁾.

El tratamiento hospitalario de la EPOC descompensada persigue varios objetivos: a) la estabilización respiratoria y hemodinámica del paciente; b) la mejoría o, si es posible, normalización del estado clínico basal del paciente; c) el diagnóstico de la(s) causa(s) de la descompensación; d) la evaluación de la gravedad de la EPOC y la identificación de cualquier posible comorbilidad presente; e) la educación del paciente en el correcto uso de la medicación y los equipos terapéuticos (nebulizadores, inhaladores, oxigenoterapia, etc.), así como la promoción de un estilo de vida saludable antes del alta; f) la evaluación de la necesidad de tratamiento

Recibido: 12 de diciembre de 2006

Aprobado: 5 de febrero de 2007

Correspondencia:

Dr. Gerardo Rivero González

Servicio Medicina Interna Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima"

C.P. 55100, Cienfuegos Cuba

e-mail: gerardoriv@gal.sld.cu

adicional en el domicilio, como rehabilitación respiratoria y/u oxigenoterapia domiciliaria. La cumplimiento de estos objetivos requiere el manejo del paciente en diferentes niveles asistenciales del hospital: área de urgencias, sala de hospitalización y unidad de cuidados intensivos (UCI).⁽³⁾

Las descompensaciones de la EPOC son causa frecuente de morbimortalidad intrahospitalaria y se corresponden con un buen número de pacientes que requieren de largas estadias y recursos. Sin embargo, el manejo de este grupo de pacientes, en ocasiones, no se realiza de forma satisfactoria. Con fundamento en este criterio, nuestro estudio pretende revisar las principales recomendaciones para el manejo hospitalario de este grupo de pacientes y exponerlas en una versión sintética, compatible con el escaso tiempo disponible del personal encargado de su asistencia médica.

DESARROLLO

El manejo terapéutico en el Departamento de Urgencias, se rige según los niveles de evidencia⁽³⁻⁵⁾ (Cuadro 1), para cada uno de los cuales se eligen las acciones terapéuticas.

Sustrato para la evidencia	
A	Ensayos clínicos randomizados. Nivel de información abundante.
B	Ensayos clínicos randomizados. Nivel de información limitada
C	Estudios observacionales no randomizados.
D	Panel de consenso.

Cuadro 1. Categorías de evidencias.

Fuente: M Carrera, E Sala, BG Cosío, Agustí A. Tratamiento hospitalario de los episodios de agudización de la EPOC. Una revisión basada en la evidencia. Arch Bronconeumol. 2005; 41: 220 – 229.

Oxigenoterapia. Se prefiere obtener una gasometría arterial antes de iniciar la oxigenoterapia. La meta es mantener una pO₂ superior a 60 mmHg, o una saturación de la hemoglobina superior al 90 %. Aunque los estudios disponibles presentan algunas limitaciones metodológicas, se recomienda que a los pacientes en esta situación clínica, cuando no pueda realizarse una gasometría arterial, se les aplique, al menos, una pulsioximetría (evidencia clase D). Deberán recibir oxigenoterapia todos los pacientes con exacerbación aguda de la EPOC que presenten dificultad respiratoria, aunque se desconozca la saturación de oxígeno (evidencia clase D).⁽³⁻⁵⁾

Broncodilatadores. Deben aumentarse las dosis o la frecuencia de administración de los agonistas beta 2 y anticolinérgicos inhalados de acción corta, en función del tratamiento previo a la exacerbación. En general, los

agonistas beta 2 de acción corta en aerosol son los broncodilatadores de elección en el tratamiento inicial. Estos dos grupos de fármacos han demostrado mejorar tanto la función pulmonar, como los síntomas clínicos, sin existir evidencia de que el grado de broncodilatación alcanzado con uno sea mayor que con el otro^(6,7).

