

Prevención para la Exacerbación Aguda en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Oscar D. Gayoso Cervantes¹

Resumen

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), causa importante de muerte en los países desarrollados (ocupa el cuarto lugar en EUA), es tan ó más frecuente en países en desarrollo. La exacerbación aguda de la enfermedad (EABC) causa número importante de hospitalizaciones y consultas.

Un paciente con EPOC presenta de una a tres EABC por año, el número de exacerbaciones es marcador de severidad de la condición y determina la calidad de vida y mortalidad del paciente, 3 a 16 % de casos se hospitalizan.

La mortalidad hospitalaria es elevada, 10% en casos de EPOC severos y mayor si el paciente ingresa a una Unidad de Cuidado Intensivo.

La etiología subyacente en la descompensación de un paciente con EPOC, es infecciosa, (hasta 80%), otras condiciones como Embolia Pulmonar, Neumotórax, Insuficiencia Cardíaca, Fracturas en la caja torácica e Infecciones no pulmonares, descompensan también al paciente.

La prevención de la exacerbación es un objetivo principal de la EPOC, en la actualidad las medidas que pueden disminuir la frecuencia de EABC se ha incrementado y existe evidencia que sustenta intervenciones de tipo preventivo eficaces. Estas medidas pueden ser farmacológicas y no farmacológicas, están disponibles para el beneficio de nuestros pacientes.

El paciente con EABC debe recibir tratamiento proporcional a la severidad de su condición, se debe tratar las comorbilidades y instalar desde el momento agudo el inicio de la estrategia preventiva para el futuro.

La presencia de EABC es un evento que puede deberse a múltiples causas, por lo que un enfoque individual del paciente es primordial.

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), es un importante problema de salud pública en el mundo, es un problema potencialmente prevenible. Es

aceptado el hecho que la EPOC es una interacción entre los factores individuales (e.g: Déficit de alfa- 1-antitripsina) y exposiciones ambientales (tabaquismo, exposición laboral, infecciones respiratorias en la niñez, polución aérea intra y extra domiciliaria)⁽¹⁻⁶⁾.

La bronquitis crónica en países desarrollados tiene una prevalencia de 3 a 17 % y en países en desarrollo esta cifra es mayor (13 a 27%). El 15% de los fumadores desarrollan EPOC, en países desarrollados el 12% de los pacientes nunca han fumado⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En nuestro país, los datos de prevalencia son escasos, la práctica clínica diaria identifica rutinariamente pacientes con sintomatología respiratoria crónica, en el Hospital Nacional Cayetano Heredia 1 de cada 23 casos evaluados con examen directo de esputo tienen tuberculosis documentada, eso quiere decir que 22 pacientes tienen otro diagnóstico, muchos de ellos son portadores de la EPOC⁽¹⁴⁾.

En 50 casos (80% mujeres) de una población rural evaluada en Tarma, expuesta a 200 horas/año al menos por 10 años a humo de combustión orgánica (leña y bosta). La edad promedio es 66.8 años, 68 % se dedican a labor doméstica exclusivamente. Los domicilios tienen ventilación inadecuada en 36 % de familias. Todos los casos refirieron tos productiva y un tercio de casos tuvo hipocratismo digital. La espirometría en seis individuos mostraba obstrucción fija (prevalencia 12 %), los casos en su mayoría son leves (83.3 por ciento) y un caso fue moderado⁽¹²⁻¹³⁾.

En conclusión, al igual que en los países en desarrollo en nuestro país la prevalencia de bronquitis crónica es alta, a diferencia de países desarrollados es causada por contaminación intra domiciliaria (uso de bio masa como combustible), lo cual es agravado por la presencia de infecciones a repetición y pobre acceso a los servicios de salud⁽⁸⁻¹⁴⁾. A diferencia de los países desarrollados nuestros pacientes tienen igual distribución entre géneros y el antecedente de tabaquismo es reemplazado por la exposición intradomiciliaria a humos de combustión orgánica⁽⁷⁻¹³⁾.

