
TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES AGUDAS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

María Celeste Pereira Scromeda, Elida Elena Torres
Dra. Margarita Delia Scromeda

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema de suma importancia para la salud pública. Es la cuarta causa de morbilidad en Estados Unidos y se calcula que para el año de 2020 será la quinta causa en el impacto global por enfermedades a escala mundial, según un estudio del Banco Mundial/Organización Mundial de la Salud. Por lo tanto, la EPOC causa preocupación a los pacientes, familiares, cuidadores y a toda la comunidad. Es una enfermedad costosa, en cuanto a la pérdida de la calidad de vida, la menor capacidad de contribuir con la sociedad y los costos económicos.

Un importante problema asociado con la EPOC es la aparición de exacerbaciones o el empeoramiento periódico de los síntomas y la función pulmonar. Los síntomas incluyen empeoramiento de la disnea, tos y producción de esputo. Estas ocasionan una mayor utilización de los servicios de asistencia sanitaria y una reducción en la calidad de vida relacionada con la salud, por tal motivo es fundamental su identificación y tratamiento precoz. Por lo general, se tratan con fármacos broncodilatadores, corticosteroides orales y antibióticos.

Palabras claves: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tratamiento, exacerbaciones agudas.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major problem for public health. It is the fourth leading cause of mortality in U.S. and it is estimated that by the year 2020 will be the fifth leading cause in the overall impact on global disease, according to a study by the World Bank / World Health Organization. Therefore, COPD causes concern to patients, families, carers and the wider community. It is a costly disease in terms of loss of quality of life, the least ability to contribute to society and economic costs.

A major problem associated with COPD is the exacerbation or worsening of symptoms and periodic pulmonary function. The symptoms during exacerbations include worsening of dyspnea, cough and sputum production. These exacerbations causing greater use of health care services and reduced quality of life related to health. For this reason it is essential identification and early treatment. Usually treated with bronchodilator drugs, oral corticosteroids and antibiotics.

Key Words: chronic obstructive pulmonary disease, treatment, acute exacerbations.

INTRODUCCION

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una entidad frecuente, principalmente relacionada con el tabaquismo. Constituye un importante problema de salud pública y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado. Actualmente constituye la cuarta causa de muerte en el mundo entre las personas mayores de 45 años^(1,2).

La EPOC se asocia frecuentemente con exacerbaciones de los síntomas. Se define la exacerbación de la EPOC como: un evento en el curso natural de la enfermedad, caracterizado por un cambio, más allá de la variabilidad diaria, en la disnea, tos y/o expectoración del paciente, y que puede requerir un cambio en la medicación habitual. Se trata de episodios frecuentes que se producen con un promedio de 2 a 3 veces por año, de instauración aguda y potencialmente graves, que dejan un impacto permanente en la calidad de vida y en la función pulmonar de los pacientes^(3,4,5, 6).

Objetivo: recopilar información y realizar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento

que se debe instaurar en los pacientes que padecen una exacerbación aguda en el transcurso de la EPOC.

MATERIALES Y METODOS

Para la presente revisión recurrimos a libro de texto de medicina, revistas científicas y bases de datos electrónicas tales como lilacs, cochrane, medline y se consideraron artículos de los últimos 6 años, tanto de revistas como de sociedades científicas.

Evidencia A: Estudios aleatorios y controlados (EAC). Gran cantidad de datos.

Evidencia B: Estudios aleatorios y controlados (EAC). Datos limitados.

Evidencia C: Estudios no aleatorios. Sólo de observación.

Palabras claves: EPOC, exacerbaciones agudas, tratamiento.

DESARROLLO

Las exacerbaciones constituyen la causa más frecuente de visitas médicas, hospitalización y muerte en pacientes con EPOC. Es un evento dentro de la evolución natural de la en-

fermedad, el cual se caracteriza por el aumento de la disnea, tos y/o expectoración, mayor que su variabilidad habitual y que son de intensidad tal que motivan cambios en el tratamiento.⁽⁷⁾

Las causas más comunes son las infecciones del árbol traqueobronquial y la contaminación ambiental, aunque en aproximadamente una de cada tres exacerbaciones graves no se puede llegar a identificar la causa (Evidencia B)⁽³⁾.

