

Normativa sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

T. Montemayor*, I. Alfajeme, C. Escudero, J. Morera y L. Sánchez Agudo. Grupo de Trabajo de la SEPAR.

Comentario del coordinador

Las recomendaciones sobre diagnóstico y manejo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se confeccionaron hace casi 5 años, siendo publicadas poco después. Recientemente, el consejo redactor de ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA ha creído conveniente seguir con la política de publicación en la Revista de las normativas y se nos ofrece un foro idóneo para su mayor difusión.

Habida cuenta del tiempo transcurrido, se precisaban unos cambios mínimos de actualización en tópicos que han tenido mayor reflejo en los últimos años, como puede ser el caso de la rehabilitación respiratoria o la ventilación no invasiva por vía nasal aunque, en líneas generales, hay que reconocer que no se han producido hallazgos fundamentales sobre el tema. De todas formas se ha pretendido mantener no sólo la división de los distintos apartados, sino también el orden poco convencional elegido en su momento.

Últimamente se han llevado a cabo unas recomendaciones en la Sociedad Europea a punto de ver la luz, que no creemos contradigan en líneas generales nuestra visión, aunque creemos de interés que puedan existir pequeñas diferencias o adaptaciones a nuestro medio.

Por otro lado, el carácter de las mismas resume la visión sobre el tema de este grupo de trabajo, y las opiniones vertidas pueden no ser asumidas en algún caso por otros grupos, pues la misma estructura de desarrollo de las normativas SEPAR no implica la búsqueda de un consenso generalizado previo ni la utilización de correctores externos.

Esperamos que al menos tengan la utilidad de propiciar un mayor debate sobre las actuaciones más discutidas y que también sirvan para una mejor educación sanitaria sobre el tema, en los ámbitos de la medicina de familia no especializada.

*Coordinador: T. Montemayor Rubio. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Participantes: I. Alfajeme Michavilla; Hospital Nuestra Señora de Valme. Sevilla. C. Escudero Bueno; Hospital Central de Asturias. Oviedo. J. Morera Prat; Hospital German Triás y Pujol. Badalona. L. Sánchez Agudo; Clínica y Medicina Preventiva-Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Arch Bronconeumol 1996; 32: 285-301

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Concepto

La EPOC es definida como un proceso caracterizado por un descenso de los flujos respiratorios que no cambian de manera notable durante períodos de varios meses de seguimiento. La mayor parte de esta limitación del flujo aéreo es lentamente progresiva y poco reversible.

El asma bronquial con reversibilidad de la obstrucción, períodos de normalidad o mayores variaciones de los flujos, queda específicamente diferenciada conceptual y terminológicamente de la EPOC.

Quedan excluidas las causas específicas de obstrucción al flujo aéreo, como la de las vías aéreas superiores, bronquiectasias, fibrosis quística, o las formas de bronquiolitis de causa no determinada o relacionadas con enfermedades sistémicas.

Sin embargo, situaciones de hiperreactividad bronquial pueden estar presentes en pacientes con EPOC. Igualmente, en ocasiones, el asma bronquial intrínseca evolucionada con obstrucción permanente o las bronquiectasias de larga evolución con obstrucción al flujo aéreo pueden ser difíciles de diferenciar de la EPOC^{1,4}.

Procesos incorporados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En la denominación de EPOC se incluyen normalmente tres procesos: la bronquitis crónica, la enfermedad de las pequeñas vías aéreas y el enfisema pulmonar.

Bronquitis crónica. La bronquitis crónica es definida como una sobreproducción crónica de esputo, y se acepta que es crónica cuando se presenta más de 3 meses por año durante dos o más años sucesivos³. El exceso de expectoración no debe ser producido por otros procesos como bronquiectasias o tuberculosis y, en general, se acompaña de tos crónica.

Estos pacientes presentan hiperplasia de las glándulas submucosas de la tráquea y de los grandes bronquios, de las células caliciformes de superficie y exceso de moco. Estas alteraciones son sin duda secundarias



también al tabaco, aunque las correlaciones entre ellas y el grado de obstrucción han sido deficientes⁵. Por otro lado, aunque la mayor parte de los fumadores acaba presentando tos y expectoración matutina, sólo alrededor de un 15% desarrolla una obstrucción sintomática⁶. Posiblemente la bronquitis crónica que no se acompaña de obstrucción tenga escasa significación clínica, salvo para los otros riesgos derivados del tabaco.

Más recientemente se han descrito cambios inflamatorios en las vías aéreas centrales de los pacientes con EPOC, consistentes en aumentos de células mononucleares en la mucosa y de neutrófilos en el fluido, e incluso los eosinófilos también podrían contribuir^{7,8}. En estadios avanzados puede demostrarse una atrofia del cartílago.

Enfermedad de las pequeñas vías aéreas. Los pequeños bronquios y bronquiolos son los responsables del mayor aumento de resistencias al flujo en la EPOC. En estos casos los hallazgos encontrados son inflamación, fibrosis, metaplasia de células calciformes, aumento de músculo, tapones de moco y pérdida de los soportes alveolares con deformidad bronquiolar. En situaciones más graves y con mayor obstrucción, se añaden además estrechamiento y obliteración bronquiolar^{5,9-10}.

En personas fumadoras, las alteraciones patológicas en las vías aéreas periféricas preceden al desarrollo de enfisema. Parecía que con una serie de tests funcionales "precozes" que se correlacionaban con las lesiones de las pequeñas vías aéreas se podrían diagnosticar estadios precoces e incluso preclínicos de enfermedad, cuando aun los tests clásicos espirográficos fuesen normales; y detectar a los sujetos que acabarían desarrollando una EPOC con el tiempo¹¹⁻¹⁶. Sin embargo, al cabo de los años esa capacidad de predicción no se ha confirmado, y la importancia de los tests funcionales de vías finas parece incierta^{1,17,18}.

Enfisema pulmonar. El enfisema pulmonar se define como un cuadro caracterizado por un aumento anormal y permanente de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, acompañado de destrucción de sus paredes y sin fibrosis obvia². Se suelen reconocer tres subtipos de enfisema:

a) *Enfisema centroacinar o proximal*, en el que está preferentemente afectada la parte proximal del ácino (bronquiolo respiratorio). Suele estar asociado con el hábito tabáquico y con la obstrucción al flujo aéreo. Existe una forma de enfisema focal parecido a éste relacionado con la inhalación de polvos de minerales o de carbón, pero los antecedentes de exposición y la acumulación de macrófagos con pigmentos específicos, además de peculiaridades clínicas, lo particularizan, de manera que en estos casos es preferible el término de pneumoconiosis.

b) *Enfisema panacinar*, en el que todos los componentes del ácino tienden a estar afectados. Es la forma más comúnmente asociada con el déficit de alfa-1-anti-

proteasa, y se localiza preferentemente en las bases pulmonares.

c) *Enfisema distal o paraseptal*, en el que la parte distal del ácino (ductus y sacos alveolares) es la que se encuentra predominantemente afectada. Las bullas apicales pueden ocasionar neumotórax espontáneo en algún caso. Por otro lado, en este tipo de enfisema los flujos suelen estar preservados.

Hay algunos autores que postulan que la patogenia del enfisema panacinar y la del centroacinar serían distintas. Aunque el resultado de limitación al flujo sea común, el mecanismo por el que se producirían podría ser diferente¹⁹.

En los casos avanzados, el enfisema es difícil de clasificar y patólogos expertos discrepan a veces en sus apreciaciones. Es, sin embargo, la gravedad más que el tipo de enfisema lo que importa y determina los síntomas del paciente^{9,10}.

En la mayor parte de los estudios se ha establecido que el enfisema es el mayor determinante de la limitación al flujo aéreo, y es muy poco frecuente encontrar obstrucciones graves sin la presencia de éste. Conforme la limitación al flujo se va haciendo más importante, aunque las lesiones de bronquiolitis también son mayores, el enfisema pulmonar es lo más llamativo y domina el cuadro²⁰⁻²².

Diagnóstico y evaluación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

El diagnóstico de la EPOC es normalmente fácil, pues está implícito en su mismo concepto de demostración de una obstrucción poco variable tras haber descartado otros procesos. Si este tipo de obstrucción se da en un individuo por encima de la edad media de la vida, con síntomas variables de tos, expectoración, disnea y antecedentes de fumador durante largos años, el diagnóstico estará claramente establecido.

Clínica y exploración física

El hábito tabáquico, la tos y la expectoración preferentemente matutina, las infecciones respiratorias recurrentes con aumento de síntomas de predominio invernal y la disnea progresiva creciente son los síntomas más constantes en la EPOC. De todas formas, todos estos síntomas son bastante inespecíficos y comunes a otras enfermedades respiratorias. En ocasiones no es fácil para el paciente distinguir una reagudización de sus síntomas habituales; el aumento del esputo, su aspecto purulento y el aumento de la disnea parecen caracterizar mejor los brotes cuando estos síntomas están presentes²³. La persistencia de un volumen de esputos mayor de 30 ml en 24 horas nos deberá hacer sospechar bronquiectasias asociadas. La expectoración hemoptoica, aunque puede a veces presentarse coincidiendo con reagudizaciones, debe hacernos descartar otras patologías y, en especial, el carcinoma bronquial cuya incidencia está claramente aumentada en este tipo de pa-



cientes. El sobrepeso y la obesidad pueden acompañar al proceso, empeorando la disnea y la eficacia de la musculatura respiratoria, aunque los valores por debajo de su peso ideal son corrientes también en algunos casos de enfermedad grave.

Los signos de exploración física son muy poco expresivos en la enfermedad leve y moderada. Una espiración alargada y la aparición de sibilantes pueden ser signos no específicos de obstrucción. Se ha intentado un análisis de la H^a y la exploración física para el diagnóstico de la EPOC, y sólo una historia tabáquica de 70 o más paquetes/año y la disminución de los sonidos pulmonares tenían alguna utilidad para el diagnóstico de un FEV₁/FVC% < 60%²⁴. Signos como cianosis, actividad de la musculatura respiratoria accesoria o signos de insuficiencia cardíaca derecha pueden aparecer en la enfermedad grave o preferentemente en las reagudizaciones, e incluso en estas últimas un movimiento incoordinado de la caja torácica o respiración paradójica de la pared abdominal durante la inspiración pueden indicarnos una situación más crítica, aunque no reflejan claramente una situación de fatiga muscular como se consideraba hasta no hace mucho.

Examen radiológico

Radiografía convencional de tórax. En la evaluación de un paciente con EPOC es habitual un examen radiológico de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral, aunque no es útil para valorar la obstrucción al flujo aéreo. La radiotransparencia, la atenuación vascular y la hiperinsuflación (horizontalización de diafragmas y aumento de la cámara aérea retrosternal) pueden indicar la presencia de enfisema. En casos avanzados la hiperinsuflación es más evidente y pueden encontrarse signos de hipertensión arterial pulmonar²⁵⁻²⁷. Las correlaciones entre los signos radiológicos y los funcionales y anatómicos, sin embargo, no son buenas^{28,29}.

Es razonable utilizar la radiografía de tórax para descartar carcinoma broncopulmonar, aunque la realización frecuente de radiografías en sujetos en riesgo no ha demostrado su utilidad en orden a aumentar la reseccabilidad y la tasa de curación del cáncer de pulmón³⁰. En ocasiones, la radiografía es útil para confirmar o descartar complicaciones como neumonía o neumotórax.

Tomografía computarizada. La tomografía computarizada (TC) ha demostrado mayor sensibilidad que la radiografía de tórax en cuanto a detectar alteraciones de enfisema^{31,32}. Incluso trabajos con TC de alta resolución han señalado una buena sensibilidad aun en los casos con pequeño grado de enfisema y con aceptable correlación con las pruebas de función pulmonar³³⁻³⁵. Puede ser útil identificando patrones de enfisema, panacinar o centroacinar, y en la evaluación y extensión de bullas. Salvo para el estudio prequirúrgico de resección de bullas, técnicas de reducción pulmonar y trasplante o para el diagnóstico de bronquiectasias añadidas estas técnicas no se aconsejan en la práctica rutinaria clínica, considerando su coste/beneficio y las radiaciones aplicadas con la misma.