Glucocorticoides. Administrados por vía oral o intravenosa, según la severidad de la descompensación, aceleran la recuperación del volumen respiratorio forzado en el primer segundo, acortan el período de estancia hospitalaria y disminuyen el número de reingresos por descompensaciones. Actualmente, la dosis más recomendada varía entre 20-60 mg/día de prednisona o un equivalente, que deberá iniciarse en las primeras horas para obtener el máximo beneficio, y no debe mantenerse más de dos semanas (evidencia clase D).⁽³⁻⁵⁾

Metilxantinas. En función de la evidencia disponible no se recomienda el uso generalizado de estos fármacos en las exacerbaciones agudas de la EPOC, pues no han demostrado de forma consistente sus beneficios a nivel de la función pulmonar y su uso se asocia con importantes efectos secundarios. Se recomiendan administrarlas en pacientes que no han tenido una respuesta favorable al tratamiento con otros fármacos broncodilatadores (evidencia clase D)⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Anticolinérgicos. Se recomienda su uso si no se obtiene una rápida respuesta con dosis altas de agonistas beta 2 de acción corta. Sin embargo, otros autores, teniendo en cuenta que los anticolinérgicos tienen menos efectos secundarios y son más tolerables que los beta 2, habitualmente recomiendan empezar con los primeros (evidencia clase D).⁽³⁻⁵⁾

Antibióticos. Deben suministrarse en caso de insuficiencia respiratoria aguda (o crónica agudizada) siguiendo las recomendaciones de Anthonisen et al⁽¹¹⁾: en aquellos que cumplan al menos dos de los siguientes criterios: a) aumento de la disnea habitual del enfermo; b) fiebre; c) aumento del volumen de esputo, y d) aumento del grado de purulencia del esputo.

Las bacterias más comúnmente aisladas en la descompensaciones de la EPOC son *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae* y *moraxella catarrhalis*. En pacientes con EPOC grave las infecciones por bacilos gramnegativos, especialmente enterobacterias y *pseudomona*, son frecuentes. Se recomienda el empleo de cefalosporinas, penicilinas de amplio espectro o quinolonas antipseudomónicas. Se debe tener en cuenta, sin embargo, la sensibilidad local de los gérmenes. A continuación se resumen las principales causas de descompensación de los pacientes con EPOC⁽¹⁰⁾:

1. Infecciones:

- Bacterianas: Hasta en un 60 % de las exacerbaciones agudas. Los tres gérmenes más frecuentemente implicados son: *haemophilus*

influenzae (presente hasta en un 50 % de los cultivos de esputo positivos en la mayoría de los ensayos clínicos), *streptococcus pneumoniae*, *moxarella catharralis* y, con menor frecuencia, el *haemophilus parainfluenzae*, *pseudomona aeruginosa*, *staphilococcus aureus* y enterobacterias.

- Infecciones respiratorias víricas
- Exposiciones a tóxicos ambientales.
- Empeoramiento de enfermedades asociadas, como pueden ser la insuficiencia cardiaca o infecciones sistémicas.
- Por causa desconocida: Hasta en un 30 % de las ocasiones.

Crterios para el ingreso

Continúan siendo el juicio clínico, la pobre respuesta a la terapéutica inicial, la presencia de comorbilidades, o la situación social desfavorable, los que definen el criterio de ingreso de este grupo de pacientes. Las Guías de Buenas Prácticas Clínicas ⁽¹²⁾ de nuestro hospital, con el fin de homogenizar los criterios de ingreso, establecen 5 niveles para la clasificación y manejo de los pacientes que acuden al Departamento de Urgencias:

Clase 1: Incluye aquellos pacientes que acuden con disnea ligera, de no más de 72 horas de evolución y sin tratamiento previo. Los que mejoran con tratamiento de urgencia completan el tratamiento en el hogar y los que no responden deben ingresar con categoría 3 ó 4 de esta clasificación. Equivale a descompensaciones leves teniendo en cuenta los criterios de Anthonisen ⁽¹¹⁾. (Cuadro 2)

1- Leve. Cuando aparece uno de los tres síntomas cardinales:

- Empeoramiento de la disnea.
- Aumento de la purulencia del esputo.
- Aumento del volumen del esputo y al menos uno de los siguientes hallazgos:
 - o Infección de las vías respiratorias altas en los últimos 5 días.
 - o Fiebre sin otra causa aparente.
 - o Aumento de las sibilancias.
 - o Aumento de la tos.
 - o Aumento de la frecuencia respiratoria o cardiaca en el 20 % sobre los valores basales.