¿Qué es una exacerbación?

Es difícil diferenciar a la EABC de las exacerbaciones que ocurren en el asma crónica y en pacientes portadores de

¹Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor de Medicina - Coordinador del Postgrado de Neumología. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

bronquiectasias; la definición operativa es válida desde 1999 (Aspen Lung Conference), en los últimos años el GOLD lo mejora "evento en el curso natural de la enfermedad caracterizado por un cambio en los síntomas del paciente como la disnea tos y/o expectoración mayor a la normal variación diaria, es aguda en su inicio y puede llevar a un cambio de la medicación del paciente". Un cuadro **leve** requiere un incremento en la medicación broncodilatadora, el paciente incrementa de manera personal o bajo la guía de sus médicos la medicación, el **moderado** implica el incremento de la medicación y la necesidad de asistencia médica adicional y los casos **severos** presentan un rápido deterioro que requiere hospitalización⁽¹⁻²⁾.

La población en nuestro país está envejeciendo de manera acelerada, para un futuro período, estos problemas se harán más frecuentes y tendrán como morbilidades (Diabetes Mellitus, Insuficiencia Cardíaca, Cáncer, Infección por VIH). Lo cual agrava el pronóstico de las exacerbaciones agudas⁽¹⁴⁾.

La terapia de la EABC puede incluir medidas que modifican la evolución de la enfermedad y otros que apoyan la función respiratoria del paciente.

La primera línea de terapia es la aplicación de broncodilatadores de acción corta como monoterapia o en combinación (anti colinérgicos y β_2 agonistas), los que no mejoran (casos moderados o severos), requieren medidas adicionales: esteroides y antibióticos. El paciente portador de la EPOC, puede tener infección bacteriana y viral asintomática (**colonización**), en caso que se aísle micro organismos patógenos en las secreciones bronquiales proveniente de exacerbaciones agudas, no necesariamente es el germen causal. La colonización de la vía aérea, incrementa el grado de inflamación en la vía aérea con deterioro consiguiente del cuadro clínico, es un fenómeno que se acentúa conforme incrementa el deterioro funcional y la severidad del caso. El uso de oxígeno es fundamental para estabilizar al paciente, puede ser complementado con Ventilación No Invasiva en caso de Hipoventilación⁽¹⁻³⁾.

Similar a lo observado en otras condiciones respiratorias (crisis asmática, embolia pulmonar), el tratamiento precoz es lo más adecuado, la evolución del paciente mejora, disminuye la necesidad de ventilación y puede disminuir la mortalidad, existen propuestas que proponen entrenar al paciente en iniciar precozmente el tratamiento. No hay datos que apoyen esta conducta^(15-17,19-20).

¿Cuál es la importancia de la EABC?

Los pacientes con EPOC pueden tener en promedio de una a tres exacerbaciones anuales, lo cual ha variado con la introducción de nuevos modos de tratamiento y la mejoría de los cuidados en el paciente^(2,18).

El 50% de las EABC no son reconocidas por los médicos, de las que acuden a consulta médica 3 a 16% requieren hospitalización^(2,18,20).

Es muy probable que la historia natural plasmada en la literatura médica tenga un sesgo de severidad hacia los casos moderados a severos. Bajo estas condiciones, la mortalidad del paciente con EABC, es posible de comparar con la curva de sobrevivencia de otras condiciones igual de graves (Cáncer, ICC, IRC, IAM). Lamentablemente los clínicos respiratorios subestimamos la severidad de la condición^(21,23) (Figura N° 1).

