

# Exacerbación de la EPOC (E-EPOC)

## -diagnóstico y tratamiento-

Dra. Alejandra Rey

Ex Profesora Adjunta de Neumología. Facultad de Medicina UDELAR.  
Directora del Departamento de EPOC de ALAT.  
Asociación Latinoamericana de Tórax.  
Montevideo, Uruguay.



**Resumen:** La exacerbación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es un evento agudo caracterizado por empeoramiento de la disnea, aumento de la tos y/o expectoración (volumen o purulencia).

Las exacerbaciones empeoran el curso natural de la enfermedad. La principal causa de exacerbación es la infección respiratoria.

Antes de iniciar el tratamiento, deben excluirse otros diagnósticos diferenciales.

**Abstract:** Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is an acute event characterized by worsening dyspnea, increased cough and/or expectoration (volume or purulence).

Exacerbations worsen the natural course of the disease. The main cause of exacerbation is respiratory infection.

Differential diagnoses should be excluded before starting treatment.

**Palabras clave:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerbación, infección, antibióticos.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, antibiotics.

### Definición e impacto

La exacerbación de EPOC (E-EPOC) es un evento agudo en la evolución de la enfermedad caracterizado por **el empeoramiento de la disnea, aumento de la tos y/o expectoración más allá de la variabilidad diaria (volumen y/o purulencia) y suficiente para requerir modificación del tratamiento regular**<sup>(1-3)</sup>.

Las E-EPOC son de gran importancia por sus efectos negativos a largo plazo en el curso de la enfermedad a través:

- del deterioro en la función pulmonar,
- la alteración de la calidad de vida,
- el empeoramiento de los síntomas,
- el incremento en la mortalidad temprana y tardía
- y los costos sanitarios<sup>(1-10)</sup>.

La mortalidad intrahospitalaria durante la E-EPOC oscila entre 3.6 y 11% y aumenta a cifras entre 23 y 43% durante el año siguiente a la hospitalización. Si el paciente requiere cuidados intensivos la mortalidad intrahospitalaria es aún mayor, alcanzando el 24%, y al año el 42%<sup>(11,12)</sup>.

Los factores asociados con mal pronóstico en las E-EPOC son:

- hipoxemia,
- hipercapnia,

- hipoalbuminemia (<2.5 gr/dl), IMC bajo (<20 kg/m<sup>2</sup>),
- historia de exacerbaciones previas,
- uso prolongado de corticosteroides orales
- y la presencia de hipertensión pulmonar<sup>(13-16)</sup>.

### Diagnóstico

Actualmente, el diagnóstico de la E-EPOC se basa exclusivamente en la presentación clínica (*síntomas respiratorios*).

No existe un biomarcador o conjunto de ellos que permita confirmar o descartar el diagnóstico de E-EPOC, por lo que es un diagnóstico de exclusión.

### Prevención de la E-EPOC

La prevención de la E-EPOC es considerada un objetivo clínico muy importante.

La **cesación tabáquica** reduce el riesgo de exacerbaciones en 20-30%. Los programas de autocuidado son también beneficiosos reduciendo el riesgo de hospitalización.

Los **broncodilatadores de acción prolongada y la terapia combinada (LABA/LAMA y LABA/CI)** han demostrado efectividad para reducir el número de exacerbaciones y hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad<sup>(16, 18-21)</sup>.

### Etiología de las E-EPOC

INFECCIOSAS (80%)	Agentes
Bacterias (40-50%)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catharralis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Virus (30-40%)	<i>Rinovirus</i> <i>Parainfluenza</i> <i>Influenza</i> <i>Virus Sincicial respiratorio</i>
Mixtas (10-20%)	Más de un patógeno bacteriano o viral
NO INFECCIOSAS (20%)	Contaminación ambiental Exposición a bajas temperaturas Causa desconocida

Tabla 1

Se recomienda asimismo la **vacunación antigripal y la vacunación antineumocócica** en pacientes con EPOC menores de 65 años y/o con obstrucción grave (VEF1 <40%).