2- Moderada. Cuando aparecen dos de los tres síntomas cardinales.

Severa. Cuando aparecen los tres síntomas cardinales.

Cuadro 2: Clasificación de Anthonisen

Fuente: Anthonisen NR, Manfrea J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106:196-204.

Clase 2: Desde el punto de vista clínico no se diferencia a la anterior categoría, pero los pacientes deben ingresar siempre en salas de Medicina Interna, al ser un grupo con una situación psicosociofamiliar adversa que compromete la adherencia a la terapéutica requerida.

Clase 3: Corresponde a descompensaciones moderadas, o producidas por otras enfermedades. ⁽¹¹⁾

Clase 4: Pacientes con descompensaciones severas, signos de agotamiento físico, alteración del estado mental, cuadros bronconeumónicos severos, alteraciones gasométricas u otras alteraciones (sospecha de tromboembolismo, neumotórax o neumomediastino etc.)

Sin embargo, existen síntomas de alarma cuya presencia se asocia a una mayor severidad de la exacerbación (evidencias clase D) ⁽¹⁰⁾:

- Marcado aumento de la disnea.
- Taquipnea (> de 25 respiraciones).
- Insuficiencia respiratoria.
- Uso de la musculatura accesoria en reposo.
- Confusión mental aguda.
- Cianosis de reciente aparición.
- Edemas periféricos de reciente aparición.
- Disminución marcada de las actividades de la vida diaria.

Clase 5: Son aquellos pacientes con neoplasia en estadio terminal, por ejemplo, insuficiencia renal crónica terminal, que no están en régimen dialítico, o demencia avanzada independientemente de la magnitud de la descompensación.

Manejo intrahospitalario

Se debe continuar el tratamiento iniciado en el Departamento de Urgencias (oxigenoterapia, broncodilatadores, esteroides, antibióticos y probablemente metilxantinas) y se deben considerar otras medidas como:

Heparina de bajo peso molecular. Se recomienda su administración subcutánea en pacientes inmobilizados, policitémicos, deshidratados o con historia de enfermedad tromboembólica previa. ⁽³⁾

Diuréticos. Se indican cuando hay signos clínicos de sobrecarga de volumen.

Balance líquido y electrolítico. Las carencias de magnesio, calcio, fosfato y potasio son relativamente frecuentes en pacientes con EPOC y pueden empeorar durante la agudización ^(13,14). La monitorización del balance hidroelectrolítico durante el ingreso (y su corrección en caso necesario) es importante en el manejo clínico de la descompensación.

Soporte nutricional. Frecuentemente, los pacientes con EPOC presentan desnutrición y pérdida de peso, como parte de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad ^(15,16). Esta situación puede empeorar significativamente durante las descompensaciones que requieren hospitalización.

Estimulantes respiratorios. No hay evidencia de que fármacos como doxapram, almitrina, protriptilina, medroxiprogesterona y acetazolamida, sean útiles en las descompensaciones de la EPOC ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ y, en general, no se aconseja su utilización ⁽²⁰⁾.

Fisioterapia respiratoria. No existe evidencia firme de la utilidad de la fisioterapia en pacientes hospitalizados por descompensación. Incluso puede llegar a ser perjudicial ^(3,21,22). Sólo en pacientes seleccionados, con broncorrea mayor de 25 ml/día, se pueden considerar técnicas como la tos dirigida, el drenaje postural con/sin vibración o la percusión (evidencia D) ^(3,23). Los mucolíticos, los expectorantes y la sobrehidratación cuando el paciente no está deshidratado, no han demostrado ser de utilidad ^(3,22).

Otras: Control de enfermedades concomitantes, apoyo psicológico al paciente y/o los familiares, así como profundizar en el desarrollo y cumplimiento de las acciones de enfermería.

