



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Exacerbación de la EPOC

Myriam Calle Rubio*, Beatriz Morales Chacón y Juan Luis Rodríguez Hermosa

Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Exacerbación
Infección
Antibióticos
Tratamiento

Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se consideran episodios de inestabilidad que favorecen la progresión de la enfermedad, disminuyen la calidad de vida del paciente, aumentan el riesgo de defunción y son la causa de un consumo significativo de recursos sanitarios. Estas exacerbaciones se deben a infecciones bacterianas y virales, y a factores estresantes medioambientales, pero otras enfermedades concomitantes como las cardiopatías, otras enfermedades pulmonares (como la embolia pulmonar, la aspiración o el neumotórax) y otros procesos sistémicos, pueden desencadenar o complicar estas agudizaciones. En la fisiopatología de las exacerbaciones los dos factores que más influyen son la hiperinsuflación dinámica y la inflamación local y sistémica. El tratamiento farmacológico en la mayoría de los pacientes incluye broncodilatadores de acción corta, corticoides sistémicos y antibióticos. La insuficiencia respiratoria hipoxémica requiere oxigenoterapia controlada y en la insuficiencia respiratoria hipericápica la ventilación con presión positiva no invasiva puede permitir ganar tiempo hasta que otros tratamientos empiecen a funcionar y, así, evitar la intubación endotraqueal. El uso de ventilación mecánica no invasiva nunca debe retrasar la intubación si ésta está indicada. Los criterios de alta hospitalaria se basan en la estabilización, tanto clínica como gasométrica, y en la capacidad del paciente para poder controlar la enfermedad en su domicilio. La hospitalización domiciliaria puede ser una opción de tratamiento de la exacerbación de la EPOC con eficacia equivalente a la hospitalización convencional.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

ABSTRACT

Keywords:

COPD
exacerbation
infection
antibiotics
treatment

Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are considered to be episodes of instability that favor disease progression, reduce quality of life, increase the risk of death and cause substantial healthcare resource use. These exacerbations are due to bacterial and viral infections and environmental stressors. However, other concomitant diseases such as heart disease, other lung diseases (e.g. pulmonary embolism, aspiration or pneumothorax) and other systemic processes can trigger or complicate these exacerbations. The two factors with the greatest influence on the physiopathology of exacerbations are dynamic overinflation and local and systemic inflammation. In most patients, drug treatment includes short-acting bronchodilators, systemic corticosteroids and antibiotics. Hypoxemic respiratory failure requires controlled oxygen therapy. In hypercapnic respiratory failure, non-invasive positive pressure ventilation may allow time to be gained until other treatments begin to take effect and can thus avoid endotracheal intubation. The use of non-invasive mechanical ventilation should never delay intubation, if indicated. Hospital discharge criteria are based on both clinical and gasometric stabilization and on the patient's ability to manage his or her disease at home. Hospitalization at home can be a treatment option in COPD exacerbations and is as effective as conventional hospitalization.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: med010161@saludalia.com (M. Calle Rubio).

Tabla 1
Aislamiento de agentes infecciosos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Agente infeccioso	Probabilidad	Tipo de germen
Bacterias	50%-70%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Gramnegativos <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : en pacientes con exacerbaciones frecuentes o exacerbación grave
Virus	30%	Virus de la gripe Virus paragripal Rhinovirus Adenovirus Coronavirus Virus respiratorio sincitial

Introducción

Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son un importante problema de salud pública. En España, se estima que generan el 10-12% de las consultas de atención primaria, entre el 1-2% de todas las visitas a urgencias y cerca del 10% de los ingresos médicos¹. El gasto económico que genera es enorme. Casi el 60% del coste global de la EPOC es imputable a la exacerbación. Sin embargo, más allá del impacto económico, el interés actual se sustenta en evidencias científicas recientes que destacan el fuerte impacto clínico de la exacerbación sobre el estado de salud de las personas enfermas², la repercusión sobre determinados aspectos extrapulmonares y la influencia sobre la progresión de la enfermedad³ e incluso sobre el pronóstico⁴.