No existe un sistema validado para clasificar su gravedad. Probablemente el sistema más utilizado es el de Anthonisen y colaboradores. En este sistema las exacerbaciones de tipo 3 (grave) presentan los 3 principales hallazgos clínicos (incremento de la disnea, mayor volumen de esputo y purulencia en el esputo) y las tipo 2 (moderada) dos de los tres. La exacerbación tipo 1 tiene uno de estos hallazgos, más por lo menos, uno de los siguientes criterios clínicos: una infección de vías aéreas superiores en los últimos 5 días, fiebre sin causa aparente, aumento de las sibilancias, aumento de la tos o un incremento del 20% en la frecuencia respiratoria o cardíaca por encima de la basal^(1,8).

Las medidas terapéuticas son más eficaces cuanto más precoz se tomen. De ahí la importancia que tanto el paciente como sus familiares estén entrenados para detectar los cambios clínicos tales como las modificaciones en las características del esputo, aumento de la disnea, aparición de edemas de miembros inferiores, etc, debiendo consultar al médico para definir la conducta terapéutica en forma temprana.⁽⁸⁾

Prácticamente todos los pacientes con EPOC de estadio 1, la mayoría de estadio 2 y algunos pacientes de estadio 3 pueden ser tratados ambulatoriamente, siempre que cuente con un adecuado apoyo, además de recibir las instrucciones y la medicación adecuada.⁽⁸⁾

Tratamiento ambulatorio

Como primera opción, el paciente con agudización de EPOC leve a moderada, e incluso en muchos casos graves, será tratado ambulatoriamente. En todos los episodios deberá realizarse un seguimiento a las 48-72 hs de la primera consulta para modificar el tratamiento si la evolución no es adecuada (cambio en el tratamiento o remisión del paciente al hospital)⁽⁹⁾. La tasa de fracaso del tratamiento ambulatorio de las agudizaciones alcanza el 20-25% y la gravedad de la enfermedad de base es el principal factor de riesgo de fracaso⁽⁶⁾.

El tratamiento consistirá en:

Broncodilatadores. El tratamiento domiciliario de una exacerbación de la EPOC incluye el aumento de la dosis y/o la frecuencia del tratamiento broncodilatador de acción corta preexis-

tente, de preferencia con un beta2-agonista. (Evidencia A)⁽³⁾.

La vía inhalatoria es la preferible y la más utilizada. En pacientes taquipneicos y no colaboradores, el uso de los broncodilatadores en solución nebulizada facilitará el tratamiento⁽¹⁰⁾. Por vía inhalatoria podemos usar beta-2 agonistas de acción corta o ipratropio. Los beta-2 agonistas producen una broncodilatación más rápida que los anticolinérgicos y se han considerado tradicionalmente como los fármacos de primera elección. En la actualidad, algunos medicamentos que pertenecen a los beta2-agonistas son el salbutamol y la terbutalina. Estos se pueden administrar cada 30-60 minutos, si el paciente los precisa y tolera. Posteriormente, a medida que empieza la mejoría clínica, se alarga el intervalo de administración a 4-6 hs. Como inconveniente tienen más efectos secundarios que el ipratropio y, a diferencia de este último, pueden producir un descenso inicial en la presión arterial de oxígeno. Esto ocasiona que algunas guías terapéuticas recientes para este tratamiento aconsejen comenzar con ipratropio, sobre todo en los pacientes más hipoxémicos⁽¹⁰⁾.

Si no se produce una rápida mejoría con estos fármacos, se recomienda agregar un anticolinérgico, aunque las evidencias de la efectividad de esta combinación son materia de controversia⁽³⁾.

Si los pacientes estaban en tratamiento con beta 2 adrenérgicos de larga duración (Salmeterol o Formoterol) solos o en combinación con corticosteroides inhalados, se administrará la dosis máxima recomendada: Salmeterol 50ug/12horas o Formoterol 9ug/12 horas. Si el paciente estaba en tratamiento con Tiotropio no se debe modificar su pauta de administración⁽⁷⁾.