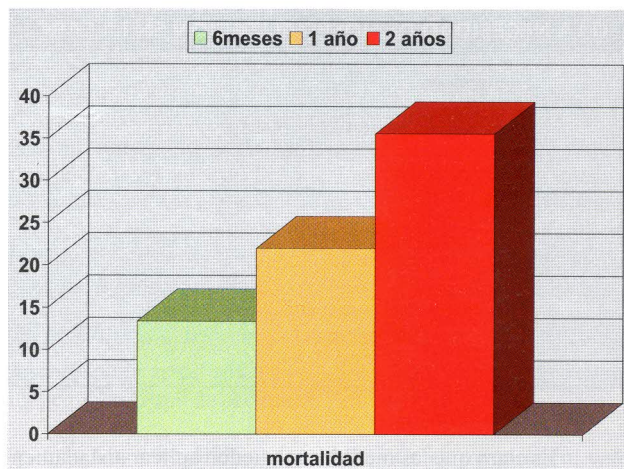


Figura 1: Mortalidad a largo plazo luego de una exacerbación aguda.

La mortalidad es un gran problema, pero no menos importante es la posibilidad de requerir una nueva hospitalización en los siguientes meses y el importante deterioro en los parámetros de función pulmonar (VEF1 y PEF), los cuales pueden demorar en retornar a los valores de inicio un período largo (hasta 3 meses), junto a el deterioro funcional, se observa disminución en la calidad de vida. Esta es la importancia de las EABC y su prevención como un rol central para la evaluación de nuevos medicamentos y la importancia de su prevención⁽²¹⁻²³⁾.

Se reconoce la existencia de subgrupos de pacientes con manifestaciones fenotípicas distintas, un grupo de pacientes con la EPOC, es el paciente con exacerbaciones frecuentes, este grupo presenta un deterioro importante de la funcionalidad pulmonar (VEF1 y atrapamiento aéreo), deterioran rápidamente su calidad de vida y con mayor mortalidad en la evolución. Este grupo de pacientes, se debe identificar, en el cual debemos aplicar de manera estricta las medidas preventivas⁽²⁴⁻²⁶⁾.

La presión sobre los sistemas de salud en nuestro país, el costo económico y laboral para el enfermo y el consumo de recursos por parte de los sistemas previsionales (SIS, EsSalud), justifican la aplicación de medidas preventivas.

Como prevenir una exacerbación

La prevención implica reducir el número de las EABC y la severidad una vez que estas se han producido, un buen punto de valoración sería el impacto sobre la hospitalización^(3,18).

La literatura médica ha publicado información sólida acerca del tema, las medidas que tienen un efecto preventivo se dividen en Farmacológicas y No Farmacológicas, haremos énfasis en las medidas que pueden ser usadas en nuestro medio (Tabla 1).

Tabla 1	
INTERVENCIÓN QUE REDUCEN LA FRECUENCIA O LA NECESIDAD DE HOSPITALIZACIÓN EN LA EABC	
Farmacología	
<ul style="list-style-type: none"> • Beta agonistas de larga acción (BALA) • Anti colinérgicos de larga acción (ACLA) • Corticoides inhalados • Mucolíticos • Antibióticos 	
No Farmacológica	
<ul style="list-style-type: none"> • Supresión de tabaco y contaminación ambiental • Vacunación e Inmunoterapia • Rehabilitación Pulmonar 	

Es claro que las medidas se pueden aplicar aisladamente o en combinación, no hay guías claras acerca de cuál es la mejor combinación o cual es la mínima combinación de medidas que asegure una reducción importante de la EABC⁽¹⁸⁾.

Broncodilatadores de larga acción (BALA y ACLA)

La evidencia clínica indica que los broncodilatadores de acción prolongada reduce la frecuencia de exacerbaciones. Una evidencia sólida, proviene del ensayo TORCH, publicado en el 2007 el estudio comparo el uso de Placebo, Salmeterol, Fluticasona y Salmeterol - Fluticasona (S/F); su principal evaluación fue la mortalidad. Involucró 6.112 pacientes durante tres años. La mortalidad fue cuidadosamente evaluada (todas las causas). Mostró una disminución de la mortalidad cuando se usaba la combinación. S/F (P = 0,052), las valoraciones secundarios resultaron ser tan importantes como la principal incluyeron el número de exacerbaciones, se demostró que cualquier elección es mejor que el placebo y la combinación S/F es superior a los componentes aislados. La tasa de exacerbaciones moderadas y graves en el grupo placebo fue de 1,13 por año, en comparación con Salmeterol 0,97, Fluticasona 0,93 y la combinación 0,85^(27,31).