En cuanto al **uso de antibióticos profilácticos** para evitar las exacerbaciones, se han estudiado diferentes estrategias, pero no hay suficiente evidencia en la actualidad para recomendar la utilización de antibióticos de forma profiláctica en la mayoría de los pacientes para la prevención de las reagudizaciones. **Se debe evaluar el riesgo beneficio en cada paciente en forma individual**<sup>(22-25)</sup>.

### Etiología

Las E-EPOC pueden ser precipitadas por diferentes factores etiológicos. La principal causa son las infecciones respiratorias, virales o bacterianas (Ver Tabla 1)<sup>(26)</sup>.

Factores ambientales como la exposición a las bajas temperaturas, dióxido de azufre, ozono y otras partículas, son también factores precipitantes<sup>(27)</sup>. En algunos casos no es posible identificar la causa.

### Diagnóstico diferencial

El paciente con clínica sugestiva de E-EPOC puede presentar otras afecciones concomitantes que pueden confundirse con la exacerbación y/o agravarla. Es necesario realizar un buen diagnóstico diferencial y tratar de forma adecuada estas condiciones.

Los problemas más frecuentes a considerar en el diagnóstico diferencial de la E-EPOC son:

- **Enfermedades pulmonares:** neumonía, derrame pleural, neumotórax, tromboembolismo pulmonar,

obstrucción de la vía aérea alta, aspiración recurrente de contenido gástrico.

- **Enfermedades no pulmonares:** arritmias cardíacas, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, trastornos de ansiedad o pánico.
- **Fármacos** tales como  $\beta$  bloqueantes no selectivos o sedantes.

Si no hay contraindicaciones, se recomienda realizar **tromboprofilaxis** en todo paciente hospitalizado, seguir las medidas para prevenir infección nosocomial y continuar con el tratamiento de las comorbilidades.

### Clasificación de gravedad de la E-EPOC

Se recomienda estratificar la gravedad según el nivel de atención requerida para su tratamiento y la utilización de recursos terapéuticos: ambulatorio, hospitalizado en sala general o en unidad de cuidados intensivos (UCI).

Las variables a evaluar para decidir **dónde tratar** al paciente con E-EPOC se detallan en la tabla. No todas estas variables deben estar presentes y la decisión debe ser individualizada.

La ausencia de estos criterios define que el tratamiento se realice en forma **ambulatoria**.

### Tratamiento de la exacerbación de la EPOC

Los objetivos del tratamiento de las E-EPOC son **minimizar el impacto de la agudización actual y prevenir el desarrollo de exacerbaciones posteriores**.

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la E-EPOC son **broncodilatadores, corticosteroides sistémicos y antibióticos**.

#### Antibióticos

La evidencia indica que está justificado el uso de antibiótico en las E-EPOC que requieran ingreso hospitalario, en particular en aquellos pacientes que ingresan a la UCI.

En E-EPOC leves-moderadas se recomienda considerar el uso de antibióticos en **pacientes con expectoración purulenta y/o nivel de PCR elevado**.

#### Corticoides

Los ensayos clínicos han demostrado que la adición de corticosteroides orales o intravenosos a los antibióticos disminuye significativamente las tasas de fracaso del tratamiento y previene la recaída en pacientes ambulatorios con una exacerbación.

Los resultados de tres revisiones sistemáticas y dos ensayos clínicos aleatorizados apoyan el uso de **prednisona por vía oral**, como primera elección (30 a 60 mg/día) durante 5 a 14 días o metilprednisona a dosis equivalentes<sup>(23-26)</sup>.