Pruebas de función pulmonar

Espiografía. La evaluación espirográfica con demostración de la obstrucción poco variable establece el diagnóstico de EPOC.

La evaluación espirográfica es la aconsejada y debe efectuarse con utillaje y metodologías bien establecidas y por personal entrenado^{36,37}.

Las alteraciones espirográficas asociadas con la EPOC consisten en una reducción del FEV₁ en su relación porcentual con la capacidad vital o FEV₁/VC. El FEV₁ constituye una expresión simple de un proceso complejo; es una función de la retracción elástica pulmonar y del tórax, y del grado de apertura de las vías aéreas. El FEV₁ se modifica por la pérdida de retracción elástica (como en el enfisema), por el estrechamiento de la vía aérea, o por ambas situaciones como en la mayor parte de los pacientes con EPOC. El FEV₁/VC es un buen índice en fases tempranas de la enfermedad, aunque se prefiere la expresión del FEV₁ en relación a sus valores de referencia para fases más avanzadas y se asocia mejor al nivel de la obstrucción³⁸.

Basados en los valores de FEV₁ podríamos dividir la gravedad de la EPOC de la siguiente manera: leve: FEV₁ < hasta el 65% de sus teóricos; moderada: FEV₁ entre el 64 y el 45%; grave: FEV₁ < 45% de sus predichos.

Los medidores de flujo máximo tienen un escaso papel en el diagnóstico y seguimiento de la EPOC y pueden ser falsamente engañosos en la enfermedad grave.

Pruebas de pequeñas vías aéreas. Otros parámetros derivados de la espiografía, como la medida de los flujos máximos medidos a bajos volúmenes pulmonares, flujos 25-75%, pendiente de la curva, etc., aunque parecen ser más sensibles, no aportan mayor información diagnóstica o pronóstica establecida que la proporcionada por el FEV₁ y FEV₁/VC. Tampoco parece que otras pruebas de alteración de las pequeñas vías aéreas aporten información adicional de relieve: pendiente de la concentración de N₂ (N₂/I), volumen y capacidad de cierre, distensibilidad dinámica y sus variaciones con la frecuencia respiratoria, variaciones de los flujos tras respirar gases de distinta densidad (HeO₂), etc. Su mayor variabilidad contrarresta su posible beneficio, además de su incierto valor predictivo^{17,18}.

Pruebas de broncodilatación y monitorización espirográfica. Las espiografías practicadas tras la administración de broncodilatadores o repetidas a lo largo del proceso o tras pautas o actuaciones terapéuticas son de indudable utilidad para controlar la evolución de la EPOC y sentar también las posibles consideraciones pronósticas.

Para la prueba de broncodilatación, la expresión de mejoría en tanto por ciento de los valores predichos evita la dependencia de los valores basales. Mejorías de un 10% o de 200 ml podrían ser tomadas como significativas. También hay que considerar en ocasiones mejorías subjetivas sin modificación del FEV₁.



Gasometría arterial. Tanto en el estudio inicial como en las reagudizaciones graves de la EPOC deben hacerse gasometrías arteriales. Los hallazgos suelen ser grados variables de hipoxemia, acompañada a veces en estadios avanzados de hipercapnia. En pacientes hospitalizados por reagudización y en fallo respiratorio suelen ser precisas determinaciones repetidas de gases arteriales para su control, aunque intercaladamente puede hacerse un control incruento de monitorización de SaO_2 , o de PaO_2 y PaCO_2 con electrodos cutáneos o determinación de gases espirados; la pulsioximetría puede tener también algún interés para monitorización de posibles eventos nocturnos acompañantes. Así mismo, son precisas las gasometrías arteriales en la EPOC para establecer, revisar y controlar las indicaciones de oxigenoterapia continua domiciliaria.

Otras valoraciones funcionales. La EPOC está asociada frecuentemente a un incremento del volumen residual (VR) y de la capacidad pulmonar total (CPT), y la hiperinsuflación tiene consecuencias claras sobre la sobrecarga mecánica de estos pacientes y sobre la musculatura respiratoria. Pueden medirse tanto por técnicas de dilución de gases (helio) como por técnicas pletismográficas, a la vez que se miden las resistencias de vías aéreas que están aumentadas en estos casos y que independientemente de su mayor variación son más sencillas y breves en su realización. Usualmente, la difusión o factor de transferencia del CO, medida por respiración única, se encuentra reducida en estos pacientes y este factor, junto con la CPT, se correlaciona aceptablemente con el grado de enfisema³⁸. La determinación de los volúmenes pulmonares y de la difusión puede completar el estudio inicial del paciente con EPOC, pero para el seguimiento y control de la evolución puede bastar con la espirografía¹.

El hallazgo de un aumento de las resistencias de vías aéreas pletismográficas o de las resistencias respiratorias por la técnica de oscilaciones forzadas es lo esperable en estos casos. También en algunos casos de enfisema podemos encontrar alteraciones en la distensibilidad pulmonar (aumento de la compliancia estática, disminución de la presión de retracción elástica pulmonar a un volumen determinado o cambio en la pendiente de la curva), pero los hallazgos son en muchos casos redundantes y exigen maniobras molestas con aplicación de catéter esofágico, por lo que tanto éstas como las resistencias no se recomiendan como utilización sistemática en la práctica clínica¹.

Estudios de ejercicio. En la EPOC moderada/grave es habitual una disminución de la capacidad de ejercicio. Esta afectación es el resultado no bien establecido de una serie de factores: limitación mecánica ventilatoria y disminución de reserva respiratoria, sensación de disnea, respuestas cardiovasculares, fatiga de la musculatura respiratoria, debilidad muscular general y de extremidades inferiores, o una combinación de varios de ellos. Es novedoso que también haya sido encontrada en grados incipientes de la enfermedad³⁹.

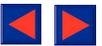
Se pueden plantear estudios de tests de ejercicio en bicicleta ergométrica o tapiz rodante y con distintos fines y utilidades: a) en la valoración del proceso o en el estudio de una desproporción subjetivo-funcional; b) en el planteamiento, ejecución y control de un programa de rehabilitación respiratoria; c) en la valoración de las indicaciones de oxigenoterapia durante el ejercicio con sistemas de oxígeno portátil; d) en la valoración de la aptitud y capacidad laboral, y e) en el seguimiento y control de respuesta ante medidas terapéuticas diversas⁴⁰⁻⁴⁵. Su papel en la evaluación preoperatoria de un paciente con EPOC que va a ser sometido a cirugía en general por carcinoma broncopulmonar, aunque aún en debate, puede aportarnos alguna utilidad; algunos sugieren que a los casos con afectación funcional pero que conserven un consumo máximo de oxígeno mayor de 15 ml/kg/m debe ofrecérseles cirugía⁴⁶, entre 10-15 ml/kg/m las complicaciones previsibles son mayores y por debajo de 10 ml/kg/m la mortalidad muy alta⁴⁷. Los resultados alentadores de técnicas de reducción pulmonar en pacientes EPOC en lista de espera de trasplante pulmonar, pueden hacer replantearnos alguno de estos límites. La tolerancia al ejercicio en los pacientes trasplantados de pulmón parece ser parecida tanto en trasplantes uni como bipulmonares⁴⁷.

La valoración mediante tests sencillos de paseo, de 6 o 12 minutos, o progresivos y más estandarizados, puede ser de utilidad en algún caso y exige una casi nula complejidad técnica^{48,49}.

Estudios durante el sueño. La hipoxemia durante el sueño y más durante la fase REM es bastante frecuente en pacientes con EPOC, pero su contribución a la hipertensión pulmonar es incierta. Factores como la hipoventilación, la disminución de la FRC y los trastornos de ventilación/perfusión pueden contribuir, y aunque, recientemente, se ha demostrado un aumento de la mortalidad en los pacientes con EPOC con PaO_2 diurnas > 60 mmHg y desaturaciones nocturnas, su corrección con oxígeno no disminuía esa tendencia⁵⁰. Esas desaturaciones pueden inducir también policitemia y arritmias cardíacas.

Por otro lado, no existe evidencia de que en la EPOC se dé con mayor frecuencia la asociación con el síndrome de apneas obstructivas durante el sueño (SAOS) (*síndrome overlap*). La sospecha de un SAOS asociado a EPOC puede derivarse de una sintomatología evocadora que debe indagarse sobre todo en los de constitución y sobrepeso acompañante, o por la aparición de policitemia o signos de corazón pulmonar en pacientes con PaO_2 diurnas > 60 mmHg. En estos casos puede estar indicado un estudio polisomnográfico durante el sueño y el posible beneficio obtenido con CPAP⁵¹.

Estudios de los músculos respiratorios. En la EPOC la función de los músculos respiratorios está profundamente alterada, en especial el diafragma, como principal músculo inspiratorio⁵². Las causas son diversas. Por un lado, el trabajo y el coste energético de la respiración es-



tán aumentados debido a la elevación de la resistencia al flujo aéreo, de manera que el consumo de oxígeno de los músculos respiratorios se encuentra elevado para un nivel de ventilación determinado⁵³. Por otro, la capacidad de los músculos respiratorios para soportar este incremento en la carga ventilatoria está notablemente disminuida. Las presiones inspiratorias máximas (Pimáx) o presiones transdiafragmáticas (Pdimáx) se encuentran disminuidas⁵⁴. En general, esta disminución de la fuerza muscular parece depender de la hiperinsuflación que provoca un aplanamiento del diafragma y que lo lleva a una situación de desventaja mecánica para efectuar una contracción muscular efectiva. Sin embargo, aunque se ha publicado una corrección de la Pimáx cuando se tenía en cuenta el volumen pulmonar aumentado, algunos no encontraron esa corrección⁵⁵. Existen algunos estudios de experimentación animal en los que se demuestra que la hiperinsuflación puede afectar a las propiedades contráctiles de los intercostales parasternales⁵⁶ o producir un fenómeno de adaptación, consistente en la disminución del número de sarcómeros del diafragma, de manera que los restantes recuperan una relación fuerza-longitud normal⁵⁷. Se desconoce si estos hallazgos ocurren en pacientes con EPOC, así como los fenómenos subcelulares asociados con los trastornos funcionales.

Los cambios bioquímicos existentes en la EPOC, como la hipoxemia y la acidosis, también contribuirían a la menor contractilidad. Así, un mecanismo que va adquiriendo cada vez más importancia es el efecto de la hipoxia crónica sobre el metabolismo celular y sobre el metabolismo oxidativo muscular. A partir de estudios de espectrometría con ³¹P en el músculo cuádriceps de pacientes con EPOC se ha demostrado que el metabolismo aerobio de este músculo es deficiente⁵⁸. Se desconoce por ahora si este hallazgo podría objetivarse en los músculos respiratorios y qué modificaciones podrían producir en el mismo algunas modalidades de tratamiento como la oxigenoterapia.

Por otro lado, se ha demostrado que los músculos accesorios de la inspiración (especialmente el esternocleidomastoideo y escaleno) se reclutan con frecuencia, incluso en reposo en EPOC estables⁵², y algunos pacientes pueden presentar contracción fásica de la musculatura abdominal, especialmente el transversa⁵⁹.

Existen datos indirectos de diversa índole a favor de que en los pacientes hipercápnicos pueda haber un estado de fatiga muscular crónica. Sin embargo, otros estudios muestran que los enfermos con EPOC en fase estable tienen un índice tensión-tiempo diafragmático (ITTdi) por debajo del umbral de fatiga, sin que exista una correlación entre el ITTdi y la PaCO₂⁶⁰. Otros autores demuestran que la inhalación de CO₂ conlleva una disminución de la reserva funcional del diafragma frente a la aparición de fatiga, probablemente debido al aumento del trabajo ventilatorio y a la existencia de hiperinsuflación⁶¹, o que produce una disminución en la fuerza de contracción del diafragma de un 25% cuando se investiga, utilizando tiras de diafragma en experimentación animal⁶².

En los pacientes con EPOC reagudizadas en fallo respiratorio suele comprobarse la existencia de fatiga,

que puede ser uno de los factores determinantes de la insuficiencia respiratoria aguda. Esta fatiga está además favorecida por la alteración de la perfusión diafragmática, al existir un acortamiento de la espiración en esta situación.