El estudio de Szafransky, en pacientes con EPOC moderada-grave (VEF1 <50%), la combinación Budesonida /Formoterol (B/F), observó un aumento del 15% en el VEF1, comparando al placebo. El uso de B/F retarda la aparición de la primera exacerbación hasta el día 254 vs 96 del placebo (p<0.006). Los pacientes tratados con cualquiera de los dos fármacos por separado lograron resultados intermedios. El uso de B/F mejora la función pulmonar y reduce 25% las exacerbaciones durante 1 año de seguimiento^(28,29).

El estudio UPLIFT publicado en el 2008, intentó evaluar el impacto del tratamiento con Tiotropium sobre la función pulmonar. Se eligieron 5993 pacientes, se distribuyó de manera aleatoria en grupo Placebo y Tiotropium, la duración del estudio fue 4 años. La evaluación primaria no observó diferencias significativa, en los pacientes tratados con Tiotropium, sin embargo las exacerbaciones disminuyen significativamente en frecuencia (0,73 por año Tiotropium vs 0,85 en placebo, P < 0,001), los pacientes en el grupo placebo presentaron menor tasa de exacerbaciones que la observada en el estudio TORCH, debido a que usaban terapia de combinación (Corticoide inhalado y Beta agonista de larga acción), en estos casos la adición de Tiotropium dio mayor beneficio al paciente^(30,31).

La llamada terapia triple (Corticoide Inhalado con Beta agonista de larga a acción y Anticolinérgico de larga acción), es usada en pacientes con EPOC de grado severo o muy severo. El estudio OPTIMA realizado en Canada evaluó 449 pacientes con Tiotropium combinado con placebo o Salmeterol o Salmeterol-Fluticasona por un año, no encontró disminución del número de exacerbaciones, agregando Tiotropium a Salmeterol o la combinación. El análisis de las exacerbaciones graves mostro que recibir terapia triple disminuye la tasa de hospitalización. La Sociedad Torácica Canadiense promueve la terapia triple en EPOC moderado a grave. Un meta análisis encontró que la tasa de exacerbación se reduce con la terapia triple en comparación con un anticolinérgico de acción prolongada, la terapia triple produce cambios no significativos en la función pulmonar, severidad de la disnea y calidad de vida⁽³²⁾.

Es posible que las diferencias sean discretos, por haber llegado al techo terapéutico para la disminución de las exacerbaciones. Es una terapia prometedora que debe ser evaluada con mayor detalle.

El estudio INSPIRE es un estudio aleatorio, involucra 1323 pacientes con Salmeterol - Fluticasona o Tiotropium al menor por 2 años. Ambos tratamientos disminuyen la frecuencia de las exacerbaciones en grado similar 1,28 por año para S/F y 1,32 Tiotropium. Los pacientes que usan terapia de combinación con esteroides tienen más chance de presentar infección respiratoria aguda y los pacientes con S/F tenían más probabilidad de necesitar un antibiótico en la exacerbación, los pacientes con Tiotropium necesitaron más esteroides⁽³³⁾.

Los nuevos desarrollos incluyen broncodilatadores β_2 agonistas de ultra- larga acción (una vez al día), Indacaterol ha sido introducido recientemente en nuestro medio, los estudios muestran que solo o combinado con otros medicamentos reduce la tasa de exacerbación. En pacientes con más de tres exacerbaciones al año, se reduce de 5,43 (\pm 1,07) a 2,43 (\pm 0,2) (P=0,02)⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Corticoide inhalado

El racional de uso es por la actividad anti inflamatoria comprobada en el Asma Bronquial, pero las características de la

inflamación en la EPOC difiere del asma, esta es la razón por la que el uso de los CI no tiene impacto en la progresión de la enfermedad.