**Antibióticos recomendados en el tratamiento de la E-Epoc****Sin factores de riesgo**

- Edad < 65 años
- VEF<sub>1</sub> > 50%
- < 2 exacerbaciones en el año previo
- Sin cardiopatía



- Amoxicilina-Clavulánico 875-125 mg dos veces/día (7-10 días)
  - Ampicilina-Sulbactam 750 mg dos veces/día (7-10 días)
  - Azitromicina 500 mg/día (5-6 días)
  - Claritromicina 500 mg dos veces/día (7-10 días)
  - Cefuroxima 500 mg dos veces/día (7-10 días)
- Uso de antibióticos en los 3 meses previos: rotar antibióticos.**

**≥ 1 factor de riesgo**

- Edad ≥ 65 años
- VEF<sub>1</sub> ≤ 50%
- ≥ 2 exacerbaciones en el año previo
- Con cardiopatía



- Moxifloxacina 400 mg/día (5 días)
  - Levofloxacina 500 mg/día (5-10 días)
  - Amoxicilina-Clavulánico 875-125 mg dos veces/día (7-10 días)
- Si se sospecha Pseudomona: Ciprofloxacina 750 mg dos veces/día (10-14 días)**

Guía de Práctica Clínica de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). ALAT 2014 (con autorización).

Las evidencias indican igual efecto sobre los desenlaces clínicos al comparar esquemas de tratamiento de 5 días vs. 14 días con prednisona oral a dosis de 40 mg/día. Hay evidencias que demuestran que los esquemas de tratamiento de corta duración (5-7 días) son igualmente efectivos que los de larga duración (10-14 días). Sin embargo, **con los esquemas de corta duración se ha descrito una menor frecuencia de efectos adversos como hiperglucemia e infecciones respiratorias.**

En relación a la vía de administración, en términos de eficacia no hay diferencias entre la vía intravenosa u oral, sin embargo la vía parenteral se asoció con mayor costo y complicaciones locales<sup>(25,27)</sup>. En términos de seguridad, el evento adverso más frecuente es la hiperglucemia transitoria.

**Exacerbación de la EPOC de tratamiento ambulatorio**

Condiciones generales de los pacientes para el tratamiento ambulatorio:

- La intensidad de los síntomas no pone en peligro la vida del paciente.
- No tiene enfermedad concomitante o la misma está bien controlada.
- No ha tenido hospitalizaciones por E-EPOC en los seis meses anteriores.
- Tiene apoyo domiciliario adecuado.
- Tolera bien la vía oral.

**Recomendaciones sobre el tratamiento ambulatorio de la E-EPOC**

- El reconocimiento de los síntomas de exacerbación y su tratamiento temprano se asocian con un período

de recuperación más corto, mejoría en la calidad de vida, reducción del riesgo de hospitalización, disminución del fracaso terapéutico y las recurrencias<sup>(28)</sup>.

- Se recomienda realizar un interrogatorio exhaustivo y examen físico para descartar los diagnósticos diferenciales.
- No se recomienda realizar pruebas de función pulmonar durante la E-EPOC.
- No se recomienda hacer estudio bacteriológico rutinariamente.
- Se recomienda continuar el tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada y aumentar la frecuencia de la terapia con broncodilatadores de acción corta (*salbutamol, ipratropio o combinación de ambos*) vía aerosol presurizado, idealmente, o nebulizados. No existe evidencia que este último sistema sea mejor.
- Se recomienda considerar el uso de **antibióticos** en pacientes con expectoración purulenta y/o nivel de PCR elevado (Ver Figura 1).
- Considerar el uso de **corticosteroides sistémicos** (*prednisona vía oral 30-40 mg/día por 5-14 días o su equivalente*) de acuerdo al caso (*E-EPOC moderadas*).

**Tiempo de recuperación y seguimiento**

Existe una gran variabilidad en la historia natural, la frecuencia y el período de recuperación de las exacerbaciones entre los pacientes.

El tiempo de recuperación de los síntomas y la función pulmonar después de una E-EPOC también es variable y **puede ser superior a un mes** en algunos casos<sup>(28,29)</sup>.

Durante la E-EPOC es importante instruir al paciente para que consulte nuevamente si no presenta mejoría

**Criterios de hospitalización en la E-EPOC**

- Paciente sin capacidad de autocuidado
- Disnea intensa mMRC4
- \* **Disnea grave que no mejora con el tratamiento óptimo**
- Fracaso en el tratamiento ambulatorio
- Comorbilidades importantes (diabetes o cardiovasculares)
- Antecedentes de tres o más exacerbaciones/hospitalizaciones en el último año
- Taquipnea (FR>30)
- \* **Estado de conciencia alterado**
- Uso de músculos accesorios
- \* **Respiración paradójica**
- \* **Inestabilidad hemodinámica**
- Aumento de edema periférico
- Hipoxemia severa (SpO<sub>2</sub><90%)
- \* **Hipercapnia con acidosis respiratoria**

\* Ante la presencia de estas variables se debe considerar el ingreso a terapia intensiva.