Corticosteroides. La corticoterapia sistémica es de elección en la exacerbación de la EPOC grave. En los casos leve/moderado se recomienda su uso si existe hiperreactividad bronquial o cuando la evolución inicial no es favorable.⁽¹¹⁾

Este tratamiento reduce el tiempo de recuperación y ayuda a restaurar la función pulmonar (FEV1) y la hipoxemia (PaO2) más rápidamente (Evidencia A) y reduce el riesgo de recaída, fracaso del tratamiento y días de hospitalización. Se recomienda el tratamiento con corticoides en pacientes con un FEV1 <50% del teórico en tandas de un máximo de 10-15 días a una dosis de 0,5 mg/kg/día de Metilprednisolona o equivalente en una única toma diaria^(3,7).

En cuanto a los corticosteroides inhalados no existe evidencia suficiente acerca de la eficacia en el tratamiento de las agudizaciones. Si el paciente estaba tomando corticoides en mo-

noterapia o como terapia combinada con un beta 2 adrenérgico, se administrará la dosis máxima recomendada: Fluticasona 500 ug cada 12 horas o Budesonida 320ug cada 12 horas⁽⁷⁾.

Antibióticos. Las exacerbaciones de la EPOC suelen ser bacterianas en origen. En un 50-75% se aísla en el esputo un agente infeccioso, de los cuales la mitad son de origen bacteriano y vírico en un tercio^(12,13).

Los agentes patógenos que con mayor frecuencia se encuentran incluyen *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*). Los agentes patógenos atípicos no son generalmente un problema, aunque están surgiendo pruebas de que la *Chlamydia pneumoniae* (*C.pneumoniae*) puede encontrarse ocasionalmente⁽¹³⁾.

Basado en la evidencia disponible los antibióticos deben utilizarse:

- En pacientes con exacerbaciones de su EPOC con los tres síntomas cardinales (Evidencia B).
- En pacientes con exacerbaciones de su EPOC con dos de los síntomas cardinales, siempre y cuando el aumento de la purulencia del esputo sea uno de ellos (Evidencia C).
- En pacientes con exacerbaciones graves de su EPOC que requieran ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) (Evidencia B)⁽³⁾.

La elección racional de un antibiótico debe basarse en 3 aspectos: a) conocimiento de las especies bacterianas causantes de la infección bronquial; b) conocimiento de la prevalencia de la resistencia antibiótica de los diferentes agentes causales en una comunidad, y c) características y factores de riesgo del paciente⁽⁶⁾.

Actualmente existen 4 familias de antibióticos cuyo espectro de actividad antimicrobiana incluye a los 2 principales microorganismos implicados en las agudizaciones de la EPOC: las penicilinas, las cefalosporinas, las fluoroquinolonas y los macrólidos/cetólidos. Entre las penicilinas, la asociación de amoxicilina con ácido clavulánico, administrada por vía oral en dosis de 875/125 mg/8 hs, y la formulación de liberación retardada de 2.000/125 mg/12 hs son efectivos frente al 90% de las cepas de *S. pneumoniae* y *H.influenzae*. Las cefalosporinas orales son activas frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* e incluyen la cefuroxima, cefpodoxima y cefditoren. De ellas, el cefditoren es la más activa in Vitro. Si bien el cefditoren es varias veces más activo que la amoxicilina-ácido clavulánico, en la práctica los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos de ambos antibióticos son superponibles si se comparan do-

sis de 400 mg/12 hs de cefditoren con dosis de 2.000/125 mg/12 hs de la formulación retardada de amoxicilina-ácido clavulánico. Entre las fluoroquinolonas, tanto la levofloxacina como la moxifloxacina son activos frente a cerca del 100% de las cepas de *S. pneumoniae* y de *H. influenzae*, y alcanzan una concentración en la secreción bronquial que es varias veces superior al valor de la concentración inhibitoria máxima (CIM) para estos microorganismos. Esta circunstancia, unida a su efecto bactericida rápido y dependiente de la concentración, los convierte en las opciones terapéuticas orales potencialmente más eficaces en el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC grave o muy grave. La levofloxacina debe administrarse a dosis de 500 mg/12 hs o 750 mg/24 hs. En último lugar, entre las posibles pautas terapéuticas utilizables por vía oral cabe considerar a los macrólidos (eritromicina, azitromicina y claritromicina)⁽⁹⁾.