En la práctica clínica puede ser de utilidad la medida de las presiones musculares máximas medidas en la boca, o las relaciones Pi/Pimáx como índice de debilidad, por su fácil realización⁶³. Una disminución de las Pimáx puede tener utilidad en casos de debilidad muscular generalizada por desnutrición o en los casos de miopatía secundaria a tratamiento corticoide. Los tests de resistencia⁶⁴ deben ser utilizados para el control de respuesta a un programa de entrenamiento de la musculatura respiratoria. Sin embargo, las determinaciones de las presiones transdiafragmáticas mediante sondas-balón, las relaciones derivadas de la anterior como el índice tensión-tiempo⁶⁵ ($ITT = [Pdi/Pdimáx] \times [ti/Tto]$), la electromiografía del diafragma o técnicas de estimulación del frénico no tienen interés clínico demostrado y quedan para el área de la interesante investigación en este campo. También son prometedores los estudios de morfometría, estudios sobre el metabolismo oxidativo de los músculos respiratorios, en particular del diafragma, así como el efecto de la liberación de radicales libres celulares sobre la fatiga muscular⁶⁶, aunque también quedan confinados a la investigación y a centros muy especializados.

Estudio de la disnea y de la calidad de vida relacionada con la salud

La disnea es el síntoma capital de los pacientes con EPOC. Se recomienda su valoración de forma estandarizada simple⁶⁷, o mediante índices más complejos como los de Mahler⁶⁸, que tienen en cuenta no sólo las tareas que la producen, sino el grado de esfuerzo que desarrolla y el posible deterioro funcional (BDI [*baseline dyspnea index*]; TDI [*transition dyspnea index*]).

La escala modificada de Borg u otras analógico-visuales simples se han incorporado a la rutina de valoración durante el ejercicio y están suficientemente validadas⁶⁹.

Dadas las discordancias subjetivo-funcionales, la poca variación de los parámetros funcionales tras tratamientos o programas de rehabilitación y la mejoría subjetiva y de actividades, últimamente ha cobrado interés el estudio de la calidad de vida de los pacientes. Los cuestionarios específicos desarrollados para la EPOC^{70,71} parecen ser útiles y más sensibles para estudiar cambios que otros genéricos que también se han utilizado. Tanto el Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ) de Guyatt⁷⁰ como el St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) de Jones⁷¹ están bastante estudiados, tanto respecto a su fiabilidad como a su consistencia interna, validez y sensibilidad a los cambios. Para su utilización en otra lengua es preciso un proceso metodológico y de validación previa que está hecho en español para el CRDQ⁷² y preliminarmente para el de St. George⁷⁴.



Valoración del cor pulmonale

La hipertensión arterial pulmonar puede estar presente en la EPOC evolucionada y grave y su única valoración suficientemente fiable es la medida de las presiones mediante cateterismo derecho. Siempre que sea posible, sin embargo, es recomendable que la valoración se efectúe mediante métodos no invasivos.

El electrocardiograma es poco sensible y específico, aunque en estadios avanzados de la enfermedad podremos observar un aumento de cavidades derechas y patrones típicos.

La ecocardiografía, preferentemente la bidimensional, permite una mejor determinación del tamaño y movimiento de las cámaras derechas. La ecocardiografía Doppler posibilita, además, la medición de las diferencias de presión y la valoración de los flujos, aunque la correlación individual no es suficientemente estrecha. La ecocardiografía Doppler a pesar de sus limitaciones es insuficientemente utilizada en la valoración del cor pulmonale o sus complicaciones.

Los estudios angiográficos isotópicos permiten la determinación de la fracción de eyección del ventrículo derecho, sus movimientos, e incluso hacer una estimación de la presión arterial pulmonar. Dichos estudios son repetidos en ocasiones tras el esfuerzo y tras la aplicación de oxígeno u otros tratamientos farmacológicos.

La resonancia magnética posibilita medidas de los movimientos de la pared ventricular, de la fracción de eyección, estudios de flujos similares al Doppler, e incluso información general sobre el contenido bioquímico del miocardio ventricular derecho y quizá detectar de manera temprana situaciones de hipertrofia o miopatía⁷³, aunque su relación coste/beneficio no hace aconsejable la aplicación de estas técnicas.

Tratamiento

Antes de entrar en las medidas de manejo y tratamiento de la EPOC interesa hacer unas consideraciones de profilaxis y de diagnóstico temprano. Con seguridad, *la medida más importante para disminuir sustancialmente la EPOC sería que la población en general dejase y, sobre todo, no adquiriese el hábito tabáquico*. Por ello todas las medidas de información, conocimiento de los riesgos, campañas adecuadas y actuaciones legislativas son del máximo interés. Por otro lado, el diagnóstico temprano de la EPOC, demostrando la obstrucción en estadios poco avanzados y no invalidantes, tiene relieve y la práctica de la espirografía debe extenderse en la práctica clínica del médico de familia en sujetos de riesgo.

Los objetivos del tratamiento de la EPOC, siendo un proceso poco reversible, se basan en mejorar la sintomatología de los pacientes, intentar evitar su deterioro progresivo y complicaciones, mejorar lo más posible su función pulmonar y las limitaciones que su proceso le ocasiona para su vida laboral y cotidiana, en definitiva mejorando su calidad de vida.

Tanto en tratamientos clásicos, y muy utilizados en algún caso, como respecto a productos farmacológicos más recientes o la valoración de los beneficios de aso-

ciaciones, no están a veces suficientemente más confirmados y se precisan estudios multicéntricos controlados.

La división de los apartados del manejo y tratamiento es poco convencional, pero creemos que se aproxima a los logros u objetivos que nos marcamos con la misma.

Medidas que aumentan la expectativa de vida

Dejar de fumar. *Dejar de fumar debe ser la mayor prioridad en el cuidado de los pacientes con EPOC, y supone la medida terapéutica más importante en todos los estadios y grados de la enfermedad.* El beneficio más rápido al dejar el tabaco es la reducción de la tos y la producción de esputo. Las lesiones bronquiolares son probablemente reversibles, al menos en parte, y el deterioro funcional tiende a no prosperar tras dejar de fumar. En adultos fumadores, el FEV₁ disminuye aproximadamente 20-30 ml cada año. En fumadores susceptibles que desarrollan deterioro disminuye de 40-100 ml por año. Los valores del FEV₁ en los pacientes que dejan el tabaco se aproximan a los de los no fumadores y aumentan sus expectativas de vida⁷⁴⁻⁷⁶. Se consiguen beneficios al dejar de fumar aun en edades mayores de 65 años⁷⁷. Se ha señalado, sin embargo, que es preciso un período de varios años para que el efecto de supervivencia entre fumadores y no fumadores sea evidente⁷⁸. Recientemente el estudio multicéntrico de salud pulmonar¹⁸², sobre casi 6.000 pacientes, ha confirmado que el dejar de fumar evita la pérdida acelerada y progresiva del FEV₁.

Programas específicos de información, educación, reforzamiento, soporte psicológico y farmacológico sustitutivo con nicotina, pueden ayudar a dejar el hábito. La consideración del tabaco como una verdadera droga, que produce una fuerte dependencia física, psicológica y social, con su síndrome de abstinencia claro, y los malos resultados de los intentos por el propio sujeto nos harán situar el problema en su contexto. En la actuación del paciente todo el engranaje sanitario desde el más básico debe estar implicado, y debe responsabilizarse, así mismo, de su papel predicando con el ejemplo, aunque suelen ser precisas acciones especializadas en unidades apropiadas y experimentadas en estos tópicos y, a pesar de sus costes, la relación con el beneficio no ofrece dudas. La forma más ampliamente empleada es la terapia sustitutiva con nicotina (TSN), que se ha demostrado beneficiosa y segura. El uso de chicles y parches de 16 o 24 horas son las formas más utilizadas, aunque también se está ensayando la vía inhalatoria. Revisiones aplicando metaanálisis a los trabajos en este campo han demostrado los claros beneficios frente a placebo de los parches, aunque el 22% de media que se mantenían sin fumar a los 6 meses no nos puede dejar nada conformes, siendo precisa la aplicación de otras estrategias o combinaciones para mejorar los resultados; la eficacia de los parches de 16 a 24 horas parecía ser equivalente⁷⁹. En el estudio de salud pulmonar, los resultados de su programa intensivo antitabaco de 12 sesiones y soporte de chicles de nicotina, demostraron un 22% de abstinencia a los 5 años frente a un 5% en los controles.

Existen algunos trabajos que parecen indicar una mayor eficacia cuando las dosis de nicotina son más altas o

cuando se emplean en combinación parches y chicles. Existen algunos trabajos con resultados aceptables con la aplicación de mínimas medidas de soporte psicológico y TSN, aunque faltan estudios que comparen la eficacia de TSN y soporte psicológico más especializado, tanto utilizadas individual como conjuntamente⁸⁰. Posiblemente el resultado en las dos primeras semanas orienta sobre el resultado más a largo plazo, siendo preciso reforzar las actuaciones si en este tiempo la abstinencia no se ha logrado. Aunque el tiempo de tratamiento sustitutivo con nicotina no se ha establecido aún, terapias más allá de las 8 semanas pueden no ser necesarias¹⁷⁵.

Como beneficios adicionales importantes al dejar este hábito, debemos citar una reducción en el riesgo de mortalidad cardiovascular y por neoplasias de pulmón, laringe, boca, esófago y vejiga.

Oxigenoterapia. En estadios avanzados de la enfermedad, la oxigenoterapia es la medida más eficaz para mejorar la hipertensión arterial pulmonar y la repercusión cardíaca congestiva. Por otro lado, la oxigenoterapia domiciliaria proporcionada de forma lo más continua posible (16-18 horas) ha demostrado ser una de las pocas medidas terapéuticas que pueden llegar a mejorar las expectativas de vida de los pacientes con EPOC muy evolucionada^{81,82}.

Existe un amplio consenso en cuanto a las indicaciones de oxigenoterapia domiciliaria continua: presiones arteriales de oxígeno inferiores a los 55 mmHg o valores entre 55 y 60 cuando además está presente una poliglobulia o signos clínicos o electrocardiográficos de corazón pulmonar. Es necesario que el sujeto se encuentre en una fase estabilizada de su enfermedad y al menos a 3 meses de una reagudización. Pueden hacerse indicaciones provisionales tras una situación de fallo respiratorio agudo en pacientes nuevos, pero deberá revisarse con posterioridad. La fuente de oxígeno domiciliaria puede ser oxígeno líquido, bombonas de gas comprimido o preferentemente concentradores de oxígeno. Para alcanzar una cumplimentación horaria suficiente suele ser conveniente que el paciente disponga de un sistema portátil para utilizar fuera de su domicilio. De todas formas, la falta de cumplimentación adecuada y la poca accesibilidad de sistemas portátiles por problemas de regulación y económicos siguen siendo un hecho. Se aconseja utilizar gafas nasales con alargadera que permitan la deambulación, y el régimen de flujo debe ser el conveniente para cada paciente tras su oportuna comprobación, con el objetivo de mantener una $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg o $\text{SaO}_2 > 90\%$ y no es necesario su humidificación. Las recomendaciones para la oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) han sido hechas en una anterior normativa SEPAR⁸³.

También pueden hacerse indicaciones muy seleccionadas de oxigenoterapia sólo en esfuerzo con sistemas portátiles, en pacientes con PaO_2 algo superiores a 60 mmHg y en los que se haya comprobado un beneficio indudable mediante estudios reglados de ejercicio. En los casos de desaturaciones nocturnas la oxigenoterapia las corrige, pero no parece disminuir con ello la mayor

mortalidad que estos pacientes presentaban⁸⁴. En ocasiones, por no conseguir adecuada oxigenación y en mayor parte por problemas estéticos, puede plantearse oxigenoterapia a través de catéter transtraqueal.