Tabla 2

en las primeras 72 horas. Se recomienda una **consulta de control dentro de los siguientes 15 días** para detectar o prevenir recurrencia de las exacerbaciones.

**Exacerbación de la EPOC de tratamiento intrahospitalario**

Evaluación del paciente con E-EPOC y criterios de hospitalización:

- **Historia clínica:** descartar los diagnósticos diferenciales y determinar si se interna en sala general o en terapia intensiva.

**Factores de riesgo para infección por Pseudomona aeruginosa**

- Deterioro de la función pulmonar (VEF<sub>1</sub><30% de lo esperado)
- Bronquiectasias
- Aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* en agudización previa
- Colonización bronquial por *Pseudomona aeruginosa*
- Tratamiento antibiótico en los tres meses previos o > de 4 cursos al año
- Hospitalización reciente
- Uso de corticoides orales (*prednisona >10 mg/día en las últimas dos semanas*).

Tabla 3

- **Gasometría arterial:** está indicada si la SpO<sub>2</sub> <90% en aire ambiente, si hay antecedentes o sospecha clínica de hipercapnia o criterios de ingreso a UCI (Ver Tabla 2); es útil en el diagnóstico y evaluación de la insuficiencia respiratoria y para determinar la necesidad de soporte ventilatorio.
- **Radiología de tórax:** necesaria para el diagnóstico diferencial con otras condiciones como neumotórax, neumonía, edema de pulmón y derrame pleural.
- **Electrocardiograma:** importante para la evaluación de arritmias, trastornos de conducción y cardiopatía isquémica aguda.
- **Cultivo de esputo:** está indicado en pacientes con exacerbación muy grave o pacientes con riesgo de infección por *Pseudomona* (Ver Tabla 3) o bacterias nosocomiales.
- **Evaluación de enfermedades concomitantes:** Es importante evaluar el estado de control de las comorbilidades asociadas, en especial las cardiovasculares y diabetes mellitus.

En cuadros alérgicos severos, agudos o crónicos

Spesar

# Lordex

Loratadina 10 mg; Dexametasona 2 mg

**Acción inmediata y sostenida con mayor potencia antialérgica y antiinflamatoria**

## Recomendaciones del tratamiento hospitalario de la E-EPOC

Se recomienda suspender el tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada e iniciar tratamiento con **broncodilatadores de acción corta** (*salbutamol, ipratropio o combinación*) en aerosol o nebulización.

Los broncodilatadores de acción prolongada se podrán reiniciar una vez que se consiga la estabilidad clínica que permita el uso apropiado de los dispositivos inhaladores.

Se iniciará tratamiento con **antibióticos por vía endovenosa**, considerando los patrones de resistencia locales. En los casos de exacerbaciones muy graves se recomienda considerar el uso de antibióticos I/V beta-lactámicos activos frente a *P. aeruginosa*:

- cefepima 2 g c/8 horas,
- ceftazidima 2 g c/8 horas,
- piperacilina-tazobactam 4.5 g c/6 horas,
- imipenem 0.5-1 g c/6-8 horas o
- meropenem 0.5-1 g c/6-8 horas).

Los beta-lactámicos se indicarán solos o preferiblemente **asociados con un aminoglucósido** como *tobramicina o amikacina*, durante los primeros 3 a 5 días.

La *levofloxacina* (750 mg I/V c/24 horas) o *ciprofloxacina* (400 mg IV c/8 horas) pueden sustituir al aminoglucósido, en caso de existir contraindicaciones para el empleo de estos y cuando la cepa sea sensible<sup>(30)</sup>.