En la práctica clínica diaria la duración del tratamiento oscila entre 7-10 días⁽¹⁰⁾.

Tratamiento Hospitalario

La EPOC es responsable del 7-8 % de los ingresos del hospital⁽¹⁴⁾.

Es aconsejable que los episodios de agudización en los pacientes con EPOC muy grave sean evaluados en el Hospital⁽⁹⁾. El riesgo de morir a causa de una exacerbación se relaciona estrechamente con el desarrollo de acidosis respiratoria, la presencia de comorbilidad importante y la necesidad de soporte ventilatorio⁽³⁾. La atención debe ser considerada en todos los pacientes que reúnen los siguientes criterios:

- Marcado incremento en la intensidad de los síntomas, como el desarrollo súbito de disnea en reposo
- Antecedentes de EPOC grave
- Aparición de signos físicos (p.ej.: cianosis, edemas periféricos)
- Falta de respuesta al tratamiento médico inicial
- Comorbilidades significativas
- Exacerbaciones frecuentes
- Aparición de arritmias
- Dudas diagnósticas
- Edad avanzada
- Soporte domiciliario insuficiente⁽³⁾

Oxigenoterapia controlada. La oxigenoterapia es la piedra angular del tratamiento hospitalario de las exacerbaciones de la EPOC⁽³⁾.

Las primeras decisiones que deben tomarse cuando un paciente consulta a un servicio de urgencias son suministrar oxígeno de forma controlada para que de esa forma corregir la hipoxemia^(3,15).

El aporte de oxígeno a concentraciones bajas, entre 24-28%, es habitualmente suficiente para conseguir superar el umbral de seguridad clínica ($\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ ó $\text{SaO}_2 > 90\%$). Una vez que el paciente mejore y la cifra de pH se normalice, la pulsioximetría permite disminuir la frecuencia de los controles gasométricos⁽¹⁵⁾. Las máscaras del tipo Venturi son más precisas que las cánulas nasales como fuente de administración controlada de oxígeno, aunque probablemente el paciente las tolere peor⁽³⁾.

Broncodilatadores. Se deben incrementar la dosis o la frecuencia y combinar agonistas beta-2 y anticolinérgicos

Utilizando cámaras espaciadoras o nebulizadores propulsados por aire. De ser necesario, considerar la asociación de metilxantinas por vía intravenosa.⁽³⁾

Glucocorticosteroides. Se recomienda su uso por vía oral o intravenosa, en combinación con el tratamiento broncodilatador (además de oxígeno y eventualmente antibióticos), para el tratamiento hospitalario de las exacerbaciones de la EPOC (Evidencia A). No se conoce la dosis exacta que debe ser administrada, pero las dosis elevadas se asocian con un riesgo significativo de efectos secundarios. Una dosis diaria de 30 a 40 mg de prednisolona oral, durante 7 a 10 días, representa un compromiso razonable entre eficacia y seguridad (Evidencia C)⁽³⁾.

Antibióticos. Deben ser considerados antibióticos cuando existen signos de infección bacteriana, por vía oral u ocasionalmente intravenosa.⁽³⁾

Ventilación Mecánica. La progresión de la obstrucción sin respuesta al tratamiento médico, con incremento de la disnea, taquipnea, utilización de músculos accesorios, evidencias de agotamiento muscular respiratorio, alteración del sensorio, como signos clínicos, asociados al deterioro de los gases en sangre (hipoxemia, hipercapnia progresiva y disminución del pH) orientan a la necesidad de soporte ventilatorio.