En pacientes con reagudizaciones graves de su EPOC la oxigenoterapia se recomienda con fracciones inspiratorias de oxígeno bajas (1 l/m: FIO_2 24%; 2 l/m: FIO_2 28%; 3 l/m: FIO_2 32%, aproximadamente), mediante máscaras tipo ventimask o gafas nasales, llevando a cabo, así mismo, controles gasométricos regulares. Si la situación lo exige por falta de respuesta terapéutica, fatiga muscular y agotamiento, puede ensayarse la respuesta a ventilación nasal no invasiva en los hipercápnicos, debiendo emplear, si no es suficiente o la anterior medida no está indicada, ventilación mecánica por vía intratraqueal y respirador, que en ocasiones es la forma de reposo necesaria para mantener una adecuada ventilación. Los criterios de indicación o las técnicas utilizadas (hipoventilación relativa, beneficios de añadir presión espiratoria positiva o PEEP, etc.) aún son motivo de debate e investigaciones recientes, pero trascienden el objetivo de esta normativa y sugerimos revisiones sobre el tema^{75,177,181}. Respecto al uso de ventilación no invasiva le dedicaremos un pequeño apartado diferenciado.

Medidas sustitutivas

Tratamiento con alfa-1-antitripsina. Deficiencias importantes de alfa-1-antiproteasa o antitripsina (AAT) están asociadas con el desarrollo de enfisema panacinar en personas de edad media y fumadores. Algunos estudios experimentales y en humanos parecen avalar la hipótesis de que el enfisema puede producirse por una falta de equilibrio entre proteasas (mayormente la elastasa de los neutrófilos) y antiproteasas en el pulmón.

Desde finales de 1987 se cuenta con una preparación purificada de alfa-1-antitripsina que puede administrarse a las personas afectadas. Tras su administración se alcanzan y mantienen niveles más normalizados y presumiblemente protectores. Se presume, aunque no está probado, que dicha terapéutica pueda detener la progresión de este tipo de enfisema.

La ATS ha publicado una guía para el manejo de estos casos⁸⁶. Deberían seleccionarse a los pacientes con niveles de 11 nM u 80 mg/dl (35% de lo normal), con fenotipos homocigóticos PiZZ , PiZ-nulo o Pi nulo-nulo , con función pulmonar anormal y sin enfermedad hepática. En personas con la enfermedad muy avanzada hay que meditar sobre el beneficio posible, pues el coste/año es elevado⁸⁷. El umbral de protección (35%) está basado en el conocimiento de que los heterocigotos PiSZ con valores de 8-19 nM (37%) raramente desarrollan enfisema.

Se comenzó a administrar en dosis semanales en solución intravenosa, aunque se extiende su utilización en pautas mensuales o cada 3 semanas, a dosis de 240 mg/kg, e incluso se ha ensayado la vía inhalatoria^{88,89}.

Hay en marcha estudios europeos a 3 años que podrán proporcionarnos información interesante sobre la eficacia de este tipo de tratamiento⁹⁰. Se han creado



también registros nacionales e internacionales para su control. Existen series, algunas nacionales desde 1989, en las que en un seguimiento a medio plazo parece observarse una estabilización del FEV₁⁹¹.

Trasplante pulmonar. En los últimos 10 o 12 años una nueva vía se ha abierto para los pacientes con enfermedades pulmonares muy avanzadas y con corta esperanza de vida y es el trasplante pulmonar. Tras unos inicios cautelosos en este momento, se han realizado más de 3.000 trasplantes pulmonares en el mundo, y varios cientos de ellos en pacientes con EPOC. El trasplante pulmón/corazón va cayendo en porcentaje y las cifras de trasplante bi o unipulmonar siguen creciendo con expectativas esperanzadoras, aunque el de un solo pulmón que se va confirmando como eficaz debe desecharse en los pacientes con EPOC con bronquiectasias o infecciones crónicas en el pulmón residual previsto. Las expectativas de vida al año suelen tener cifras superiores al 70-80%, entre un 60-70% a los 3 años y entre 50-60% a los 5 años⁹²⁻⁹⁶.

Las indicaciones suelen hacerse en pacientes muy graves, con pérdida de la función considerable (FEV₁ < 25%) y criterios gasométricos de OCD, menores de 60-65 años y con unas expectativas de vida a veces muy difíciles de prever, de aproximadamente 18 meses.

La resección de grandes bullas a tensión con compresión de parénquima, o periféricas con historia de neumotórax, son subsidiarias de cirugía, utilizándose cada vez más las técnicas videotoracoscópicas. Gran expectación está despertando la reducción quirúrgica de volumen pulmonar en EPOC severos en lista de espera de trasplante, obteniéndose a corto plazo mejorías sustanciales funcionales, de síntomas y capacidad de esfuerzo de los pacientes.

Tratamiento sintomático y rehabilitador

Como ya dijimos en los propósitos generales, en el mayor número de casos sólo nos queda un tratamiento sintomático y rehabilitador que no podemos infravalorar, pues suele aliviar a los pacientes y les posibilita unas condiciones más normales en su vida cotidiana, lo que es importante.

Broncodilatadores. Los pacientes con EPOC presentan disnea, que puede ser atribuida en parte a la obstrucción de las vías aéreas y que puede responder y mejorar a veces sólo subjetivamente con broncodilatadores, aunque no de forma tan espectacular y clara como en los asmáticos. En recomendaciones SEPAR anteriores se recogen ampliamente las características farmacológicas, de acción, etc., de los broncodilatadores simpaticomiméticos beta-2, de los anticolinérgicos y de las teofilinas, por lo que nos ceñiremos al tema específico de la patología que nos ocupa. Como idea general, los broncodilatadores son claramente recomendables en el paciente con EPOC y su uso aconsejado es la vía inhalada. Los errores que con mayor frecuencia se cometen en el tratamiento broncodilatador incluyen un

uso inadecuado en las maniobras de inhalación de los dispositivos (falta de sincronización con la inspiración, insuficiente vaciado o bajos flujos inspiratorios), que hacen aconsejable programas de educación en este sentido y que pueden ser abordadas entre otras funciones en consultas de enfermería, con resultados que, aunque favorables, no acaban de resolver totalmente el problema. El uso adecuado de cámaras o dispositivos espaciadores facilita el uso de esta vía, posiblemente aumenta la cantidad de fármaco depositado y puede estar especialmente indicado en algunos casos. El correcto cumplimiento del tratamiento se relaciona con las indicaciones de menos aplicaciones por día, posiblemente con la simplificación y utilización de menos medicamentos. Por otro lado es difícil de medir, siendo los controles clínicos y de peso de los inhaladores bastante engañosos sobreestimando la cumplimentación, siendo más aproximados los dispositivos de monitorización microelectrónica, aunque aún poco aplicables en la práctica rutinaria clínica¹⁸⁰.

Simpaticomiméticos o beta-2-agonistas. Este tipo de broncodilatadores es de utilidad en el manejo sintomático de la EPOC^{97,98}. Se aconseja su uso preferentemente por vía inhalada mediante aerosoles presurizados unidos o las presentaciones en polvo seco. La dosis recomendada usualmente es de 2 pulsaciones cada 8 o 6 horas, pudiendo ser utilizados, así mismo, como broncodilatadores de rescate cuando se tengan síntomas por su rápida acción; aunque estas dosis a veces pueden producir broncodilataciones submáximas, aplicaciones de más de 2 pulsaciones cada 6 horas no parecen aportar beneficios adicionales⁹⁹. Su efecto es casi inmediato, su pico de acción se alcanza entre los 15 y 30 minutos y en algún caso a los 90, y su duración es de 4 o 5 horas. La broncodilatación y la selectividad beta-2 son similares para el salbutamol, terbutalina, fenoterol y procaterol disponibles. La vía oral tiene unas indicaciones muy limitadas y en general con alternativas de tratamiento, y la vía intravenosa no parece aportar beneficios adicionales ni en los casos de reagudizaciones y fallo respiratorio agudo.

Los beta-2-agonistas pueden tener un efecto protector ante mecanismos de hiperreactividad, su eficacia parece decrecer algo con su uso continuado y por sus efectos cardiovasculares pueden contribuir a una caída de la PaO₂. En los pacientes con riesgo debe identificarse y monitorizarse la potencial inducción de hipotensión con el uso de dosis elevadas de beta-2-agonistas. No existen evidencias de que su uso regular y temprano pueda alterar la progresión y supervivencia de la EPOC, aunque algunos han encontrado un enlentecimiento en el progresivo descenso anual del FEV₁.

Los nuevos agentes, salmeterol y formoterol ya disponibles, empíricamente, parecerían aportar una buena alternativa de tratamiento broncodilatador de fondo y con la comodidad de uso cada 12 horas, lo que favorece una buena cumplimentación. Sin embargo, aunque se han encontrado útiles en estudios iniciales^{100,101}, e incluso con mejorías de la calidad de vida muy recientemente¹⁷⁸, no existen aún estudios concluyentes a este respecto en



pacientes bien seleccionados, como para establecer claramente el papel que puedan tener en el tratamiento de la EPOC.

Anticolinérgicos. Los anticolinérgicos son broncodilatadores más eficaces en la EPOC que en el asma. Su comienzo de acción es algo más lento que el de los beta-2-agonistas pero mantienen su acción durante más tiempo. El bromuro de ipratropio es el anticolinérgico disponible y aconsejado en forma inhalada mediante presurizador unidosis o polvo seco. La dosis recomendada es de 40-80 µg (2-4 pulsaciones) cada 6 horas, aunque se han descrito beneficios adicionales a dosis más altas en casos individualizados¹⁰²⁻¹⁰⁴. Bromuro de oxitropio ha demostrado un efecto broncodilatador superior a bromuro de ipratropio y bromuro de flutropio. Existen estudios aún muy iniciales sobre agentes anticolinérgicos como el bromuro de tiotropio que mantendría un efecto broncodilatador durante 24 horas utilizado a dosis altas.

Los anticolinérgicos comparados con los beta-2-agonistas a altas dosis, en general en estudios con teofilina añadida, mostraban un efecto broncodilatador equivalente^{105,106}, aunque algunos han encontrado algún beneficio por encima del efecto broncodilatador máximo obtenido con los beta-2 e incluso hay quien los propone como de primera intención en este tipo de patologías, en distintos algoritmos que se han presentado últimamente^{107,179,181}.

Porque los agonistas beta e ipratropio son distintas clases de fármacos con distintos mecanismos de acción, se ve razonable que puedan presentar efectos aditivos y complementarios cuando se utilizan conjuntamente; además, el sitio de acción más periférico para los agonistas beta y el más central para el ipratropio, junto con su diferente tiempo de acción, pueden ser factores a considerar. Su constatación ha sido, sin embargo, contrapuesta según los trabajos, aunque en un reciente estudio multicéntrico controlado y con placebo, se han encontrado beneficios de mayor broncodilatación con su uso conjunto a las dosis terapéuticas habituales¹⁰⁹. También existen datos recientes de que una combinación de ipratropio, albuterol y teofilina pueden ser superiores a ipratropio solo o a la combinación de teofilina y albuterol¹¹⁰. La asociación de bromuro de ipratropio y beta-2-agonistas a dosis estándar, o utilizando estos últimos como broncodilatador de rescate, puede ser una alternativa válida y, en ocasiones, preferida por algunos pacientes. La utilización de estos agentes cada 6 horas no los hacen especialmente cómodos para los enfermos, y habrá que esperar a ratificar la eficacia de los beta-2 de larga acción o anticolinérgicos de mayor duración. La utilización de ipratropio y salbutamol en un mismo dosificador puede simplificar el tratamiento y favorecer la cumplimentación. No existe evidencia de tolerancia durante su uso prolongado¹¹¹ ni aparición de efectos secundarios significativos, aunque hay que recordar que su acción no es selectiva y puede actuar sobre otros receptores muscarínicos. También es el broncodilatador cuyo uso se ha incrementado en algunos países en los últimos años¹¹² e, incluso, se ha descrito que los pacien-

tes que usaban ipratropio más albuterol recurren menos a los servicios de salud que los que emplean otra serie de combinaciones terapéuticas¹¹³. El estudio de salud pulmonar ya citado¹⁸² demostró que el uso regular con anticolinérgicos en EPOC poco evolucionados y no sintomáticos, no modificaba la pérdida de FEV₁ por año, por lo que no existen argumentos para el uso de broncodilatadores sin la existencia de síntomas.