Definición

Las exacerbaciones de la EPOC se definen en función de los síntomas, pero hay una gran variabilidad en la percepción de éstos por parte de los pacientes y no resulta fácil. Para intentar homogeneizar los criterios de la exacerbación, una comisión de expertos propone definir la exacerbación como un deterioro mantenido en la situación clínica basal del paciente, más allá de la variabilidad diaria habitual, que aparece de forma aguda, y cursa con un aumento de la disnea, un aumento de la expectoración y un cambio en el aspecto del esputo, o cualquier combinación de estos tres síntomas, y que precisa un cambio terapéutico⁵. La distribución de las exacerbaciones no es homogénea entre las personas con EPOC. Diversos estudios han demostrado que la media es de 2 agudizaciones por paciente y año, y una de cada 6 requerirá ingreso hospitalario. Aunque la gravedad de la EPOC y el bajo nivel de oxígeno en sangre son dos variables que se relacionan con un mayor consumo de recursos, no todo es tan simple, puesto que muchos pacientes graves no presentan agudizaciones ni hospitalizaciones. Álvarez-Gutiérrez et al⁶ definieron, a través de un cuestionario específico con 7 preguntas sobre el impacto de la enfermedad de su vida diaria, un tipo de paciente frágil o más propenso a las agudizaciones.

Etiología

Un 50-70% de las exacerbaciones de la EPOC se pueden atribuir a infecciones respiratorias (virus o bacteria potencialmente patógeno), incluso más en los pacientes más graves⁷. En la tabla 1 se recogen los patógenos habituales de la exacerbación de EPOC. Destacan el *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, que causan el 80-90% de las exacerbaciones bacterianas. En el resto de los casos, el agente causal está mal definido, pero la exposición a contaminación atmos-

férica, polvo, vapores o humos muy probablemente se relacione con estas exacerbaciones. La exacerbación del EPOC debe distinguirse de otras entidades que pueden cursar con síntomas similares, como la neumonía, la insuficiencia cardíaca congestiva, el neumotórax, el derrame pleural, la tromboembolia pulmonar y las arritmias.

El hallazgo de un esputo purulento sugiere, pero no demuestra, una causa bacteriana, ya que entre un 25 y un 50% de los pacientes con EPOC están colonizados por microorganismos potencialmente patógenos⁸. Los estudios que utilizan cultivos bacterianos cuantificados se consideran más fiables. La colonización bacteriana se ha relacionado con la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones. Parece que las bacterias colonizadoras afectan a la evolución natural de la EPOC por dos mecanismos: desencadenan una reacción inflamatoria, pero también predisponen a un número superior de agudizaciones más graves. Se genera un círculo vicioso inflamación/infección, que causa un daño agudo o crónico a las vías respiratorias, el parénquima y los vasos. No queda claro si la infección es causa directa o indirecta del daño a la vía respiratoria, o si éste se facilita por un epitelio ya comprometido.

Fisiopatología

La fisiopatología de la exacerbación de la EPOC es multifactorial. Los factores que más influyen son la inflamación y la hiperinsuflación dinámica. Aun así, todavía no está claro cuál de estos dos componentes es el más relevante o si ambos intervienen en todas las ocasiones. La inespecificidad de los síntomas, la diversidad en los factores precipitantes, la confusión derivada de los procesos concurrentes y, sobre todo, las diferencias en la respuesta del enfermo, contribuyen a la heterogeneidad con la que se presentan las agudizaciones en la EPOC⁹.

Aunque se asume que las exacerbaciones se asocian a una mayor inflamación bronquial, no es fácil demostrarla por la dificultad de la toma de biopsias durante dichos procesos. Aunque los pacientes con EPOC estable tienen ya una inflamación bronquial, caracterizada por macrófagos y linfocitos CD8, este patrón cambia durante las exacerbaciones, con un incremento de neutrófilos e, incluso, en los más leves, eosinófilos. Pero la posible relación entre la inflamación y la causa, la frecuencia y la gravedad de una agudización no está clara.

