

¿Algo nuevo en las exacerbaciones de la EPOC?

JOSÉ LUIS VIEJO BAÑUELOS

Doctor en Medicina. Especialista en Neumología.
Burgos.

jlviejo4@gmail.com

RESUMEN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) tiene en las agudizaciones o exacerbaciones una de sus características peculiares. Las exacerbaciones son episodios importantes en la historia de la EPOC, caracterizan por ello a la enfermedad y tienen un protagonismo en el tratamiento porque afectan negativamente al estado de salud del paciente, a su hospitalización, o reingreso, y en definitiva a la progresión de la enfermedad. Su control y prevención es un componente clave de la estrategia de manejo de la EPOC. En el presente año se han publicado guías de ámbito nacional e internacional que abordan el tratamiento de las agudizaciones y revisan las pruebas sobre los conocimientos a aplicar en estas situaciones, a veces tan comprometidas para los pacientes. Hemos asistido a cambios en la definición de la EPOC y de la exacerbación, en busca de marcadores que justifiquen los tratamientos que aplicamos para una mayor eficacia de la actuación médica.

Palabras clave: EPOC, GOLD, Exacerbaciones de la EPOC.

Introducción

La Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) define a esta en su resumen ejecutivo de GOLD de 2017¹, como una enfermedad frecuente, prevenible y tratable caracterizada por la presencia de síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo a causa de alteraciones de las vías aéreas o de los alvéolos,

usualmente producidas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos. Esta nueva definición resalta la importancia de los síntomas y propone además que los ya conocidos grupos "ABCD" para clasificar a los pacientes consideren principalmente los síntomas respiratorios y la historia de exacerbaciones, aduciendo que el FEV₁ es un descriptor imperfecto de la actividad de la enfermedad en pacientes individuales. Este planteamiento pretende evitar el desequilibrio entre FEV₁ y las exacerbaciones como

GOLD 2016	GOLD 2017
Enfermedad tratable y prevenible caracterizada por una obstrucción persistente del flujo aéreo que generalmente es progresiva y que se asocia a un aumento de la respuesta inflamatoria a gases o partículas tóxicas en las vías aéreas y pulmones.	Enfermedad tratable y prevenible que se caracteriza por la presencia de síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo debida a alteraciones alveolares y/o de las vías aéreas, generalmente causadas por exposición significativa a gases o partículas nocivas.

Tabla I: Cambios en la definición de la EPOC en las guías GOLD. Tomado de referencia 1.

ocurría previamente en la toma de decisiones terapéuticas individualizadas², al tiempo que subraya la importancia de los síntomas y los riesgos de exacerbación de los pacientes para orientar el tratamiento de la EPOC. TABLA I.

Las exacerbaciones son episodios importantes en la historia de la EPOC, caracterizan por ello a la enfermedad y tienen un protagonismo en el tratamiento porque afectan negativamente al estado de salud del paciente, a su hospitalización, o reingreso, y en definitiva a la progresión de la enfermedad³. Además son responsables de la proporción de los costos de atención médica atribuible a esta condición prevalente⁴. Por consiguiente, las exacerbaciones son resultados muy valorados en ensayos clínicos, y su prevención es un componente clave de la estrategia de manejo de la EPOC.

Definición de Exacerbación

La definición precisa de una exacerbación ha sido un tema controvertido. Inicialmente se partió del consenso de Aspen realizado en 1999 por un grupo de expertos, que definía la exacerbación en un paciente con EPOC como un empeoramiento mantenido de la condición del paciente a partir de su estado estable y más allá de las variaciones cotidianas habituales, que es agudo en su inicio y requiere un cambio en la medicación regular⁵. Desde entonces la exacerbación se ha definido usando solo los síntomas respiratorios, o añadiendo que se trata de un evento que requiere una prescripción médica hecha ambulatoriamente o a través de un ingreso hospitalario en caso de exacerbación aguda⁶.

Actualmente se define la exacerbación de la EPOC como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que