Metilxantinas. No se conoce aún con claridad el mecanismo de acción de las teofilinas. Además de su efecto broncodilatador se han descrito otras acciones, como la de estimulante respiratorio, su efecto inotrópico positivo sobre el músculo cardíaco, efecto diurético, mejoría de función diafragmática aunque discutida por algunos, protección frente a la fatiga muscular y mejoría en la capacidad de esfuerzo^{114,115}. Sin embargo, es dudoso que estos efectos puedan ser esgrimidos como determinantes para su uso clínico.

Las teofilinas presentan una serie de dificultades para su manejo: estrecho margen de acción, efectos secundarios aún dentro de márgenes terapéuticos, aunque suelen ser mayores en cifras superiores a 20 µg/ml e interferencias con medicaciones habituales (cimetidina, eritromicina, ciprofloxacino, contraceptivos, etc.), o en los pacientes fumadores, alcohólicos y con enfermedades cardíacas y hepáticas. Esto obliga, y más en enfermos hospitalizados, a un control de los niveles en plasma, tanto en nuevo uso como periódicamente cada 6 o 12 meses o cuando se produzca algún cambio de preparación. Los efectos secundarios más frecuentes son: irritación y molestias gástricas, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, temblor, irritabilidad, trastornos del sueño y arritmias cardíacas.

Las teofilinas se aconsejan para el tratamiento domiciliario por vía oral, en preparaciones de liberación sostenida, a dosis de 10-12 mg/kg/día, repartidas en 2 dosis, aunque se ha propuesto una eficacia parecida con la utilización en una dosis única en preparaciones de más larga acción. En reagudizaciones y fallo respiratorio agudo, puede utilizarse aminofilina en solución intravenosa a dosis de 0,5-0,7 mg/kg/h, con una dosis inicial de carga de 5 mg/kg para los pacientes no tratados previamente⁹⁷.

La utilización combinada de teofilinas más simpaticomiméticos, aunque discutida por algunos, parece tener un efecto aditivo^{116,117} y ya hemos citado antes el posible efecto adicional que tendría su uso combinado con beta-2 y bromuro de ipratropio¹¹⁰. Aunque hace algunos años era de los productos más habitualmente utilizados en la EPOC, su uso tiene una tendencia descendente en la mayor parte de los países¹¹². Creemos que debe considerarse cuidadosamente en cada caso el riesgo-beneficio de este tipo de terapéutica¹¹⁸, y pueden ser razonablemente añadidas al tratamiento cuando el uso de los otros broncodilatadores descritos no controlen suficientemente los síntomas.

Corticoides. El papel de los corticoides en la EPOC no está suficientemente establecido. Varios estudios controlados han demostrado que, en este tipo de pacien-



tes y en situación estable, con dosis de 40 mg de prednisona o equivalentes, se obtenía algún beneficio demostrable en un porcentaje que oscilaba entre un 6-29% de los casos. Ante la falta de criterios previos que identifiquen a los casos que van a responder, se propone iniciar individualmente un tratamiento a prueba a dosis de 40 mg de prednisona diaria o equivalente durante 2 semanas, con monitorización espirográfica y comprobación de beneficios valorables; en caso de utilización, se propone de forma empírica ir disminuyendo la dosis progresivamente cuando sea posible, hasta llegar a la más baja o en régimen alterno y que produzca beneficios^{1,119,120}. Los efectos secundarios del tratamiento prolongado con corticoides son bien conocidos: sobrepeso, debilidad muscular y miopatía, diabetes, osteoporosis, lesiones gástricas, lesiones de fragilidad capilar cutáneas, lesiones oculares, trastornos psiquiátricos, etc., y siempre deben ser suficientemente sopesados.

Respecto a la utilización de corticoides inhalados en la EPOC es frecuente en la práctica clínica, aunque su utilidad sigue siendo controvertida. Algunos han sugerido que podría estabilizar las pérdidas de FEV₁ por año, aunque otros episodios recientes no demuestran ese efecto¹²²⁻¹²⁴. Habrá que esperar los 3 estudios europeos multicéntricos que se están llevando a cabo para que podamos aportar alguna aclaración mayor en este punto. No están bien definidos aún los posibles efectos secundarios de los corticoides inhalados a altas dosis y, respecto a sus efectos indeseables locales de molestias faríngeas, ronquera y candidiasis, pueden ser reducidos utilizando cámaras espaciadoras y enjugándose la garganta después de su uso.

También se ha encontrado que, en las reagudizaciones graves de la EPOC, el tratamiento con dosis de metilprednisolona de 0,5 mg/kg/6 h producía mejorías de los flujos y beneficios en las primeras 72 horas frente a controles sólo con broncodilatadores, por lo que puede considerarse su uso¹²¹.

Antibióticos. Aunque los antibióticos han sido ampliamente y, a veces, utilizados de forma abusiva para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la EPOC, como para la profilaxis de las mismas, su valor no ha sido claramente establecido. Los escasos estudios no son coincidentes, aunque los más recientes, y una revisión por metaanálisis de la literatura, sugieren algún beneficio añadido frente a placebo^{23,125}.

Como terapia profiláctica usados regularmente cada mes no los aconsejamos, pues no han mostrado que detengan el deterioro de la función pulmonar o que disminuyan los síntomas.

Tampoco hay datos sobre la utilización de antibióticos en aerosol con pautas similares a las empleadas en pacientes con fibrosis quística, que en pacientes con brotes infecciosos repetidos podría sopesarse.

Parece razonable pensar que en las reagudizaciones y, más cuando por su estado de gravedad precisen ingreso hospitalario, puede hacerse un uso empírico de tratamiento con antibióticos, aunque quizás en algunos casos los virus puedan ser los responsables de la recaída.

Aunque parece chocante, algunos pacientes refieren

dificultad para identificar una reagudización y distinguirla de sus síntomas habituales. El aumento de los síntomas bronquiales y la disnea, junto con la aparición de purulencia en el esputo, independientemente de la presencia o no de fiebre, o de inicio catarral de vías superiores que también puede estar presente, razonablemente caracterizarán el cuadro la mayor parte de las veces.

Los organismos más implicados son el estreptococo, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarralis* y, en general, los estudios microbianos de esputo no son necesarios para la elección empírica de los antibióticos que cubran este espectro. Antibióticos como ampicilina, amoxicilina u otros antibióticos simples pueden servir en muchos casos. De todas formas hay que considerar la progresiva aparición de cepas productoras de betalactamasas y resistencias en nuestro país, y considerar, según los casos, la utilidad de ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas orales, macrólidos o quinolonas que pueden ser buenas alternativas, aunque respecto a las últimas no son de primera intención, siendo más aconsejables si se sospecha infección por gramnegativos, pacientes con bronquiectasias o multiingresados. Estos antibióticos tienen la ventaja adicional de la mayor comodidad en el régimen de administración, aunque suelen ser más caros y la valoración del coste/beneficio también debemos tenerla en cuenta.

Vacunaciones. La vacuna antiinfluenza (antigripal) ha demostrado su valor reduciendo la mortalidad y la morbilidad durante epidemias de dicha etiología, aunque la vacuna disponible parece ser menos efectiva en pacientes de edad avanzada, que son sus destinatarios habituales. Debe hacerse rutinariamente en los pacientes con EPOC todos los años en otoño.

La vacunación antineumocócica es utilizada en algunos países. Estudios epidemiológicos han demostrado el gran peso que aún tienen los neumococos en las neumonías adquiridas de la comunidad y que la mortalidad por bacteriemia neumocócica no ha disminuido en las últimas dos décadas¹²⁶. La eficacia de la vacuna ha sido demostrada en sujetos jóvenes sanos, pero no claramente en ancianos de alto riesgo. De todas formas, desde 1984 el ACIP (Immunization Practices Advisor Committee) ha insistido más en la vacunación antineumocócica, lo que refleja que hay evidencias de que puede ser moderadamente eficaz en grupos de alto riesgo¹²⁷⁻¹²⁹. La vacuna disponible contiene 23 serotipos neumocócicos, que son los responsables del 87% de las bacteriemias. La duración de la protección no ha sido bien determinada, aunque se aconseja repetir la dosis cada 5 o 10 años. Su uso raramente se ha acompañado de efectos secundarios importantes (fiebre, mialgias, o reacciones locales), por lo que no ofrece peligro aun en los casos con enfermedad sistémica importante.

Las vacunas anticatarrales no han demostrado su eficacia frente al placebo y recientemente están siendo retiradas por nuestras autoridades sanitarias.

Rehabilitación respiratoria^{130-134,181}. Los pacientes con EPOC van quedando limitados por su disnea, primero en sus actividades deportivas y laborales y, poste-



riormente, hasta para tareas simples cotidianas e, incluso al final, pueden precisar de ayuda hasta para su aseo y cuidados personales. La falta de actividad hace que su musculatura se desentrene y se debilite, lo que les hace entrar en un verdadero círculo vicioso. Los programas de rehabilitación respiratoria utilizados desde hace años y, en general, usando simultáneamente varias técnicas o programas modificaban poco los tests funcionales de los pacientes a pesar de encontrar con ellos mejorías subjetivas. Últimamente han cobrado nuevo impulso al demostrarse mejorías de la calidad de vida de los sujetos tras dichas actuaciones. En general, son programas multidisciplinarios en los que se utilizan múltiples técnicas conjuntas, pero que preferimos analizar de forma más individualizada.

Entrenamiento al ejercicio. Programas de ejercicio físico que incluyen fundamentalmente el de las extremidades inferiores, con ejercicio tanto con paseo como entrenamiento con sesiones en bicicleta ergométrica o tapiz rodante, han demostrado su utilidad, aunque su validación en grupos amplios y aleatorizados data de hace 5 años¹³⁵. La confirmación de su beneficio, tanto con programas en unidades especializadas^{136,138} como con programas domiciliarios¹³⁷, es de los dos últimos años, ratificando no sólo mejorías en la resistencia (*endurance*) de los pacientes, sino también en algunos de ellos en la calidad de vida de los mismos^{136,138}.

Los pacientes con EPOC refieren en ocasiones un aumento de la disnea con movimientos que les exigen elevar los brazos, posiblemente para la utilización de musculatura que durante ellos pueden actuar en menor medida como músculos accesorios de la respiración^{139,140}. Se ha confirmado la utilidad del entrenamiento de las extremidades superiores sobre todo con programas en los que se incluyen ejercicios sin apoyo de brazos¹⁴¹⁻¹⁴³. Este tipo de soporte se utiliza en general añadido al de extremidades inferiores en los últimos trabajos citados, en los que se encontraba un aumento de la calidad de vida, aunque posiblemente se precisen más estudios para aclarar sus beneficios o el tipo de entrenamiento específico o no a utilizar.

Sin embargo, no está claro el tipo de pacientes que se pueden beneficiar y los mejores protocolos de entrenamiento. Se ha sugerido que los que pudiesen alcanzar su umbral anaerobio serían buenos candidatos pudiendo, tras el entrenamiento, realizar esfuerzos con menor nivel de acidosis y menor ventilación^{144,145}; pacientes que se limitasen antes sin alcanzar la anaerobiosis podrían no llegar a alcanzar un efecto entrenamiento; sin embargo en este tipo de individuos también se han encontrado beneficios entrenándolos a altos porcentajes de su esfuerzo máximo y con niveles elegidos según la tolerancia y los síntomas¹⁴⁶. Pacientes con debilidad muscular podrían ser candidatos según algunos autores¹⁴⁷. Tampoco el tipo e intensidad del ejercicio está definido claramente utilizándose habitualmente un porcentaje de su consumo máximo de oxígeno, y en otros con aumento progresivo según los síntomas e incluso intercalando pequeños períodos ejercitándose al máximo.

Poco existe sobre la utilización de entrenamiento a fuerza o combinado y no meramente los tipos de entrenamiento a resistencia (*endurance*) clásicos, pero parece abrirse la idea sobre su posible interés.

Los beneficios obtenidos con dichos programas, que suelen ser de 2 o 3 meses, se van perdiendo con el tiempo por abandono del paciente. Se ha descrito, sin embargo, un mantenimiento de la mejoría a seis e incluso recientemente a los 12-18 meses, con controles periódicos simples incluso de una vez al mes^{136,138,148}.