El aumento de la reacción inflamatoria local induce varios cambios en la vía aérea: aumento en la producción de esputo, engrosamiento y edema de la pared bronquial y broncoconstricción. Esto condiciona un estrechamiento brusco del calibre bronquial e incrementa la limitación espiratoria al flujo aéreo y la hiperinsuflación dinámica. La hiperinsuflación dinámica aumenta el trabajo de los músculos respiratorios y el consumo de oxígeno, lo que origina a su vez un descenso en la presión parcial de oxígeno en sangre venosa. La obstrucción bronquial también produce un mayor desequilibrio en la relación entre la ventilación y la perfusión pulmonares (cociente V/Q), ya que una gran proporción del flujo pulmonar se deriva hacia las unidades pulmonares con un menor cociente V/Q. Todo ello tiene como consecuencia el deterioro en el intercambio de gases. Por otro lado, la hiperinsuflación dinámica también puede reducir la precarga ventricular derecha, al afectar al retorno venoso. Además, la presión en la arteria pulmonar generalmente es más alta, para cualquier valor del gasto cardíaco, en los pacientes que tienen una EPOC que en las personas sanas. Todas estas alteraciones pueden empeorar los trastornos cardiovasculares que se encuentran en muchos de estos enfermos.

La EPOC también tiene un componente sistémico que afecta al balance nutricional, el hábito corporal, la fuerza muscular, la cognición y el estado emocional de los pacientes. Los mediadores inflamatorios están aumentados en el pulmón en la fase estable, pero mucho más durante las agudizaciones, lo que se correlaciona con las manifestaciones clínicas y con la función pulmonar. La inflamación sistémica podría ser la causa de algunas de las manifestaciones extrapulmonares de la EPOC, como la desnutrición, la disfunción muscular o la morbilidad cardiovascular.

Clasificación de gravedad de una exacerbación

Diversos elementos clínicos deben evaluarse para la valoración de una exacerbación, lo que incluye la gravedad de la EPOC subyacente, la presencia de comorbilidades y la historia previa de exacerbaciones. La tabla 2 recoge una propuesta conjunta de la sociedades europea y americana de Medicina Respiratoria, donde se recogen los datos clínicos y los hallazgos físicos que permiten clasificar la gravedad de la exacerbación en 3 escalones, y el nivel asistencial más adecuado para su atención¹⁰. Las comorbilidades que se asocian con más frecuencia a mal pronóstico en la EPOC son la insuficiencia cardíaca congestiva, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia renal y la diabetes mellitus.

Tratamiento ambulatorio

Cada vez es mayor la tendencia a potenciar el tratamiento y seguimiento ambulatorio o domiciliario en las exacerbaciones de la EPOC, con el establecimiento de criterios de derivación hospitalaria claros, y con la implantación de programas de atención domiciliaria.

La exacerbación de la EPOC leve-moderada puede tratarse de manera ambulatoria como primera opción (evidencia D), aunque en todos los episodios de exacerbación deberá realizarse un seguimiento en las primeras 72 h. El tratamiento ambulatorio incluirá: aumento de la dosis y frecuencia de broncodilatadores, considerar tratamiento antibiótico y valorar el empleo de corticoides por vía oral.

La hospitalización a domicilio es una opción de tratamiento de la exacerbación de la EPOC que ha mostrado una eficacia equivalente a la hospitalización convencional y una mejor aceptación por parte de los pacientes. Únicamente puede aplicarse en una cuarta parte de los pacientes, ya que cuando la exacerbación cursa con datos de gravedad, como disminución del nivel de consciencia o confusión, anomalías en la radiografía de tórax, hipercapnia con acidosis, o en pacientes con comorbilidad grave o falta de soporte social, no se recomienda la hospitalización a domicilio y es necesario el control en el hospital.

Tratamiento hospitalario

En la tabla 3 se recogen las situaciones en las que se recomienda la atención hospitalaria. Aunque ninguno de los criterios supone una indicación absoluta, la suma de varios de ellos implica la necesidad de una atención hospitalaria.