requiere tratamiento adicional, y que puede desencadenarse por diversos factores, aunque la causa más frecuente es la infección de las vías aéreas¹. Se trata de un fenómeno complejo, habitualmente acompañado de aumento de la inflamación en la vía aérea, aumento de la expectoración y atrapamiento aéreo y que se traduce en incremento de la disnea, aumento de la purulencia y volumen del esputo, e incremento de la tos y los sibilantes⁷. En la actualidad no se dispone de ningún biomarcador que permita el diagnóstico preciso de exacerbación; el diagnóstico es fundamentalmente clínico y se basa en el cambio agudo de los síntomas respiratorios. Los marcadores inflamatorios de las vías respiratorias aumentan en las exacerbaciones, pero estos aumentos no pueden utilizarse como marcadores de gravedad, ya que no existe relación entre los niveles de exacerbación inducida por citoquinas IL-6 e IL-8 del esputo inducido y cambios fisiológicos o tiempos de recuperación en la exacerbación⁸. Los marcadores sistemáticos de inflamación como la proteína C reactiva, fibrinógeno en plasma, e interleukina 6 (IL-6) también se incrementan con la exacerbación aguda, aunque ya están elevados en presencia de infección viral o bacteriana, no habiéndose encontrado una relación directa entre estos cambios y el tiempo y gravedad de la exacerbación⁹.

Las exacerbaciones de la EPOC se clasifican a tenor de la guía GOLD¹ como:

- Leves. Tratadas únicamente con broncodilatadores de acción corta (BDAC).
- Moderadas. Tratadas con BDAC más antibióticos o corticosteroides orales.
- Graves. El paciente requiere hospitalización o visita al servicio de urgencias. Pueden también asociarse a insuficiencia respiratoria aguda.

Los pacientes con EPOC predispuestos a exacerbaciones frecuentes (fenotipo exacerbador) definidas como ≥ 2 exacerbaciones al año, tienen un peor nivel de salud y una mayor morbilidad que los pacientes con menos exacerbaciones¹⁰. Además las exacerbaciones aumentan la predisposición a nuevos episodios, siendo el mejor predictor de una exacerbación la presencia de exacerbaciones previas en el año anterior; pudiéndose probar en una gran cohorte observacional que existe un fenotipo de exacerbación frecuente de EPOC que es independiente de la gravedad de la enfermedad. En un amplio estudio de casos, el 22% de los pacientes con enfermedad en estadio 2 (GOLD), el 33% en estadio 3, y 47% en estadio 4 tenían exacerbaciones frecuentes (dos o más en el primer año de seguimiento). El mejor predictor de las exacerbaciones, fue una historia previa de exacerbaciones¹¹. Aunque las exacerbaciones se vuelven más frecuentes y más graves a medida que la EPOC progresa, la velocidad a la que esto ocurre parece reflejar un fenotipo de susceptibilidad independiente, que es relativamente estable en el tiempo y puede ser identificado sobre la base del recuerdo del paciente de exacerbaciones previas. Esto tiene implicaciones para la orientación de las estrategias de prevención de la exacerbación.

El desencadenante más común de una exacerbación es la infección de la vía aérea producida por virus; la infección bacteriana y los factores ambientales también pueden iniciar o potenciar estos episodios¹². Algunos datos avalan que durante una agudización los eosinófilos están aumentados en las vías aéreas, los pulmones y la sangre en un porcentaje significativo de pacientes con EPOC. Las exacerbaciones asociadas con aumento del esputo o de los eosinófilos

en sangre pueden ser más sensibles a los corticosteroides sistémicos¹³. Existen factores de riesgo que facilitan la instauración de una exacerbación¹⁴. Los principales quedan reflejados en la TABLA II.

Otra circunstancia a valorar es la estacionalidad. Más de la mitad de las exacerbaciones ocurren en los meses de invierno. Un interesante estudio español¹⁵ que monitorizó a 441 pacientes cada 6 meses a lo largo de 2 años y registró 1.015 exacerbaciones, demostró que hubo significativamente más exacerbaciones en invierno que en verano. Se han buscado las causas de esta distribución que podría estar facilitada por la presencia de virus respiratorios en el ambiente frío, el hacinamiento de personas por el clima, y una posible respuesta inmunológica disminuida.

Novedades en el manejo del tratamiento

El objetivo del tratamiento de las exacerbaciones es reducir al mínimo el efecto negativo de la exacerbación inmediata y prevenir la aparición de episodios posteriores. En función de la gravedad de la EPOC y de la intensidad de la exacerbación el tratamiento se hará en régimen ambulatorio o en el ámbito hospitalario. Más del 80% de las exacerbaciones se tratan en régimen ambulatorio con broncodilatadores, corticosteroides y antibióticos¹¹.

Existen factores que se asocian a una evolución desfavorable de la exacerbación y entre ellos debe valorarse la edad

Factores de riesgo para exacerbación de la EPOC

- Edad avanzada.
- Gravedad de la EPOC: disnea, bajo FEV₁, baja PaO₂.
- Historia de exacerbaciones previas.
- Hipersecreción mucosa bronquial crónica.
- Inflamación: mayor en vía aérea y sistémica.
- Carga bacteriana en fase estable.
- Comorbilidad: cardiovascular, ansiedad-depresión, miopatía, enfermedad por reflujo.