Entrenamiento de la musculatura respiratoria. Durante años se ha venido utilizando el entrenamiento de la musculatura respiratoria para mejorar a los pacientes con EPOC con resultados iniciales prometedores¹⁴⁹⁻¹⁵². Se ha utilizado haciendo respirar a los sujetos durante sesiones de 15 o 30 minutos a través de resistencias colocadas en la boca mediante orificios de distinto tamaño que producían presiones de alrededor del 30% de sus máximas, respirando a través de dispositivos que exigían un umbral de presión (*threshold*) o mediante ventilación isocápnica máxima. La mayor parte de los trabajos eran de pocos casos, estudios no aleatorizados e incluso sin controlar el patrón respiratorio, con lo cual los pacientes podrían adoptar una respiración más lenta o menos profunda, perdiéndose el efecto entrenamiento buscado. Una revisión por metaanálisis reciente pone en duda la utilidad de este tipo de técnicas¹⁵³, aunque quedaría por confirmar su utilidad controlando el patrón respiratorio e incluso con estrategias más exigentes que las empleadas. Lo que sí ha enseñado es que los resultados son específicos del entrenamiento utilizado y que las estrategias a aplicar son múltiples¹⁵⁴.

La utilización de la musculatura abdominal en los pacientes con EPOC moderada-grave en la respiración corriente hace pensar que algún interés podría tener entrenar dicha musculatura para ponerlos en mejores condiciones, aunque no existen trabajos en ese sentido.

Ventilación no invasiva. La utilización y beneficios del empleo de la ventilación no invasiva en pacientes con enfermedades musculares, neurológicas y de pared torácica y el empleo de la aplicación de dispositivos con presión continua en pacientes con SAOS, han hecho que en los últimos años se haya aplicado esta serie de técnicas en pacientes con EPOC.

Tras múltiples trabajos iniciales con problemas metodológicos, parece confirmarse en los más amplios y aleatorizados, el beneficio de la aplicación de ventilación no invasiva por vía nasal en EPOC en pacientes reagudizados con fallo respiratorio agudo¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Este tipo de asistencia evita en muchos casos la ventilación mecánica clásica por vía intratraqueal, los días de estancia en cuidados intensivos e incluso, en algún caso, la mortalidad. En general se han usado dispositivos con presión inspiratoria positiva distintos sin grandes diferencias entre ellos, aunque parece irse extendiendo la utilización de presión binivel (BiPAP), al parecer mejor tolerada y que se empieza a utilizar en plantas de hospitalización especializada. Estaría indicada en pacientes hipercápnicos, aunque no se puede aplicar razonablemente en pacien-



tes muy inestables o con problemas de conciencia, secreciones muy abundantes, arritmias o sangrado, falta de tolerancia, etc. También tiene interés que la respuesta más inmediata en las primeras horas parece tener un valor predictivo sobre la evolución ulterior^{156,158}. Se necesitan perfilar aún más las indicaciones, criterios y mantenimiento pero puede aconsejarse en centros especializados y con experiencia en estos tópicos.

La aplicación de ventilación no invasiva por vía nasal también se ha empleado en pacientes estables con EPOC, aplicándola durante la noche, buscando un reposo de una musculatura en malas condiciones y en una supuesta situación de fatiga crónica, intentando mejorar su situación diurna con una mejor ventilación e intercambios. Tras los primeros estudios que mostraban pequeños beneficios, las publicaciones más recientes no parecen muy prometedoras aunque existen investigaciones más a medio plazo cuyos resultados habrá que esperar. A la luz de la situación actual, no podemos recomendar la utilización de este tipo de ventilación en sujetos estables.

Fisioterapia, técnicas de relajación, respiración diafragmática y con labios fruncidos. Las técnicas de fisioterapia habituales pueden ser de utilidad en pacientes con EPOC y abundantes secreciones, aunque en estos casos habrá que descartar la existencia de bronquiectasias añadidas. Las técnicas de relajación ayudan subjetivamente a algunos pacientes. También el espirar lentamente con los labios fruncidos es una estrategia que espontáneamente adoptan algunos pacientes al realizar cierto tipo de actividades y aunque el estudio en profundidad del PEP intrínseco de los pacientes podría avalar este tipo de técnicas, están insuficientemente valoradas. Algo parecido podríamos aplicar respecto a la reeducación diafragmática que algunos grupos siguen utilizando.

Programas de educación, antitabaco, nutricionales y de soporte psicológico. De alguna manera, este tipo de medidas forman parte de un programa de rehabilitación respiratoria general y respecto al tabaco nos remitimos al apartado correspondiente. Actuaciones sobre el sobrepeso de algunos pacientes que empeora claramente la disnea, o por el contrario de desnutrición en sujetos tipo enfisema que puede provocar debilidad muscular, o las consideraciones de evitar una dieta alta en hidratos de carbono para reducir el exceso de producción de CO₂ (aunque no suficientemente comprobada), etc., y en cierta medida soporte psicológico de apoyo mínimo, suelen ser de utilidad incluso en consultas de enfermería especializada. El control de electrolitos y microelementos puede ser útil y su suplemento, especialmente fósforo en pacientes malnutridos y en fallo respiratorio agudo, debe tenerse en cuenta. Aunque el abordaje más especializado de la situación de ansiedad y depresión puede tener interés, no está suficientemente estudiado y algunos fármacos antidepressivos no parecen haber mostrado utilidad. Los opiáceos pueden disminuir la sensación de disnea, pero su acción depresiva respiratoria no los hace aconsejables, como tampoco lo son los sedan-

tes, que a menudo ocasionan fallo respiratorio agudo. Se han descrito mejorías en la sexualidad e impotencia con la oxigenoterapia y el abordaje de este apartado suele tener importancia para el paciente, recomendándose consejo en esta materia escalonadamente según existencias individuales. Estrategias de programas psicológicos enfocados a disminuir la disnea no parecían mostrar beneficios si no se utilizaba ejercicio de forma simultánea¹⁵⁹, aunque este campo es novedoso y aún por explorar.

Tratamiento del cor pulmonale. Ya hemos indicado anteriormente cómo el oxígeno es la mejor terapéutica para la hipertensión arterial y el cor pulmonale. De todas formas pasamos a considerar brevemente otra serie de propuestas¹⁶⁰.

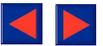
Digital. Aunque el digital aumenta la contractilidad del miocardio ventricular derecho, los estudios clínicos realizados no justifican su empleo en el cor pulmonale, excepto cuando éste se acompaña de fallo ventricular izquierdo o taquiarritmias supraventriculares (sobre todo flúter y fibrilación auricular crónica o recurrente). Otro factor que restringiría su utilización sería la gran incidencia de efectos secundarios, sobre todo arritmias cardíacas, favorecidas por la hipoxemia presente en este tipo de pacientes.

Diuréticos. Los diuréticos se emplean a menudo para aliviar el edema sintomático, aunque tienen poco efecto sobre el problema primario y a veces son más sus efectos secundarios que sus beneficios.

Flebotomías. La utilización de sangrías en la EPOC es también discutida. Parecen disminuir la hipertensión pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares sin producir cambios en el gasto cardíaco, aunque con una disminución del transporte de oxígeno. Parecen mejorar, así mismo, la capacidad de esfuerzo de los pacientes. No está claro, sin embargo, el papel de sangrías repetidas, pareciendo no encontrar beneficios adicionales tras la primera a pesar de intentar repetirlas hasta normalizar las cifras de hematócritos.

Las flebotomías podrían limitarse a los pacientes con descompensación aguda de su corazón pulmonar, gran poliglobulia y estabilidad tensional, y en los casos excepcionales que tras una oxigenoterapia domiciliaria con buena cumplimentación presentaran una importante poliglobulia.

Vasodilatadores. La mayoría de las investigaciones sobre tratamiento vasodilatador en EPOC han sido realizadas con hidralacina, nitritos y antagonistas del calcio. La hidralacina produce un aumento del gasto cardíaco, disminuye la diferencia arteriovenosa de oxígeno y, de forma inconstante, algunos autores han observado una disminución de la PAP y de las RVP e incluso un aumento de la ventilación minuto. En contra de su uso está el importante número de efectos secundarios, incluido el aumento de la disnea. Los nitritos (nitroglicerina y nitroprusiato) tienen efectos hemodinámicos muy



inferiores a la hidralacina en este tipo de pacientes. De los antagonistas del calcio, el nifedipino ha sido de los más utilizados; produce un descenso agudo en las RVP y un aumento del gasto cardíaco, acompañándose en algunos casos de disminución de la PAP poco constante y de escasa entidad, con descenso ocasional de la PaO_2 ; sin embargo, el mayor inconveniente para su uso de forma continuada es un efecto paradójico negativo cuando se administra conjuntamente con oxígeno, impidiendo la reducción de la PQP con el O_2 . Otro antagonista del calcio con efectos cardiovasculares similares a los del nifedipino, pero que puede administrarse dos veces por día, es el nitrendipino.

Existe menos experiencia con los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, aunque el papel del sistema renina-angiotensina en la vasoconstricción pulmonar no está muy claro; los estudios realizados, siempre en un pequeño número de pacientes, han dado resultados irrelevantes en unos casos y algo favorables en otros, aunque en estos últimos con pronunciados efectos de vasodilatación sistémica. De las prostaglandinas, sólo 2 (I2 y E1) tienen acción vasodilatadora en la circulación pulmonar, aunque tanto su uso parenteral como oral se ve reducido por la frecuencia e intensidad de sus efectos secundarios. El urapidil es un nuevo agente bloqueador alfa selectivo que tiene efecto vasodilatador pulmonar, con descenso de las RVP, manteniendo un gasto cardíaco constante¹⁶¹.

El papel de los vasodilatadores no parece a la luz de estos hechos como relevante ni aconsejable, precisando, además, controles cruentos de cateterismo derecho para comprobar su eficacia sin descensos en el gasto cardíaco y la presión arterial sistémica.

Un mayor interés ha tenido recientemente estudiar los efectos del óxido nítrico (NO) en varias enfermedades pulmonares como el distrés respiratorio del adulto, hipertensión arterial pulmonar primaria y la EPOC. Dado por vía inhalatoria, tiene relativamente baja toxicidad y limita sus efectos vasodilatadores al pulmón. Se ha comunicado que el NO mejora el intercambio de gases y produce vasodilatación pulmonar en pacientes con EPOC. También parece tener algún efecto broncodilatador. Debe enfatizarse, sin embargo, que estos estudios son preliminares y que el uso de NO es todavía experimental^{162,163}.

Por todo lo referido, el tratamiento más importante de la hipertensión pulmonar y del cor pulmonale sigue siendo el tratamiento con correcta oxigenoterapia, destacando también el interés de efectuar profilaxis anti-trombótica en los pacientes con EPOC con reagudizaciones graves o muy inmovilizados.

Mucolíticos y antioxidantes. La expectoración por hipersecreción e hiperplasia de las glándulas mucosas es un síntoma importante de la EPOC sobre el que supuestamente se podría actuar. Existe un acuerdo mayoritario en considerar que la deshidratación hace al esputo más viscoso y difícil de expectorar, y que los antitusígenos son indeseables salvo en casos de tos irritativa y expectoración hemoptoica. Sin embargo, ni métodos de hiperhidratación, ni aerosoles de suero salino,

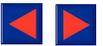
ni mucolíticos, han demostrado su eficacia para facilitar la expectoración de estos pacientes^{164,165}. Los mucolíticos facilitan la rotura de las mucoproteínas y los mucoreguladores reducen la viscosidad alterando la síntesis de sialomucina. La acetilcisteína y el ambroxol pueden ser administrados oralmente y por nebulización. Algunos estudios han descrito su utilidad, disminuyendo los síntomas y el número de reagudizaciones^{166,167}, incluso con compuestos antiguos de glicerol yodado¹⁶⁸. También se está estudiando el papel de la N-acetilcisteína en la atenuación de la fatiga muscular⁶⁶.

Los estudios que pretenden valorar la eficacia de estos agentes presentan importantes inconvenientes: no existen pruebas objetivas que cuantifiquen la presencia de moco en las vías aéreas y la evaluación del volumen expulsado no garantiza su disminución endobronquial; la hipersecreción mucosa se correlaciona mal con los tests funcionales; no se pueden evitar las reagudizaciones imprevisibles que distorsionan los estudios; los modelos de aclaramiento mucociliar no caracterizan necesariamente una respuesta clínica, etc. Posiblemente valoraciones clínicas de escalas de síntomas y mejorías subjetivas o de evitación de complicaciones sean más apropiadas.