La valoración inicial debe hacer especial énfasis en la evaluación de la gravedad y en determinar el desencadenante de la exacerbación. En la mayoría de las ocasiones será necesario realizar exploraciones complementarias que suelen incluir: una radiografía de tórax, un electrocardiograma y una gasometría arterial. Al comienzo, el objetivo terapéutico principal es la estabilización respiratoria y hemodinámica.

Se estima que en un 50% de los casos las exacerbaciones de la EPOC son de causa bacteriana. Por este motivo, en muchos casos emplearemos el tratamiento antibiótico como tratamiento de fondo del factor precipitante de la exacerbación, aunque no exista ninguna prueba diagnóstica que nos lo confirme. La mayoría de las normativas acepta el uso de antibióticos cuando se cumplen 2 de los criterios de

Tabla 2

Clasificación de la gravedad de una exacerbación en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

	Nivel I	Nivel II	Nivel III
Anamnesis			
Comorbilidad significativa	+	+++	+++
Historia de exacerbaciones frecuentes	+	+++	+++
Gravedad basal de la EPOC	Leve/moderada	Moderada/grave	Grave
Exploración física			
Evaluación hemodinámica	Estable	Estable	Estable/inestable
Utilización de musculatura accesoria o taquipnea	No presente	++	+++
Manifestaciones clínicas persistentes tras el tratamiento inicial	No	++	+++
Lugar de asistencia	Ambulatorio	Hospitalario	Vigilancia intensiva

+: improbable que esté presente; ++: probable que esté presente; +++: muy probable que esté presente.

Modificado de Celli et al¹⁰.

Tabla 3

Criterios de derivación al hospital en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

EPOC grave (FEV ₁ < 50%)
Cualquier grado de EPOC con:
Insuficiencia respiratoria
Hipercapnia
Taquipnea (> 25 respiraciones por minuto)
Uso de musculatura accesoria
Signos de insuficiencia cardíaca derecha
Fiebre (> 38,5° C)
Imposibilidad de controlar la enfermedad en el domicilio
Comorbilidad asociada grave
Disminución del nivel de consciencia o confusión
Mala evolución en una visita de seguimiento de la exacerbación
Fracaso terapéutico en ocasiones similares previas
Antecedentes de exacerbaciones frecuentes en el año previo
Necesidad de descartar otras enfermedades: neumonía, neumotórax, insuficiencia cardíaca izquierda, tromboembolismo pulmonar, neoplasias o estenosis de la vía aérea superior

FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

Anthonisen¹¹: aumento de la disnea, aumento de la expectoración y aumento de la purulencia del esputo. La elección del antimicrobiano se realiza en función de la sospecha del agente bacteriano implicado, basado en las circunstancias clínicas, la gravedad de la EPOC y la presencia de comorbilidades e infecciones o antibioterapia previa. Las pautas de tratamiento antibiótico empírico se reflejan en la tabla 4¹².

En todas las exacerbaciones de la EPOC, el tratamiento de la limitación al flujo aéreo y de la hiperinsuflación dinámica consiste en los broncodilatadores de acción corta. Estos fármacos (agonistas β_2 -adrenérgicos como el salbutamol y anticolinérgicos como el bromuro de ipratropio) alivian los síntomas y mejoran la función pulmonar, con un aumento la capacidad inspiratoria, lo que mejora la hiperinsuflación dinámica. Aunque los broncodilatadores de acción prolongada, en concreto el formoterol (agonista β_2 -adrenérgico), se utilizan de

Tabla 4

Tratamiento antibiótico empírico de la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹²

Grupo	Definición	Microorganismos	Antibiótico de elección	Antibiótico alternativo	Duración del tratamiento
Grupo I FEV ₁ > 50%	Sin comorbilidad	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico	Cefditoren	5-7 días
	Con comorbilidad. Sin riesgo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Moxifloxacino, levofloxacino	Amoxicilina-ácido clavulánico	5-7 días
Grupo II FEV ₁ ≤ 50%	Con riesgo de infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Los anteriores más <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Levofloxacino, ciprofloxacino	Betalactámico activo frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 días

Betalactámicos activos frente a *Pseudomonas aeruginosa*: cefepime, ceftacídima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem.

rescate por su inicio de acción rápida y a dosis altas se toleran bien, no está claro si pueden ser una alternativa a los broncodilatadores de corta duración. Las metilxantinas no se consideran fármacos de primera elección en las agudizaciones de la EPOC porque no mejoran la función pulmonar, ni la clínica ni la duración del ingreso. Además, presentan abundantes efectos secundarios, por su estrecho margen terapéutico, lo que obliga a controles periódicos de los valores de teofilina en sangre.