Tabla II: Principales factores de riesgo para una exacerbación de EPOC. Tomado de referencia 14.

Puntos clave en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC

1. La exacerbación es un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que requiere tratamiento adicional. Puede desencadenarse por varios factores pero la causa más frecuente es la infección de la vía aérea.
2. Se recomiendan agonistas beta2 inhalados de acción corta, con o sin anticolinérgicos de acción corta, y se debe iniciar tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada lo antes posible.
3. Los corticosteroides sistémicos mejoran la función pulmonar y acortan el tiempo de recuperación y la hospitalización. La duración del tratamiento no debe superar los 5-7 días.
4. Los antibióticos, cuando están indicados, acortan la recuperación y reducen el tiempo de recidiva y disminuyen la hospitalización. El tratamiento debe durar 5-7 días.
5. No se recomiendan las metilxantinas por sus efectos secundarios.
6. La ventilación mecánica no invasiva debe utilizarse si hay insuficiencia respiratoria aguda.
7. Tras una exacerbación deben adoptarse medidas adecuadas para prevenir sucesivas exacerbaciones.

Tabla III: Puntos clave en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC. Modificado de referencia 1.

avanzada, un bajo índice de masa corporal, la presencia de enfermedades concomitantes, las hospitalizaciones previas por exacerbación de EPOC, la gravedad de la propia exacerbación, y las necesidades de oxigenoterapia¹⁶. Igualmente el pronóstico a largo plazo después de una hospitalización por exacerbación de EPOC es adverso, llegando a una tasa de mortalidad a los 5 años del 50%¹⁷.

Recientemente se han publicado la nueva actualización de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD¹ y, simultáneamente, la Guía establecida por las Sociedades European Respiratory Society (ERS) y American Thoracic Society (ATS) sobre el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC¹⁸. Ambos textos dan una serie de nuevas normas o visión actualizada de cómo interpretar las exacerbaciones de la EPOC e incluso valoran las posibles actuaciones en estos procesos de la enfermedad.

La Estrategia GOLD en su resumen ejecutivo 2017 introduce algunos cambios significativos. Se establece, como ya hemos comentado, una diferente valoración de la exploración funcional y los síntomas para evaluar la EPOC. Se proponen estrategias de intensificación de los tratamientos para cada uno de los grupos A, B, C, y D. Se introduce el

concepto de reducción escalonada de la terapia en la evaluación del tratamiento. Se detalla más extensamente el tratamiento no farmacológico y se revisa la importancia de las diferentes comorbilidades en lo que respecta al tratamiento de la EPOC. Con respecto a las exacerbaciones el citado texto dedica un espacio a los puntos clave a tener presentes en el manejo de las mismas. (TABLA III) Desde el punto de vista farmacológico se recomiendan agonistas beta2 inhalados de acción corta, con o sin anticolinérgicos de acción corta, como broncodilatadores iniciales, que deben ser seguidos de un tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada lo antes posible. Son necesarios los corticosteroides sistémicos durante 5 a 7 días y los antibióticos que, cuando están indicados y usados durante 5 a 7 días, acortan los episodios de exacerbación. En esta guía no se recomiendan las metilxantinas por sus efectos secundarios.

Más específicamente la guía de la ERS/ATS sobre tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC plantea 6 preguntas clave a las que intenta responder basándose en la extensa bibliografía consultada pero consiguiendo una baja evidencia. Por ello en todas las respuestas se concluye con la necesidad de más estudios para confirmar las aseveraciones que se hacen. Estas preguntas son:

1. ¿Deben usarse corticosteroides orales para tratar ambulatoriamente a pacientes con una exacerbación de EPOC?

Los corticosteroides orales deben usarse pues mejoran la función pulmonar y disminuyen las hospitalizaciones en las exacerbaciones¹⁹. Pueden provocar efectos adversos como convulsiones, insomnio, incremento de peso, ansiedad, depresión e hiperglucemia, pero los beneficios de su uso superan los posibles efectos adversos. Un curso de tratamiento durante 9 a 14 días muestra claros beneficios. Los pacientes con eosinófilos en sangre > 2% responden mejor, de forma más rápida y tienen menor tasa de fracasos¹³. No existen estudios respecto al tiempo hasta una próxima exacerbación ni sobre hospitalización, mortalidad y eventos adversos graves.

2. ¿Se debe administrar antibióticos a pacientes ambulatorios con exacerbación?