Otras medidas en cuidados progresivos

Ventilación mecánica: Los pacientes con EPOC descompensada pueden necesitar soporte ventilatorio. Este se puede administrar de forma invasiva (es decir, a través de un tubo endotraqueal conectado a un ventilador) o no invasiva (por medio de una mascarilla nasal o facial, que evite la necesidad del tubo endotraqueal). ⁽³⁾

Ventilación mecánica no invasiva (VMNI): La VMNI es un tratamiento eficaz y de primera línea (añadido al tratamiento convencional) para los pacientes con descompensaciones de la EPOC y fracaso respiratorio, con presencia de hipoxia ⁽²⁴⁻²⁶⁾ (evidencia A). Existe consenso en que la VMNI debe administrarse sólo en las UCI, o en otras unidades que garanticen un alto nivel de monitorización (evidencia D) ⁽²⁴⁾. No debe aplicarse si los pacientes presentan paro respiratorio, alteraciones del nivel de conciencia, o riesgo importante de aspiración.

Ventilación mecánica invasiva (VMI). En este caso la presión positiva se administra a través de un tubo o de una traqueotomía. Se empleará en los pacientes con exacerbación aguda que presenten un deterioro sistémico multiorgánico, disminución del nivel de conciencia, o en los casos en los que haya fracasado la VMNI junto con los demás tratamientos; esta técnica debe manejarse con el paciente ingresado en la UCI (evidencia D) ⁽²⁷⁾.

- Modalidades de ventilación invasiva. En pacientes con descompensaciones de la EPOC se pueden emplear dos estrategias ventilatorias diferentes: a) la VMI asistida-controlada, ciclada por volumen o por presión, y b) VMI mediante presión de soporte. No existen estudios que comparen las diferentes formas de ventilación. ⁽³⁾

Ni los valores de la FEV1, ni la edad, deben influir de forma aislada en la decisión de realizar una intubación para una VMI (evidencia D), en cambio sí deberán tenerse en cuenta factores como el

estado funcional, los requerimientos de oxigenoterapia en situación estable, la presencia de otras enfermedades concomitantes e ingresos previos en UCI (evidencia D) ^(28,29).

Sedación y analgesia: En pacientes con descompensaciones sometidos a VMI, se necesita cierto grado de sedación y analgesia para facilitar su adaptación al ventilador. Se recomienda el empleo de propofol, por su efecto broncodilatador ⁽³⁰⁾ y para evitar la utilización de fármacos miorrelajantes. Las benzodiazepinas y los opiáceos, solos o asociados, son fármacos alternativos. El haloperidol es el más adecuado debido a que no deprime el centro respiratorio ^(3,31).

Indicaciones para evitar al reingreso y/o disminuir mortalidad

Es desalentador saber que no más del 50 % de los pacientes egresados por una descompensación de la EPOC, permanecen vivos a los 3 años ⁽³²⁾. Hasta el momento, los broncodilatadores han sido la piedra angular en el tratamiento de los pacientes con EPOC, demostrando alivio de los síntomas, disminución del número de exacerbaciones y mejora en la función pulmonar ⁽³³⁾. Si embargo, aún siendo importantes, no tienen impacto sobre la inflamación pulmonar y sistémica y, por tanto, tampoco sobre la mortalidad ⁽³⁴⁾.

Una reciente revisión sistemática muestra que tratamientos con agonistas adrenérgicos beta 2 de acción corta, en ensayos clínicos a largo plazo, se asocian con un aumento de 2,5 veces el riesgo de eventos cardiovasculares adversos que incluyen: taquicardia ventricular, infarto del miocardio y muerte súbita ⁽³³⁾. Algunos estudios han implicado también los anticolinérgicos inhalados con un aumento de la mortalidad, relacionado con eventos cardiovasculares adversos ⁽³⁶⁾.