El uso de **corticosteroide endovenoso u oral** en exacerbaciones graves sigue la misma pauta del tratamiento ambulatorio, pero usualmente se recomienda adminis-

trar las primeras dosis por vía endovenosa (*metilprednisolona 10 a 20 mg c/8 horas o hidrocortisona 25 a 50 mg c/6 horas*) seguida de la vía oral (*prednisona 40 mg/día*). En caso de intolerancia al uso de medicamentos por vía oral, se recomienda continuar la vía endovenosa y hacer el cambio a prednisona oral lo antes posible completando 5 a 10 días de tratamiento<sup>(22-25)</sup>.

Se debe iniciar **oxigenoterapia** cuando el paciente presenta SpO<sub>2</sub><90% o PaO<sub>2</sub><60 mmHg.

Se iniciará **Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI)** en pacientes con falla respiratoria hipercápnica que no responden a terapia convencional (*pH* > 7.25 y < 7.35).

El uso de metilxantinas (*teofilina o aminofilina*) en las E-EPOC no mejora los síntomas, la función pulmonar ni la evolución hospitalaria<sup>(31)</sup>. Los pacientes tratados con metilxantinas reportan en forma significativa náuseas y vómitos, así como mayor tendencia a temblor, palpitaciones y arritmias. No se recomienda el uso de estos medicamentos durante las E-EPOC.

### • Oxigenoterapia

La administración de oxígeno está dirigida a corregir la hipoxemia evitando complicaciones como insuficiencia respiratoria hipercápnica, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad.

No hay suficiente evidencia para apoyar diferentes modalidades de administrar el oxígeno en el ámbito prehospitalario de la E-EPOC<sup>(32-33)</sup>. Sin embargo, el uso de oxígeno titulado en la ambulancia para mantener una SpO<sub>2</sub> entre 88-92% se asocia con disminución en la mortalidad y menor incidencia de acidosis hipercáp-

nica, sin efecto en los requerimientos de ventilación mecánica ni estancia hospitalaria.

Se recomienda seguir las siguientes pautas de tratamiento con oxígeno, tanto en el ámbito pre como intrahospitalario:

- Titular oxígeno vía cánula nasal (*iniciar con 2 litros por minuto*) o máscara de Venturi (*FiO<sub>2</sub> de 0.24-0.28*) para mantener una SpO<sub>2</sub> >88% o PaO<sub>2</sub> >60 mmHg sin provocar acidosis respiratoria (*pH* < 7.30), evaluada con gasometría a los 30 minutos de iniciada la terapia.
- Usar *aire comprimido y no oxígeno al realizar las nebulizaciones* para evitar la elevación de la PaCO<sub>2</sub> y acidosis respiratoria en pacientes con hipercapnia previa.
- En aquellos pacientes que persisten con hipoxemia, se debe considerar la administración de FiO<sub>2</sub> más altas si no provocan acidosis respiratoria y/o iniciar soporte ventilatorio.

### • Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI)

Está indicada en aquellos pacientes con falla respiratoria hipercápnica *que no responden a terapia convencional*. En estos pacientes se recomienda el uso de VMNI como medida de primera línea.

Es importante evaluar los cambios de la frecuencia respiratoria, PCO<sub>2</sub>, pH y Glasgow a la hora y 2 horas después de iniciar la VMNI. **Si el paciente no mejora, proceder a intubar y conectar a ventilación mecánica invasiva.**

La VMNI es un método para proveer asistencia respiratoria sin necesidad de intubación endotraqueal. Se

recomienda como primera elección en las E-EPOC con insuficiencia respiratoria hipercápnica y se utiliza en centros donde existe esta modalidad ventilatoria con un equipo profesional experimentado.

Su uso es más costo efectivo que el tratamiento estándar y en lugares donde existe un equipo profesional experimentado se puede llevar a cabo fuera de terapia intensiva.

### • Ventilación Mecánica Invasiva

Los pacientes con exacerbaciones **graves o que no responden a la VMNI deben ser intubados e iniciar ventilación mecánica invasiva.**

La decisión de proceder a la intubación y ventilación mecánica debe ser compartida entre el médico, el paciente y sus familiares, teniendo en cuenta los deseos del paciente de ser intubado.