Si la técnica inhalatoria es buena no existen diferencias entre las nebulizaciones y los cartuchos presurizados con/sin cámara. En los pacientes con EPOC agudizado que presentan disnea, taquipnea y utilización de musculatura accesoria, se aconsejan las nebulizaciones.

Basándonos en el aumento significativo de la inflamación local existente en la vía aérea, el tratamiento de la agudización de la EPOC debe incluir corticoides sistémicos. Diversos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han demostrado que aceleran la recuperación de la función pulmonar y la desaparición de los síntomas, disminuyen la estancia hospitalaria y reducen el número de reingresos¹³. La principal limitación son los importantes efectos adversos, entre ellos, el más frecuente, la hiperglucemia. A pesar de sus efectos beneficiosos, no se conoce actualmente la dosis óptima que se debe emplear ni la duración del tratamiento ideal. Se aconseja su empleo en la exacerbación de la EPOC grave o en la EPOC leve o moderada con mala respuesta inicial. El tratamiento recomendado es de 30-40 mg de prednisona o equivalentes, durante no más de 10 días.

Otras medidas farmacológicas

Aunque muchos de los individuos que tienen una EPOC fallecen de una insuficiencia respiratoria, la segunda causa de defunción en estos pacientes es la cardiovascular. Casi el 20% de estos pacientes presenta una cardiopatía isquémica previa que parece empeorar en las agudizaciones de la EPOC. Por este motivo, se debe optimizar el tratamiento en estos pacientes con el uso de bloqueadores beta adrenérgicos, estatinas (que por su efecto antiinflamatorio podrían disminuir el número de exacerbaciones e incluso la tasa de intubaciones) y antiarrítmicos. Si existen signos de insuficiencia cardíaca derecha, como edema maleolar o ingurgitación yugular, están indicados los diuréticos.

Se aconseja la administración por vía subcutánea de heparinas de bajo peso molecular en pacientes inmovilizados, policitémicos, deshidratados o con historia de enfermedad tromboembólica. El control del equilibrio hidroelectrolítico y el soporte nutricional, especialmente en casos de malnutrición, son también importantes durante la exacerbación.

Medidas terapéuticas no farmacológicas

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria debe ser con oxigenoterapia. La corrección de la hipoxemia mediante el aporte de oxígeno es uno de los objetivos prioritarios en el tratamiento de la exacerbación de la EPOC. El oxígeno suplementario reduce la vasoconstricción pulmonar, disminuye la sobrecarga del ventrículo derecho, alivia una posible isquemia miocárdica, aumenta el gasto cardíaco y aumenta la liberación de oxígeno a los órganos vitales. El objetivo es conseguir una cifra de presión arterial de oxígeno ≥ 60 mmHg o una saturación de oxígeno $\geq 90\%$, sin provocar una acidosis respiratoria. La fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) que se recomienda es la mínima necesaria, y es generalmente suficiente entre el 24 y el 31%. La oxigenoterapia a dosis altas ($FiO_2 > 40\%$) puede ocasionar retención de anhídrido carbónico y acidosis respiratoria por hipoventilación central y por empeoramiento de las relaciones de ventilación-perfusión. La respuesta individual del paciente es variable, por lo que se recomienda un control gasométrico a los 20-30 min de iniciar el tratamiento, y siempre que haya un cambio en la FiO_2 o signos de deterioro. Para un mejor control de la concentración de oxígeno

administrada, se recomienda utilizar sistemas de flujo elevado, como la mascarilla tipo Venturi. Una vez que el paciente mejore y la cifra de pH se normalice, la pulsioximetría permite disminuir la frecuencia de los controles gasométricos. En esta situación, la administración de oxígeno puede realizarse mediante gafas nasales, que resultarán más cómodas para el paciente¹⁴.