Aunque con alguna controversia, la mayoría de la evidencia disponible indica que el uso a largo plazo de esteroides inhalados reduce la cascada inflamatoria pulmonar y sistémica, atenúa la hiperreactividad bronquial, mejora los síntomas y disminuye la tasa de exacerbaciones ⁽³⁷⁻³⁹⁾. Algunos estudios han mostrado que los esteroides inhalados reducen las exacerbaciones en un 25 % cuando son administrados por un mínimo de 6 meses ⁽³⁸⁾, así como la tasa de hospitalización debido a problemas respiratorios. En el *Lung Health Study Research Group (LHS-2)* (Grupo de Estudio Investigativo sobre Salud Pulmonar), hubo una tendencia hacia la reducción en un 53 % de la tasa de hospitalizaciones en el grupo de triamcinolona comparado con placebo ⁽³⁷⁾.

Soriano et al., reportaron que el uso regular de propionato de fluticasona solo, o en combinación con salmeterol, está asociado con un aumento de la supervivencia en pacientes manejados en la atención primaria ⁽⁴⁰⁾. De igual manera el *Inhaled*

Steroid Effects Evaluation in COPD (ISEEC) (Evaluación de los efectos del esteroide inhalado), que combinó pacientes provenientes de 7 ensayos clínicos controlados, mostró una reducción en la tasa de mortalidad de un 27 % en el grupo de esteroides inhalados, comparado con el grupo control⁽⁴¹⁾.

Importantes ensayos clínicos controlados indican que la combinación de beta 2-agonistas de acción prolongada con esteroides inhalados, mejoran síntomas y reducen las exacerbaciones en un tercio⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Otros ensayos clínicos también muestran mejoría en la supervivencia de los pacientes, comparada con el uso de beta 2-agonistas de acción prolongada y esteroides inhalados, en forma de monoterapias independientes⁽⁴⁵⁾, lo cual será reafirmado con los resultados del estudio *Toward a*

Revolution in COPD Health (TORCH) (Hacia una Revolución en Salud en EPOC), que deberán ser divulgados en este año⁽⁴⁶⁾.

CONCLUSIONES

Las descompensaciones de la EPOC son causa frecuente de morbimortalidad en todo el mundo y se deben tratar de acuerdo con las mejores evidencias disponibles hasta el momento. A los broncodilatadores, oxigenoterapia, esteroides y antibióticos, se deben agregar otras medidas farmacológicas o no, que están demostrando su utilidad, al tiempo que se deben desdeñar otras prácticas hoy comunes, pero poco sustentadas en pruebas. Al egresar, deberá indicarse a los pacientes un tratamiento con medicamentos que no solo mejoren los síntomas, sino que influyan en el curso de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buist AS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2006) [Monografía en Internet]. National Institutes of Health/ National Heart Lung/ Blood Institute.; 2006 [citado: diciembre de 2006]. Disponible en: <http://www.goldcopd.com>.
2. NICE. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax. 2004; 59 (Suppl. 1): 1-232.
3. M Carrera, E Sala, BG Cosío, Agustí A. Tratamiento hospitalario de los episodios de agudización de la EPOC. Una revisión basada en la evidencia. Arch Bronconeumol. 2005; 41: 220 – 229.
4. Abramson M, Crockett A, Frith P, McDonald C. COPDX: an update of guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease with a review of recent evidence. MJA. 2006; 184 (7): 342-345.
5. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1256-76.
6. Brown CD, McCrory D, White J. Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Base de datos en Internet]. Oxford: Biblioteca Cochrane. c1999-2007- [citado: 13 de noviembre de 2005]. Disponible en: http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=reviews&mfid=&id=_ID_CD003968&lang=es&dblang=.
7. McCrory DC, Brown CD. Anticholinergic bronchodilators versus beta2- sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Base de datos en Internet]. Oxford: Biblioteca Cochrane. c1999-2007- [citado: 13 de noviembre de 2005]. Disponible en: http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=reviews&mfid=&id=_ID_CD003968&lang=es&dblang=.
8. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA Jr. Methylxantines for exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Base de datos en Internet]. Oxford: Biblioteca Cochrane. c1999-2007- [citado: 13 de noviembre de 2005]. Disponible en: http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=reviews&mfid=&id=_ID_CD003968&lang=es&dblang=.
9. Rivero G. Metilxantinas para las descompensaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El ocaso de una dinastía. Rev. Finlay. 2005; 10(1): 7.
10. Pierson P. Clinical Practice Guidelines for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review and Comparison of Current Resources. Respiratory Care. 2006; 51(3): 134-36.
11. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106:196-204.
12. Bembibre R. Guías de Buenas Prácticas Clínicas en enfermedad cerebrovascular. [en línea]. 2000 [citada: enero del 2005]. Disponible en: <http://www.gal.sld.cu/gbp/GBP-Principal.htm>. acceso.
13. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004;23(6):932-46.
14. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and se-