Son necesarios más estudios para valorar y confirmar o no su eficacia sobre la disminución de reagudizaciones, actuación sobre la estabilidad de la función o sobre la mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Puede razonablemente considerarse en casos individuales que refieran beneficio claro cuando los utilizan respecto a no hacerlo.

Estimulantes respiratorios. No se ha establecido su uso y utilidad en el fallo respiratorio agudo¹⁶⁹, aunque algún beneficio se ha citado con doxopram, dihidrosiprogestrona y otros, pero posiblemente la ventilación no invasiva por vía nasal sea una alternativa mucho más clara dejando poco papel a la utilización de este tipo de productos.

El bismesilato de almitrina¹⁷⁰⁻¹⁷³ es un nuevo fármaco que produce un aumento de la PaO_2 y un descenso de la PaCO_2 en pacientes con EPOC, tanto en reposo como durante el ejercicio. Estos efectos están suficientemente probados aunque no se ha establecido que aumente la supervivencia como con el oxígeno, por lo que no debe sustituir a éste cuando está indicado. En el fallo respiratorio agudo se han descrito beneficios utilizados en solución intravenosa, pero no dado oralmente, que es la presentación comercial disponible. El mecanismo de acción de la almitrina no está bien definido; aumenta la respuesta de los quimiorreceptores arteriales periféricos a la hipoxia, parece mejorar las relaciones ventilación/perfusión y disminuye la distensibilidad de las arterias pulmonares de gran tamaño¹⁷⁴. Sus efectos se han puesto de relieve aun con dosis bajas. Sus efectos indeseables parecen estar en relación con el empeoramiento de la hipertensión arterial pulmonar (aunque discutida a largo plazo), el aumento de la disnea experimentado por algunos pacientes (quizá debido a sus efectos sobre la circulación pulmonar), la pérdida de peso y el posible aumento en la incidencia de neuropatía periférica. Sus



efectos sobre pacientes con PaO₂ con una cifra superior a 60 mmHg o terapia combinada con oxígeno no ha sido aún evaluados y podrían investigarse en el futuro.

Nota:

Durante el proceso de publicación de esta normativa han aparecido las de la Sociedad Europea y las de la ATS a las que remitimos a los interesados^{183,184}.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-244.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases Workshop Report. The definition of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 182-185.
3. Ciba Guest Symposium Report. Terminology, definitions of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14: 286-299.
4. Ramsdell JW, Nachtemy FJ, Moser KM. Bronchial hyperreactivity in chronic obstructive bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 829-832.
5. Thurlbeck WM. Chronic airflow obstruction. En: Thurlbeck WM, editor. *Pathology of the lung*. Nueva York, Thieme: Medical Publishers Inc., 1988; 519-575.
6. US Department of Health and Human Services Chronic Obstructive Lung Disease. The health consequences of smoking. A report of the surgeon General Rockville. Government Printing Office, 1984. Public Health Service Publication n.º 84-50205.
7. Linden M, Rasmussen JB, Piiyulainen E et al. Airway inflammation in smokers with nonobstructive and obstructive chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1.226-1.232.
8. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care* 1994; 150: 1.646-1.650.
9. Thurlbeck WM. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 389-403.
10. Thurlbeck WM. Pathophysiology of chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97: 6-10.
11. Anthonisen RR, Bass H, Oriol A et al. Regional lung function in patients with chronic bronchitis. *Clin Sci* 1968; 35: 494.
12. Hogg AF, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1.355-1.360.
13. McCarthy DS, Spencer R, Greene R et al. Measurement of closing volume as a simple and sensitive test for early detection of small airway disease. *Am J Med* 1972; 52: 742.
14. Buist AS, Ross BB. Quantitative analysis of the alveolar plateau in the diagnosis of early airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1973; 103: 1.078.
15. McFadden ER Jr, Linden DA. A reduction in maximal mid-expiratory flow rate, a spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med* 1972; 52: 725.
16. Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT. Frequency dependence of compliance as test for obstruction in the small airways. *J Clin Invest* 1969; 48: 1.097.
17. Stanescu DC, Rodenstein DO, Hoenen C et al. Sensitive tests are poor predictors of the decline in forced expiratory volume in one second in middle aged smokers. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 585-590.
18. Buist AS, Vollmer WM, Johnson LR et al. Does the single-breath N2 test identify the smokers who will develop chronic airflow limitation? *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 293-301.
19. Saetta M, Izquierdo JL, Kim WD et al. Centrilobular and panacinar emphysema in smokers. Two different diseases. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 713.
20. Cosio MG, Chezzo H, Hogg JC et al. The relation between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N Engl J Med* 1978; 298: 1.277-1.281.
21. Mitchell RS, Stanford RE, Johnson JM et al. The morphologic features of the bronchi, bronchioles, and alveoli in chronic obstruction. A clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 137-145.
22. Nagai A, West WW, Thurlbeck WM. National Institutes of Health intermittent positive-pressure breathing trial: pathology studies II. Correlation between morphologic findings, clinical findings, and evidence of expiratory airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 946-953.
23. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
24. Badgett RG, Tamaka DJ, Hunt DK et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993; 94: 188-196.
25. Burki NK. Roentgenologic diagnosis of emphysema. *Chest* 1989; 95: 1.178-1.179.
26. Pratt PC. Role of conventional chest radiography in diagnosis and exclusion of emphysema. *Am J Med* 1987; 82: 998-1.006.
27. Chetty KG, Brown SE, Light RW. Identification of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease from routine chest radiographs. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 338-341.
28. Thurlbeck WM, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema. *Am J Roentgenol* 1978; 130: 429-440.
29. Nicklaus TM, Stomell DW, Christiansen WR et al. The accuracy of roentgenologic diagnosis of chronic pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93: 889-899.
30. Bergin CJ, Muller NL, Miller RR. CT in the quantitative assessment of emphysema. *J Thorac Imaging* 1986; 1: 94-103.
31. Foster WL Jr, Pratt PC, Roggli VL et al. Centrilobular emphysema. CT pathogenic correlation. *Radiology* 1986; 159: 27-32.
32. Miller RR, Muller RL, Vedral S et al. Limitations of computed tomography in the assessment of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 980-983.
33. Kumano K, Matsuba K, Ikeda T et al. The diagnosis of mild emphysema. Correlation of computed tomography and pathology scores. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 169-178.
34. Kinsella MK, Muller NL, Abboud RT et al. Quantitation of emphysema by computed tomography using a density mask program and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 1990; 97: 315-321.
35. American Thoracic Society. Standardization of spirometric. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1.285-1.298.
36. Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR). Normativa para la espirometría forzada. Barcelona: Ed. Doyma, 1985.
37. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6: 5-40.
38. Bate DV, Macklem PT, Christie RV. *Respiratory function in disease* (2.ª ed.). Filadelfia: W.B. Saunders, 1971.
39. Carter R, Nicotra B, Blevins W et al. Altered exercise gas exchange and cardiac function in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 103: 745-750.
40. Weisman IM, Zeballos RJ. Clinical exercise testing. *Clin Chest Med* 1994; 15: 2.
41. American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1.205.
42. Cotes JE. Rating respiratory disability: a report on behalf of a working group of the European Society for clinical respiratory physiology. *Eur Respir J* 1990; 3: 1.074.
43. Ortega F, Montemayor T, Sánchez A et al. Role of cardiopulmonary exercise testing and the criteria used to determine disability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 747-751.
44. Montemayor T. Oxigenoterapia en esfuerzo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [tesis doctoral]. Sevilla: Universidad de Sevilla, 1989.
45. Dean NC, Brown JK, Doherty JJ et al. Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 941-945.
46. Gilbreth EM, Weisman IM. Role of exercise stress testing in preoperative evaluation of patients for lung resection. *Clin Chest Med* 1994; 15: 389-403.
47. Williams TJ, Patterson GA, McClean PA et al. Maximal exercise testing in single and double lung transplant recipients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 101-105.
48. McGacin CR, Gupta SP, Machardy GJR. Twelve minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976; 1: 822-823.
49. Singh SJ, Morgan MDL, Scott SH et al. Development of a shut-

- the walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47: 1.019-1.024.
50. Fletcher EC, Miller J, Divine GW et al. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tension above 60 mmHg. *Chest* 1987; 92: 604-608.
 51. Douglas NJ, Flenley DC. State of the art. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1.050-1.070.
 52. Tobin MJ. Respiratory muscles in disease. *Clin Chest Med* 1988; 9: 263-286.
 53. Shindoh C, Hida W, Kikuchi Y et al. Oxygen consumption of respiratory muscles in patients with COPD. *Chest* 1994; 105: 790-797.
 54. Rochester DF. The diaphragm in COPD: better than expected, but not good enough. *N Engl J Med* 1991; 325: 961-962.
 55. Rochester DF, Braun NMT. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 42-47.
 56. Ninane V, Gorini M. Adverse effect of hyperinflation on parasternal intercostals. *J Appl Physiol* 1994; 77: 2.201-2.206.
 57. Farkas GA, Roussos C. Diaphragm in emphysematous hamsters: sarcomere adaptability. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1.635-1.640.
 58. Tada H, Kato H, Misawa T et al. 31 P-nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in patients with chronic lung disease and congestive heart failure. *Eur Respir J* 1992; 5: 163-169.
 59. Ninane V, Rypens F, Yernault JC et al. Abdominal muscle use during breathing in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 16-21.
 60. Bellemare F, Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983; 55: 8-15.
 61. Aguar MC, Gea J, Aran X et al. Modificaciones de la actividad mecánica del diafragma inducidas por la inhalación de CO₂ en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 226-228.
 62. Barranco MJ, Cortijo J, Ciscar MA et al. Efecto del CO₂ sobre el diafragma de rata in vitro. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 445-448.
 63. Rochester DF. Respiratory muscle weakness, pattern of breathing, and CO₂ retention in chronic obstructive pulmonary disease [editorial]. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 901-903.
 64. Martyn JB, Moreno RH, Pare PD et al. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 919-923.
 65. Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic pressure in humans. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1.469-1.476.
 66. Reid MB, Haack KE, Franchek KM et al. Reactive oxygen in skeletal muscle. Intracellular oxidant kinetics and fatigue in vitro. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1.797-1.804.
 67. Medical Research Council. Committee on research into chronic bronchitis instructions for use of the questionnaire on respiratory symptoms. Devon: WJ Holman, 1966.
 68. Mahler DA, Weinberg DH, Walls CK et al. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of tow new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-758.
 69. Borg G. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sport Exer* 1982; 14: 377-381.
 70. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42: 773-778.
 71. Jones PW, Quirk FH, Bavesystock CM et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1.321-1.327.
 72. Guell R, Casan P, Sanganis M et al. Traducción española y validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 202-210.
 73. Johnson RA, Rubin LJ. Non invasive evaluation of right ventricular function. *Clin Chest Med* 1987; 8: 65-80.
 74. Fletcher CM, Pto R, Tinker C et al. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. An 8 year study of early chronic obstructive lung disease in working men in London. Nueva York: Oxford University Press, 1976.
 75. Carrili AE, Burrows B, Knudson RJ et al. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Effects of smoking and smoking cessation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 794-799.
 76. OPeto R, Speizar FE, Cochrane AL et al. The relevance in adults of airflow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 491-500.
 77. Freud KM, Belanger AJ, D'Agostino RB et al. The health risks of smoking: the Framingham Study: 34 years of follow-up. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 417-424.
 78. Postma DS, Shniter HJ. Prognosis of chronic obstructive pulmonary disease: the Dutch experience. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140 (supl): 100-105.
 79. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE et al. Review. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *Jama* 1994; 271: 1.940-1.947.
 80. Jiménez CA, González de la Vega JM, Escudero C et al. Tabaquismo. Madrid: Manuales SEPAR. Grupo Aula Médica, 1995.
 81. Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-686.
 82. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxic chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398.
 83. Normativa para la indicación y empleo de la oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD). Barcelona: Ed. Doyma S.A., 1985.
 84. Fletcher EC, Scott D, Quien W et al. Evolution of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 401-405.
 85. Derenne JP, Fleury B, Pariente R. State of the art. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 139: 1.006-1.033.
 86. Buist AS, Burrows B, Cohen A et al. Guidelines for the approach to the individual with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. An official statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.494-1.497.
 87. Snider GL. Pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Ann Intern Med* 1989; 111: 967-959.
 88. Alpha 1 antitrypsin deficiency. Symposium. *Chest* 1989; 95: 181-208.
 89. Alpha 1 antitrypsin deficiency. Usage of alpha 1 proteinase inhibitor concentrate in replacement therapy. *Am J Med* 1988; 84 (Supl): 1-90.
 90. Dirkens A, Madsen F, Ulrik CS et al. A randomized placebo controlled pilot study of alpha 1 protease inhibitor replacement therapy monitored by daily spirometry [resumen]. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 352.
 91. Miravittles M, Vidal R, Torrella M et al. Evaluación del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 479-484.
 92. Grossman RF, Maurer JR. Pulmonary Considerations in transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 195-362.
 93. Patterson GA. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 547-554.
 94. Cooper JD, Patterson GA, Grossman R et al. Double lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 303-307.
 95. Mal H, Andreaasian B, Pamela F et al. Unilateral lung transplantation in end stage pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 797-802.
 96. Raffin TA. Double lung transplantation for severe cOPD: reversing the irreversible. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 300-301.
 97. Ziment I. Pharmacologic therapy of obstructive airway disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 461-486.
 98. Gross NJ. Chronic obstructive pulmonary disease. Currents concepts and therapeutic approaches. *Chest* 1990 97 (supl): 19-23.
 99. Jaeschke R, Guyatt GH, Cook D et al. The effect of increasing doses of beta agonists on airflow in patients with chronic airflow limitation. *Respir Med* 1993; 87: 433-438.
 100. Cazzola M, Santangelo G, Piccolo A et al. Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol* 1994; 7: 103-107.
 101. Suppli Urrik CH. Efficacy of inhaled salmeterol in the manage-