El tratamiento antibiótico reduce el riesgo de fallo terapéutico e incrementa el tiempo libre hasta una nueva exacerbación. Existe sin embargo una tendencia a efectos adversos con su uso, la mayoría leves y principalmente efectos gastrointestinales, sobre todo diarrea. No hay estudios sobre la tasa de hospitalizaciones, y la mortalidad y cómo pueden influirse por el uso de antibióticos. Es claro que no todas las exacerbaciones requieren tratamiento antibiótico y que utilizando marcadores de infección bacteriana puede discriminarse el uso de antibióticos con mayor precisión²⁰.

3. ¿Deben usarse corticosteroides orales o intravenosos en pacientes hospitalizados por una exacerbación de EPOC?

Examinando todas las informaciones sobre este asunto se concluye que no hay diferencia entre ambas terapias respecto al posible fracaso del tratamiento. Solamente un estudio informó de la mayor frecuencia de efectos adversos con el tratamiento intravenoso²¹. Aunque el 90% de los médicos usa la vía i.v. ámbos tratamientos tienen las mismas tasas de fracasos, reingresos y duración de la estancia hospitalaria, por lo que no hay pruebas suficientes para apoyar una u otra terapia ya que no existe tampoco información sobre el tiempo libre hasta una nueva exacerbación.

4. ¿Debe usarse la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en pacientes hospitalizados con una exacerbación de EPOC con fallo respiratorio agudo o crónico agudizado?

Una vez excluidos los pacientes con deformidad oral, pérdida de conciencia, no cooperadores o con alto riesgo de aspiración, los pacientes tratados con VMNI tuvieron menor mortalidad, menor necesidad de intubación, menor estancia hospitalaria y en UVI y menores complicaciones del tratamiento²². Sin embargo en los estudios revisados no se pudo establecer la tasa de neumonía secundaria al tratamiento debido al pequeño número de pacientes incluidos. Debe optimizarse su uso y plantear estudios sobre cómo y cuándo usar la VMNI y determinar mejor qué efectos deben esperarse.

5. ¿Debe implantarse un programa de hospitalización en domicilio para pacientes con exacerbaciones de EPOC?

Los programas de tratamiento domiciliario de los pacientes con exacerbaciones reducen los ingresos hospitalarios y son seguros y eficaces ya que aumentan la disponibilidad de camas hospitalarias y reducen la presión sobre el médico para efectuar altas tempranas. Estos programas deben ser planteados en todos los pacientes salvo algunas excepciones: mala situación mental, confusión, hipercapnia, hipoxemia refractaria, comorbilidad grave o malas condiciones sociales. Esta forma de tratamiento redujo el número de ingresos y probablemente la mortalidad, aunque no pudo evaluarse la mejoría en calidad de vida²³. No presentó efectos adversos destacados a pesar de la disparidad de los resultados entre los diversos estudios en países diferentes y con diferentes sistemas sanitarios.

6. ¿Debe implantarse la rehabilitación pulmonar (RP) en los pacientes hospitalizados con exacerbación?

La RP iniciada durante la hospitalización aumentó la capacidad de ejercicio aunque paradójicamente aumentó la mortalidad. Sin embargo la RP iniciada dentro de las 3 semanas siguientes al alta redujo los ingresos y mejoró la calidad de vida. Si la RP se inicia dentro de las 8 semanas del alta aumenta igualmente la capacidad de ejercicio²⁴.

Como última novedad, la Guía GesEPOC en su versión 2017²⁵ recientemente aparecida dedica el capítulo de la exacerbación a destacar los puntos clave de interés en el manejo de la agudización que se debe distinguir del fracaso terapéutico previo o de la recaída. Recalca la Guía que el diagnóstico de la agudización requiere tres pasos: a) diagnóstico diferencial, b) establecer la gravedad, y c) identificar su etiología. Las principales intervenciones son: optimizar la broncodilatación aumentando la dosis y/o la frecuencia de los broncodilatadores de acción corta, emplear los antibióticos especialmente indicados en presencia de esputo purulento, emplear una pauta corta de corticosteroides sistémicos en agudizaciones moderadas, graves o muy graves, administrar oxígeno de forma controlada cuando esté indicado, y valorar la ventilación mecánica no invasiva en todo paciente que curse con acidosis respiratoria ($\text{pH} < 7,35$).

Las pautas de tratamiento deberán ser las adecuadas para cada paciente en función de la posible etiología de la exacerbación y de su gravedad. Más del 80% de las exacerbacio-

nes se manejan de forma ambulatoria¹¹. En las agudizaciones moderadas o graves en ausencia de purulencia, también estará indicado el uso de antibióticos si existe incremento de la disnea y el volumen del esputo. Igualmente en las exacerbaciones muy graves, cuando el paciente requiere asistencia ventilatoria, la cobertura antibiótica es obligada ya que ha demostrado reducir la incidencia de neumonía secundaria y reducir significativamente la mortalidad²⁶.