- condary care. *Thorax*. 2004;59(suppl 1):1-232.
- 15.Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. [Base de datos en Internet]. Oxford: Biblioteca Cochrane. c1999-2007- [citado: 13 de noviembre de 2005]. Disponible en: http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=reviews&mf= &id=_ID_CD003968&lang=es&dblang=.
 - 16.Yende S, Waterer GW, Tolley EA, Newman AB, Bauer DC, Taaffe DR et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax*. 2006;61:10-16.
 - 17.Greenstone M. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. [Base de datos en Internet]. Oxford: Biblioteca Cochrane. c1999-2007- [citado: 13 de noviembre de 2005]. Disponible en: http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=reviews&mf= &id=_ID_CD003968&lang=es&dblang=.
 - 18.Jones PW, Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease [Base de datos en Internet]. Oxford: Biblioteca Cochrane. c1999-2007- [citado: 13 de noviembre de 2005]. Disponible en: http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=reviews&mf= &id=_ID_CD003968&lang=es&dblang=.
 - 19.Ferguson GT. Update on pharmacologic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2000;21:723-38.
 - 20.Barberá J, Peces-Barba G, Agustí A, Izquierdo J, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:297-316.
 - 21.Jones AP, Rowe BH. Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis [Base de datos en Internet]. Oxford: Biblioteca Cochrane. c1999-2007- [citado: 13 de noviembre de 2005]. Disponible en: http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=reviews&mf= &id=_ID_CD003968&lang=es&dblang=.
 - 22.Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med*. 2001;134:600-20.
 - 23.Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
 - 24.International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:283-91.
 - 25.Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326: 185.
 - 26.Elliott MW. Noninvasive ventilation in chronic ventilatory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002; 20:511-4.
 - 27.Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
 - 28.Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C, Joint Expert Panel on COPD of the American College of Chest Physicians and the American Society. The evidence base for management of acute exacerbations of COPD: clinical practice guideline (part 1). *Chest*. 2001; 119:1185-1189.
 - 29.Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T y Viejo JL. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:297-316.
 - 30.Conti G, Dell'Utri D, Vilardi V, De Blasi RA, Pelaia P, Antonelli M, et al. Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993;37:105-9.
 - 31.Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003; 290:2301-2312.
 - 32.Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-1012.
 - 33.Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA*. 2003;290:2301-2312.
 - 34.Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L et al. The nature of small-airway obstructive in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2645-2653.

35. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of β -agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004;125:2309–2321.
36. Ringbaek T, Viskum K. Is there any association between inhaled ipratropium and mortality in patients with COPD and asthma? *Respir Med*. 2003;97:264–272.
37. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1902–1909.
38. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med*. 2002;113:59–65.
39. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320:1297–1303.
40. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J*. 2002;20:819–825.
41. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:992–997.
42. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A et al; Trial of Inhaled Steroids ANd Long-Acting β 2 Agonists Study Group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449–456.
43. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22:912–919.
44. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:74–81.
45. Sin DD, Man SF. Corticosteroids and adrenoceptor agonists: the compliments for combination therapy in chronic airways diseases. *Eur J Pharmacol*. 2006;533:28–35.
46. Vestbo J. The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur Respir J*. 2004;24:206–210.