### • Criterios de alta hospitalaria

El alta hospitalaria se considerará cuando se ha producido la estabilidad clínica y gasométrica que le permita al paciente controlar su enfermedad en el domicilio, aunque persista hipoxemia leve y/o hipercapnia sin alteración del pH<sup>(34-35)</sup>.

Siempre será recomendable una visita médica a las dos semanas siguientes al alta, ya que en este período una cuarta parte de los pacientes puede presentar un empeoramiento con mayor riesgo de readmisiones<sup>(36-38)</sup>.

Recibido: 02/09/2016

Aprobado: 28/10/2016

## Bibliografía

- Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl.* 2003 Jun; 41:465-53s.
- Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007 Jun; 29(6):1224-38.
- Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000; 117:3985-4015.
- Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik a, Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57:847-52.
- Halpin DMG, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012 Jan; 7: 653-61.
- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* 2004 May; 59(5):387-95.
- Seemungal TA, 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 May; 157(5 Pt 1):1418-22.
- Spencer S, Calverley PMA, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J.* 2004 May; 23(5):698-702.
- Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prütz C, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2002 Sep; 96(9):700-8.
- O'Reilly JF, Williams AE, Rice L. Health status impairment and costs associated with COPD exacerbation managed in hospital. *Int J Clin Pract.* 2007 Jul; 61(7):1112-20.
- Ai-Ping C, Lee K-H, Lim T-K. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest.* 2005 Aug; 128(2):518-24.
- Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 1995 Dec 20; 274(23):1852-7.
- Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2003 Aug; 124(2):459-67.
- McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest.* 2007 Dec; 132(6):1748-55.
- Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of Acute Exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 2015; 147(4):894-942.
- Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol/Glycopyrronium Versus Salmeterol/Fluticasone for COPD Exacerbations. *New England Journal of Medicine.* 2016
- Yao G-Y, Ma Y-L, Zhang M-Q, Gao Z-C. Macrolide therapy decreases chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *Respiration.* 2013 Jan; 86(3):254-60.
- Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med.* Elsevier Ltd; 2013 Sep; 107(9):1385-92.
- Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011 Aug 25; 365(8):689-98.
- Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha J, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2010 Jan; 11:10.

## Bibliografía

- Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008 Nov 27; 359(22):2355-65.
- Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, Schiavi E, Rey MA, Jardim J, et al. ALAT-2014 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Clinical Practice Guidelines: Questions and Answers. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51:403-416
- Singh JM, Palda V a, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2013; 162(22):2527-36.
- Walters J, Wang W, Morley C, Soltani A. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review). 2012;(3).
- De Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens Ha M, van den Berg JWK. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest.* 2007 Dec; 132(6):1741-7.
- Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Jun 5; 309(21):2223-31.
- Walters J, Gibson PG, Hannay M, Walters E. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review). 2009;(1).
- Wilkinson TMA, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TAR, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Jun 15; 169(12):1298-303.
- Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2005 Sep; 26(3):420-8.
- Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena Caamaño M, et al. [Antimicrobial treatment of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: 2007 consensus statement]. *Arch Bronconeumol.* 2008 Mar; 44(2):100-8.
- Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2003 Jan;(2):CD002168.
- Austin M, Wood-Baker R. Oxygen therapy in the pre-hospital setting for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2006 Jan;(3):CD005534.
- Austin MA, Wills KE, Blizard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010 Jan; 341:c5462.
- Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, Bushell D, Parker S, et al. Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2000 Nov; 55(11):907-12.
- Postma DS. When can an exacerbation of COPD be treated at home? *Lancet.* 1998 Jun 20; 351(9119):1827-8.
- Sala E, Alegre L, Carrera M, Ibars M, Orriols FJ, Blanco ML, et al. Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalized because of an exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2001 Jun; 17(6):1138-42.
- Hernández C, Casas A, Escarabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J.* 2003 Jan; 21(1):58-67.
- Sin DD, Bell NR, Svenson LW, Man SFP. The impact of follow-up physician visits on emergency readmissions for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Am J Med.* 2002 Mar 1; 112(2):120-5.