- ment of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995; 50: 750-754.
102. Gross NH, Petty TL, Friedman M et al. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1.185-1.191.
 103. Gross NJ, Skoridin MS. Anticholinergic antimuscarinic bronchodilators. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 856-870.
 104. Flenley DC. Chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Month* 1988; 12: 543-599.
 105. Easton PA, Jadue C, Dhingra S et al. A comparison of the bronchodilating effects of a beta 2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. *N Engl J Med* 1986; 315: 735-739.
 106. Karpel JF. Bronchodilator responses to anticholinergic and beta adrenergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991; 99: 871-876.
 107. Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1.017-1.022.
 108. Gross N, Bankwala Z. Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1.091-1.094.
 109. Bone R. Combivent inhalation aerosol study group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85 day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 1.411-1.419.
 110. Karpel JP, Kotch A, Zinny M et al. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled betaagonist, and the combination of all three in patient with COPD. *Chest* 1994; 105: 1.089-1.094.
 111. Bel EH, Zwinderman AH, Timmers MC et al. The protective effect of a beta-2 agonist against excessive airway narrowing in response to bronchoconstrictor stimuli in asthma and chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1991; 46: 9-14.
 112. Kesten S, Rebuck AS, Chapman KR. Trends in asthma and chronic obstructive pulmonary disease therapy in Canada. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 499-506.
 113. Sclar DA, Legg RF, Skaer TL et al. Ipratropium bromide in the management of chronic obstructive pulmonary disease: effect on health service expenditures. *Clin Ther* 1994; 16: 595-601.
 114. Murciano D, Auclair MH, Pariente R et al. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1.521-1.525.
 115. Jenne JW. What role for theophylline therapy? *Thorax* 1994; 49: 97-100.
 116. Lamont H, Vander Stracten M, Plauwels R et al. The combined effect of theophylline and terbutaline in patients with chronic obstructive disease. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 13-22.
 117. Martin GE, Hatnett BJS, Berend N et al. Assessment of combined oral theophylline and inhaled beta 2 adrenoceptor agonist bronchodilator therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 45-50.
 118. Filuk RB, Earton PA, Anthonisen NR. Responses to large doses of salbutamol and theophylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 871-874.
 119. Sahn SA. Corticosteroids in chronic bronchitis and pulmonary emphysema. *Chest* 1978; 73: 871-874.
 120. Callahan C, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 216-223.
 121. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980; 92: 753-758.
 122. Renkema TEJ, Sluiter HJ, Koeter GH et al. A two year prospective study on the effect of inhaled and inhaled plus oral corticosteroids in chronic airflow obstruction [resumen]. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 504.
 123. Kerstjen HAM, Brand PLP, Hughes MD et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroids therapy for obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1.413-1.419.
 124. Dompeling E, Van Schayck CP, Van Grunsven PV et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. *Ann Intern Med* 1993; 118: 770-778.
 125. Saint S, Bent S, Wittinghoff E et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta analysis. *JAMA* 1995; 273: 957-960.
 126. MacFarlane JT, Finh RG, Ward MD et al. Hospital study of adult community acquired pneumonia. *Lancet* 1982; 2: 255-258.
 127. Fedson DC. Influenza and pneumococcal immunization strategies for physicians. *Chest* 1987; 91: 436-443.
 128. Simberkoff MS, Cross AP, Al Ibrahim M et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high risk patients: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 315: 1.318-1.327.
 129. Centers for disease control update: pneumococcal polysaccharide vaccine usage, United States. *MMWR* 1984; 33: 273-276-281.
 130. Muir JF, Pierson DJ, Petty TL et al. Pulmonary rehabilitation in chronic respiratory insufficiency. 1 to 9. *Thorax* 1993; 48: 854, 1994; 49: 279-280.
 131. Güell, Rous R, Casan Clara P, García Besada JA et al. Número monográfico sobre rehabilitación respiratoria. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 63-113.
 132. Pulmonary Rehabilitation Research NIH Workshop Summary. *Am Rev Respir Dis* 1994; 49: 825-893.
 133. Casabury. Principles and practice of pulmonary rehabilitation. En: Casabury R, Petty TL, editores. Filadelfia: W.B. Saunders Co., 1993.
 134. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Crit Care Med* 1995; 152: 861-864.
 135. Toshima M, Kaplan M, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Short term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990; 9: 237-252.
 136. Goldstein RS, Gork EH, Stubbing MA et al. Randomized control trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994; 344: 1.394-1.397.
 137. Wykstra PJ, Van Alvens R, Kraan J et al. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994; 7: 269-273.
 138. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM et al. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstruction pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 823-832.
 139. Celli BR, Rassulo J, Make BJ. Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med* 1986; 314: 1.483-1.490.
 140. Criner GJ, Celli BR. Effect of unsupported arm exercise on ventilatory muscle recruitment in patients with severe chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 856-861.
 141. Ries AL, Ellis B, Hawkins RW. Upper extremity exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988; 93: 688-692.
 142. Lake ER, Henderson K, Briffa T et al. Upper limb and lower limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97: 1.077-1.082.
 143. Martínez FJ, Vogel PD, Dupont DN et al. Supported arm exercise vs unsupported arm exercise in the rehabilitation of patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1993; 1.397-1.402.
 144. Casabury R, Patessio A, Ioli F et al. Reduction in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 9-18.
 145. Wasserman K, Sue DY, Casabury R et al. Selection criteria for exercise training in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1989 2 (Supl):604-610.
 146. Punzal PA, Ries AI, Kaplan RM et al. Maximum intensity exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 618-623.
 147. Donner CF, Howard P. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with recommendations. *Eur Respir J* 1992; 5: 226-275.
 148. Vijkstra PJ, Ten Vergert EM, Van Alvena R et al. Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 824-828.
 149. Levine S, Weiser P, Guillen J. Evaluation of a ventilatory muscle endurance training program in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 400-406.
 150. Belman MJ, Mittman C. Ventilatory muscle training improves exercise capacity in COPD. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 273-280.



GRUPO DE TRABAJO SEPAR.- NORMATIVA SOBRE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

151. Clanton TL, Dixon G, Drake J et al. Inspiratory muscle training conditioning using a thresholdloading device. *Chest* 1985; 87: 62-66.
152. Pardy RL, Reid WD, Belman MJ. Respiratory muscle training. *Clin Chest Med* 1988; 9: 287-296.
153. Smith K, Cook D, Guyatt GH et al. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a metaanalysis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 533-539.
154. Belman MJ, Warren C, Botnick et al. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 925-991.
155. Bott J, Carrol MP, Conway JH et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1.555-1.557.
156. Mancebo J, Benito S, Nett A. Efecto de la ventilación con presión de soporte con máscara facial en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica en descompensación aguda. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 641-646.
157. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-822.
158. Meduri Gu, Abou-Shala N, Fox RC et al. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1991; 100: 445-454.
159. Sassi Drambon DE, Eakin EG, Ries AL et al. Treatment of dyspnea in COPD. A controlled clinical trial of dyspnea management strategies. *Chest* 1995; 107: 724-729.
160. Wiedemann HP, Matthay RA. Cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulatory Pathophysiology and management. Clin Chest Med* 1990; 11: 523-545.
161. Rubin LJ. Vasodilators and pulmonary hypertension where do we go from here? *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 288-293.
162. Adnot S, Kouyoumdjian C, Defouilloy C. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 310-316.
163. Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM et al. Bronchodilators action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest* 1992; 90: 421-428.
164. Brain JD. Aerosol and humidity therapy. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122 (Supl): 17-21.
165. Shim Ch, King M, Williams MH. Lack of effects of hydration on sputum production in chronic bronchitis. *Chest* 1987; 92: 679-682.
166. Multicenter Study Group. Long-term oral acetylcysteine in chronic beonchitis, a double-blind controlled study. *Eur J Respir Dis* 1980; 111 Supl: 93-108.
167. Boman G, Backer U, Larsson S et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for pulmonary diseases. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 405-415.
168. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990; 97: 75-83.
169. Izquierdo J, Morera J. Respiratory stimulants and COPD [editorial]. *Am Rev Respir Dis* 1994; 12: 1.003-1.005.
170. Arnaud F, Bertrand A, Charpin J et al. Long-term almitrine bimesylate treatment in patients with chronic bronchitis and emphysema. A multicenter double blind placebo controlled study. *Eur J Respir Dis* 1983; 126 Supl: 323-330.
171. Bell RC, Mulling RC, West LG et al. The effect of almitrine bis-mesylate on hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1986; 105: 342-346.
172. Escourron P, Simonneau G, Ausquer JC et al. A single orally administered dose of almitrine improves pulmonary gas exchange during exercise in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 562-567.
173. Herve P, Musset D, Simonneau G et al. Almitrine decreases the distensibility of the large pulmonary arteries in man. *Chest* 1989; 96: 572-577.
174. Ferrer M, Alonso J, Antó JM et al. The Spanish version of the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ): adaptation and preliminary validity. *Eur Respir J* 1995; 8 (19 supl): 54.
175. Kanford SL, Fiore MC, Jorenby DE et al. Predicting smoking cessation: who will quit with and without the nicotine patch. *JAMA* 1994; 271: 589-594.
176. Olsen GN. The evolving role of exercise testing prior to lung resection. *Chest* 1989; 95: 218-225.
177. Bautista A. Factores que inciden en la descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Castillo J, editor. *EPOC, perspectivas actuales*. Madrid: Aula Médica, 1995; 73-87.
178. Jones PW, Bosh TK. Improvement in quality of life in COPD patients treated with sameterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 464.
179. Friedman M. Changing practices in COPD. A new pharmacologic treatment algorithm. *Chest* 1995; 107: 194-197.
180. Tashkin DP. Multiple dose regimens. Impact on compliance. *Chest* 1995; 107: 176-182.
181. Montemayor T. Rehabilitación respiratoria en la EPOC. En *EPOC, perspectivas actuales*. Madrid: Aula Médica, 1995; 91-125.
182. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. *JAMA* 1994; 272: 1.497-1.505.
183. Siafakas NM et al. ERS Consensus Statement Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1.398-1.420.
184. Celli BR et al. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.