En el desarrollo de las especificaciones del manejo y tratamiento de la agudización la citada Guía GesEPOC responde a cuestiones similares a las ya comentadas de la Guía ERS/ATS respecto a la recomendación de antibióticos en las agudizaciones ambulatorias, el uso de corticosteroides orales o intravenosos, la rehabilitación pulmonar temprana, el uso de ventilación no invasiva y la hospitalización a domicilio. En todas estas cuestiones las respuestas son similares en ambas guías y ya han sido comentadas. Esta Guía añade algunos algoritmos terapéuticos de interés, entre ellos señalamos por su especial interés el que hace

Indicaciones para remitir al paciente a valoración hospitalaria

AGUDIZACION GRAVE O MUY GRAVE

Disnea 3-4 de la escala mMRC.

Inestabilidad hemodinámica.

Alteración del nivel de consciencia.

Cianosis de nueva aparición.

Utilización de musculatura accesoria.

Edemas periféricos de nueva aparición.

$\text{SaO}_2 < 90\%$ o $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$.

Comorbilidad significativa grave.

Presencia de complicaciones: arritmia grave, insuficiencia cardíaca.

Fracaso terapéutico en las agudizaciones moderadas.

Pacientes con EPOC grave o muy grave y exacerbaciones frecuentes (≥ 2 en el año previo).

Descartar otros diagnósticos: neumonía, neumotórax, embolia pulmonar.

Apoyo domiciliario insuficiente.

Deterioro del estado general.

Tabla IV: Indicaciones para enviar al paciente con exacerbación de EPOC a una valoración hospitalaria.
Modificado de referencia 25.

referencia a las indicaciones para remitir al paciente a valoración hospitalaria (TABLA IV), ya que en función de la gravedad de la agudización el paciente deberá recibir asistencia ambulatoria u hospitalaria. Sin embargo en el transcurso del proceso debe considerarse la opción de una necesaria valoración hospitalaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vogelmeier C, Criner G, Martínez F, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, et al. Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD. Arch Bronconeumol 2017;53(3):128-49.
2. Sobradillo P, Casanova C. ¿Qué hay de nuevo en la GOLD 2017? Arch Bronconeumol 2017;53(3):85-6.
3. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet 2007;370:786-96.
4. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. Chest 2000; 117:Suppl:5S-9S.
5. Rodriguez Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000;117:398S-401S.
6. Pauwels R, Calverley P, Buist AS, Rennard S, Fukuchi Y, Stahl E, et al. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. Respir Med 2004;98:99-107.
7. 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.
8. Gravil JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenso RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. Lancet 1998;351:1853-5.
9. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. Tromb Haemost 2000;84:210-5.
10. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jaffries 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.
11. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010;363:1128-38.
12. Woodhead M, Blasi F, Ewing S, Huchon G, Ieven M, Orqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005;26:1138-80.
13. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:48-55.
14. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Catalan Serra P. Impacto multidimensional de las exacerbaciones de la EPOC. Arch Bronconeumol 2010;46(supl 11):12-19.
15. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 years follow up study. Thorax 2004;59:387-95.
16. Piquet J, Chavaillon JM, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N, et al. Highrisk patients following hospitalization for an acute exacerbation of COPD. Eur Respir J. 2013;42:946-55.
17. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van-Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modeling approach. Eur Respir J. 2011;37:508-15.
18. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/ American Thoracic Society guideline. Eur Respir J 2017;49:1600791.
19. Bathoorn E, Liesker JJ, Postma DS, et al. Anti-inflammatory effects of combined budesonide/formoterol in COPD exacerbations. COPD J Chron Obstruct Pulm Dis 2008; 5: 282-290.
20. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, et al. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? Chest 2013; 144: 1571-1577.
21. Ceviker Y, Sayiner A. Comparison of two systemic steroid regimens for the treatment of COPD exacerbations. Pulm Pharmacol Ther 2014; 27: 179-183.
22. Ram FS, Picot J, Lightowler J, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1: CD004104.
23. Jeppesen E, Brurberg K, Vist G, et al. Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012; CD003573.
24. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1: CD005305.
25. Grupo de trabajo GesEPOC. Guía práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)-Guía española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. Arch Bronconeumol 2017;53(Supl 1):2-64.
26. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001;358:2020-5.