En la actualidad se cuenta con la ventilación con presión positiva no invasiva (VNI) y la ventilación mecánica convencional (VM)⁽⁸⁾.

• Ventilación no Invasiva (VNI): La VNI en insuficiencia respiratoria aguda asociada a EPOC, ha demostrado ser una de las indicaciones más claras y con mejores resultados, con una disminución de la necesidad de intubación, tiempo de estadía en el hospital y de mortalidad (Evidencia A).

Sus objetivos son: -disminución del trabajo de los músculos respiratorios, -reducción de la PaCO_2 incrementando la ventilación alveolar y por lo tanto el pH, y la disminución del tiempo de internación, con reducción de la morbimortalidad.

Modos tales como ventilación controlada por volumen, presión de soporte o sistemas portáti-

les que generan dos niveles de presión, presión positiva inspiratoria (IPAP) y presión positiva espiratoria (EPAP) y la ventilación asistida proporcional (PAV) pueden ser utilizados en VNI.

Se intentará mantener un volumen corriente (V_t) de 7 ml/kg de peso, frecuencia respiratoria < a 25 por minuto y un aporte de oxígeno necesario para mantener una saturación de 90%. Los controles clínicos, de gases en sangre y oximetría de pulso, son esenciales hasta lograr la estabilización del paciente⁽⁸⁾.

La VNI puede fracasar entre el 10 y el 40% de los casos. Varios estudios han identificado predictores de éxito o fracaso. El fracaso se asoció a mayor APACHE II, presencia de neumonía, secreciones respiratorias abundantes, carencia de dentadura, pobre estado nutricional y confusión mental⁽¹⁶⁾.

• Ventilación Mecánica Convencional: La ventilación mecánica convencional permite disminuir la carga del trabajo respiratorio, poner en reposo los músculos respiratorios y restaurar el intercambio gaseoso. Los modos ventilatorios más frecuentemente usados son: modo asistido/controlado, y presión de soporte con o sin la utilización de Ventilación Mandatoria Intermitente (IMV).

Durante la VM es fundamental maximizar el tiempo espiratorio para evitar el atrapamiento aéreo y la hiperinflación dinámica, la cual es asociada a barotrauma e inestabilidad hemodinámica, secundaria a la generación de $\text{PeeP}_{\text{intrínseca}}$ (39% de los pacientes). Esta puede disminuirse utilizando PeeP en un nivel no superior al 80-90% del nivel de $\text{PeeP}_{\text{intrínseca}}$. La utilización de flujos inspiratorios altos (>60 L/min), volúmenes corrientes reducidos y baja frecuencia respiratoria permiten un adecuado vaciamiento pulmonar. Este modo ventilatorio puede generar cierto nivel de hipercapnia (hipercapnia permisiva) con la consecuente acidosis respiratoria, siendo bien tolerada en general si se logra una adecuada oxigenación y un buen transporte de oxígeno.

La VM puede estar asociada a potenciales complicaciones, lo cual produce como consecuencias el incremento de la morbimortalidad, prolongación del tiempo de internación y dificultades en la retirada o destete del respirador.

La evaluación diaria de la función respiratoria seguidas de pruebas con ventilación espontánea puede reducir la duración de la VM y los costos de la internación en terapia intensiva, con menor frecuencia de complicaciones (Evidencia A). La utilización de VNI debe ser considerada en el período de destete de los pacientes, pues permite una extubación precoz, disminución de los días de VM, fallas en la retirada del respirador y la incidencia de neumonía nosocomial.

Ventilación mecánica: los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda que no mejoran con tratamiento médico y oxigenoterapia, pueden precisar asistencia ventilatoria⁽⁸⁾.

Metilxantinas. La mayoría de las pautas internacionales recomiendan en la actualidad las metilxantinas (por ejemplo teofilina, aminofilina) para las exacerbaciones graves de la EPOC; sin embargo, los ensayos clínicos que fundamentan esta recomendación son pequeños y de bajo poder estadístico⁽¹⁷⁾.