La ventilación mecánica está indicada cuando, a pesar del tratamiento farmacológico y de la oxigenoterapia, el paciente sigue presentando un pH $< 7,35$ (evidencia A). La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) disminuye significativamente la mortalidad, acorta la estancia hospitalaria y evita las complicaciones de la intubación endotraqueal, por lo que debe estar disponible las 24 h en los hospitales que atiendan a estos pacientes. Debe realizarse preferentemente en una unidad de cuidados intermedios o intensivos, pero algunos casos de acidosis respiratoria no grave (pH = 7,30-7,35) pueden manejarse en una planta de hospitalización, por personal médico y de enfermería con experiencia, y con monitorización del paciente. La combinación de presión de soporte (10-15 cmH₂O) y presión telespiratoria positiva (4-6 cmH₂O) ha demostrado ser la forma más efectiva de ventilación. Aunque la mayor parte de los casos pueden manejarse con VMNI (preferiblemente con mascarilla oronasal), en determinadas circunstancias debe utilizarse la ventilación invasiva.

Seguimiento

Finalmente, el alta hospitalaria se considerará cuando se haya producido una mejoría clínica que permita alcanzar una situación próxima a la basal, haya estabilidad clínica y gasométrica, y el paciente sea capaz de controlar su enfermedad en el domicilio, aunque persistan la hipoxemia o la hipercapnia.

Es importante el seguimiento posterior para evitar la recurrencia de las agudizaciones, por múltiples motivos: fracaso del tratamiento, retirada temprana de éste, reinfección bacteriana o, incluso, circunstancias propias del paciente. Un elevado número de pacientes con EPOC tienen agudizaciones frecuentes, sin que se haya podido determinar con claridad las circunstancias que los predisponen a éstas.

Al alta se aconsejan broncodilatadores de larga duración (bromuro de tiotropio) y combinaciones de corticoides inhalados más β_2 -adrenérgicos de larga duración. Los corticoides inhalados son útiles en los casos de EPOC grave y en esos pacientes con frecuentes exacerbaciones. El tratamiento con glucocorticoides sistémicos se reducirá progresivamente hasta retirarlo tras el alta. Siempre será recomendable una visita médica a las 2 semanas siguientes al alta, ya que en este período una cuarta parte de los pacientes puede presentar un empeoramiento, principalmente cuando hay hipercapnia, puesto que ésta es una situación con elevado riesgo de mortalidad en los meses inmediatos. Cuando el paciente requiera oxigenoterapia domiciliaria al darle el alta, la gasometría arterial deberá repetirse una vez que haya conseguido la situación de estabilidad para determinar si es candidata a oxigenoterapia crónica domiciliaria.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en la elaboración de este artículo.

Bibliografía

- Soler-Cataluña JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo sanitario. Arch Bronconeumol. 2001;37:375-81.
- Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1418-22.
- Doll H, Miravittles M. Quality of life in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: A review of the literature. Pharmacoeconomics. 2005;23:345-63.

4. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
5. Rodríguez-Roisín R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117; 5 Suppl 2:398S-401S.
6. Álvarez-Gutiérrez FJ, Miravittles M, Calle M, Gobartt E, López F, Martín A y grupo de estudio EIME. Impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes. Resultados del estudio multicéntrico EIME. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:64-72.
7. Miravittles M. Tratamiento farmacológico de las agudizaciones infecciosas en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43 Supl 4:18-26.
8. Rosell A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:891-7.
9. Soler-Cataluña JJ, Martínez García MA. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: tratamiento de las exacerbaciones. En: Álvarez-Sala JJ, Casan Clará P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V, editores. *Neumología clínica*. Madrid: Elsevier; 2010. p. 197-204.
10. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
11. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
12. Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena Caamaño M, et al. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:100-8.
13. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2618-25.
14. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:100-8.