Según el GOLD se consideran drogas de uso por vía intravenosa, de segunda línea, para cuando la respuesta a los broncodilatadores es insuficiente (Evidencia B). Los posibles efectos beneficiosos pueden apreciarse en los volúmenes pulmonares y en parámetros clínicos, pero son escasos y poco consistentes y además, producen importantes efectos⁽³⁾.

Heliox. Debido a su baja densidad con respecto al aire, los preparados de heliox tienen la capacidad de disminuir la resistencia de las vías respiratorias y, por lo tanto, disminuir el trabajo respiratorio en aquellas situaciones relacionadas con el aumento de resistencia de las vías respiratorias. Así, el tratamiento con heliox puede beneficiar a los pacientes que padecen lesiones obstructivas de la laringe, tráquea y demás vías respiratorias.

Hasta la fecha, se han encontrado sólo dos estudios adecuados que investiguen el uso del heliox en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la obstrucción de las vías respiratorias a causa de la EPOC. La mejoría en la PCO₂ arterial fue pequeña, pero pudo ser suficiente como para evitar la necesidad de intubación y de ventilación mecánica en algunos pacientes.

Se establece la conclusión de que actualmente, no hay pruebas suficientes para apoyar el uso de los preparados de helio y oxígeno para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la EPOC en pacientes ventilados o no ventilados.⁽¹⁸⁾

Mucolíticos y expectorantes. El tratamiento con mucolíticos ha demostrado una reducción pequeña de las exacerbaciones agudas y una reducción algo mayor del número total de días de discapacidad. El beneficio puede ser mayor en los individuos que tienen exacerbaciones

frecuentes o prolongadas, o los que reiteradamente ingresan al hospital con exacerbaciones de la EPOC. Debe considerarse su uso, al menos durante los meses de invierno, en los pacientes con EPOC moderada o grave en los que no están prescritos los corticosteroides inhalados (CSI)⁽¹⁹⁾.

La N-acetil-cisteína ha demostrado un efecto benéfico para prevenir las exacerbaciones agudas, pero no ha demostrado ningún beneficio durante la exacerbación de la EPOC⁽²⁰⁾

CONCLUSION

Las medidas terapéuticas son más eficaces cuanto más precoz se tomen.

En función de la gravedad de la exacerbación el tratamiento podrá ser ambulatorio o bien requerir ingreso al hospital. El tratamiento consistirá en el uso de: Broncodilatadores inhalados, que constituyen la base del tratamiento. Se utilizan dos tipos de agentes, ya sea sólo o en combinación: los agentes anticolinérgicos y los agonistas B₂

Los corticoesteroides ayudan a la recuperación de los pacientes con EPOC que presentan un deterioro agudo. Su uso se ha hecho frecuente, ya que éstos contribuyen a disminuir la inflamación.

Los Antibióticos deben ser utilizados en los pacientes con exacerbaciones con mayor tos y purulencia del esputo que están moderada o gravemente enfermos.

La ventilación no invasiva (VNI) en insuficiencia respiratoria aguda asociada a EPOC, ha demostrado ser una de las indicaciones más claras y con mejores resultados, con una disminución de la necesidad de intubación, tiempo de estadía en el hospital y de mortalidad (Evidencia A).

En el caso de la ventilación mecánica invasiva debe ser evitada siempre que sea posible y se deberá tratar de maximizar el tratamiento médico o la utilización de alternativas como la VNI.

Las metilxantinas no deben usarse para las exacerbaciones de la EPOC y el uso de mucolíticos ha demostrado una reducción pequeña de las exacerbaciones agudas y una reducción algo mayor del número total de días de discapacidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Walters JAE, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Corticosteroides sistémicos para las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Biblioteca Cochrane Plus [En línea] 2009 [Fecha de acceso: 09 de diciembre de 2009]. Número 2. Issue 1. URL disponible en: <http://www.update-softwa-re.com/BCP/BCPGetDocument.asp?SessionID=%20321430&DocumentID=CD001288>
2. Austin M, Wood-Baker R. Oxigenoterapia en ámbitos prehospitalarios para personas con una exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Biblioteca Cochrane Plus [En línea] 2008 [Fecha de acceso: 09 de diciembre de 2009] Número 4. Issue 3. URL disponible en <http://www.update-softwa-re.com/BCP/BCPGetDocument.asp?SessionID=%20321430&DocumentID=CD005534>.
3. Bart C, Elliott MW, Kerstjens HAM, Lange P. Estrategia global para el diagnóstico, tratamiento y prevención de

- la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [En línea] 2006. [Fecha de acceso: 06 de diciembre de 2009]. URL disponible en: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp??11=2&l2=1&intId=998>
4. Barberá JA, Cosío MG. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Farreras-Rozman. Principios de Medicina Interna. 15º Edición. España. ELSEVIER. 2004. Volumen 1: 750-751.
 5. Molfino, NA. Tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por médicos clínicos generales. *Medicina (B. Aires)* [en línea]. 2004. [Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2009]. URL disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802004000500013&script=sci_arttext
 6. Miravittles, M. Tratamiento farmacológico de las agudizaciones infecciosas de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2007;43 (Supl 4):18-26.
 7. Guzmán Guzmán, RE. EPOC en el adulto mayor: control de síntomas en consulta del Médico de Familia. *Rev Clin Med Fam* [en línea]. 2008. [Fecha de acceso: 08 de diciembre de 2009] Volumen 2, (Supl. 5): 244-249. URL Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2008000300008&lng=es&nrm=iso.
 8. Gene, RJ; Giugno, ER; Abate, EH y col. Nuevo Consenso Argentino de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2003; 63: 419-446.
 9. Miravittles, Ma, Monsóa E, Mensa J y col. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC: Documento de Consenso 2007. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(Supl 2):100-8.
 10. Guinart Zayas, N. Tratamiento actual de la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. 2006. *Rev Cubana Med Gen Integr*;22(2).
 11. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Asociación Latinoamericana del Tórax Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR [en línea]. 2009. [Fecha de acceso: 08 de diciembre de 2009] Capítulo 8. 25-32. URL disponible en http://www.separ.es/doc/publicaciones/normativa/guia_epoc_2009_separ.pdf.
 12. Ram FSF, Rodríguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, García-Aymerich J, Barnes NC. Antibióticos para las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Biblioteca Cochrane Plus. [en línea] 2008 [Fecha de acceso: 01 de diciembre de 2009] Número 2. Issue 2. URL Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD004403>
 13. Peces-Barba G, Barberà JA, Àlvar A y col. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC *Arch Bronconeumol.* 2008;44(Supl. 5):271-81.
 14. Malpica Alonso E, Pérez Silva M, García Malpica K. Comportamiento de la EPOC agudizada en la Unidad de Cuidados Intensivos de Cárdenas. Experiencia de 5 años. *Rev méd electrón* [en línea] 2008; 30 (Supl.4). URL Disponible en <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol4%202008/tema03.htm>
 15. Ruiz C M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) parte II: tratamiento. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2008; 19: 106 - 18
 16. Diez AR.; Abona H; Ferrera, G. Consenso Argentino de Ventilación no invasiva. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2005; 65:437-457.
 17. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA Jr. Metilxantinas para las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Biblioteca Cochrane Plus. [en línea] 2008. [Fecha de acceso: 01 de diciembre de 2009] Número 2. Issue 2. URL disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD002168>
 18. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe B, Walters EH. Heliox para el tratamiento de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Biblioteca Cochrane Plus. [en línea] 2008 [Fecha de acceso: 01 de diciembre de 2009] Número 2. Issue 3 URL disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD003571>
 19. Poole PJ, Black PN. Agentes mucolíticos para la bronquitis crónica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Biblioteca Cochrane Plus. [en línea] 2008 [Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2009] Número 2. Issue 3. URL disponible en: <http://www.update-software.com/pdf/CD001287.pdf>
 20. Moreno Martínez, DA. Exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Manejo en la unidad de urgencias. *Univ. Méd. Bogotá (Colombia).* 2008. 49 (Supl 1): 58-67.