El efecto de los CI sobre el número y gravedad de exacerbaciones es consistente, especialmente en pacientes con función pulmonar severamente alterada. El estudio TORCH mostró reducción en 18% de la tasa de exacerbaciones moderadas a graves (p , 0.001), en pacientes tratados con Fluticasona 500 mg dos veces al día comparado al placebo. La Fluticasona reduce la frecuencia de exacerbaciones de 0,82 a 0,68, en pacientes con EPOC moderada. Sin embargo la administración indefinida de altas dosis de CI en pacientes con EPOC tiene riesgos locales y sistémicos. La presencia de Infecciones (neumonía) y osteoporosis es dosis dependiente y en lo posible debemos minimizar la dosis a usar en el paciente e indicarlo cuando sea beneficioso^(27,37-38).

Mucolíticos con efecto anti oxidante

La N- acetil cisteína (NAC), carbocisteína y el ambroxol se han utilizado en la prevención de las exacerbaciones. A pesar de ser usados intensivamente, no hay una evidencia científica que los respalde sólidamente.

El componente más usado es la NAC, es conocido los efectos sobre el transporte mucociliar, su importancia en la EPOC es por la reconocida acción antioxidante. El estudio BRONCUS que administra NAC, redujo las exacerbaciones en el subgrupo que no reciben tratamiento concomitante con CI. No tuvo impacto sobre la funcionalidad del paciente,³⁹. El estudio PEACE demostró reducción en 25% de exacerbaciones con carbocisteína. la mayor parte de pacientes no recibieron tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada o CI. Ambos compuestos son eficaces especialmente en pacientes que no toman corticoide inhalado⁽⁴⁰⁾.

Antibióticos

Los ensayos clínicos con antibióticos en las exacerbaciones de la EPOC, muestra que los pacientes que erradican el patógeno bronquial con el tratamiento tienen un tiempo prolongado hasta la siguiente exacerbación. Los pacientes que erradican eficazmente las bacterias necesita más tiempo para lograr un "umbral bacteriano", necesario para que se produzca una exacerbación⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Sethi y colaboradores ha demostrado en el seguimiento prospectivo de pacientes con EPOC que cambios de serotipo en las bacterias (nueva bacteria en el árbol bronquial), actúa como disparador e inicia la proliferación de gérmenes, causando una nueva exacerbación. El fenómeno es acentuado en los exacerbadores frecuentes, los pacientes que no tuvieron exacerbaciones previas, la adquisición de una nueva bacteria es importante, especialmente si es *Haemophilus influenzae*, entonces es importante la carga y el tipo de bacteria⁽⁴²⁾.

La disminución de la carga bacteriana es importante y podría ser la base para justificar el uso de antibiótico profiláctico. Los antibióticos además del efecto sobre las bacterias tienen un efecto inmunomodulador^(44,48).

El uso crónico de macrólidos en EPOC ha recibido una atención creciente en los últimos años, su uso es prevenir las exacerbaciones por mecanismos inmunomoduladores. Un estudio con administración de Eritromicina 250 mg dos veces al día durante 1 año, observa reducción significativa en la frecuencia de exacerbaciones comparado a placebo [35 %]. La Azitromicina también ha sido evaluada como terapia profiláctica en un estudio que involucró 1577 pacientes, al 72% de casos, se asignó a dos grupos Azitromicina, 250 mg al día o Placebo, durante un año, sin modificar su tratamiento habitual. La frecuencia de exacerbaciones por año fue menor 1.48 en el grupo tratado con Azitromicina y 1.83 con Placebo. La mediana de tiempo hasta la primera exacerbación es 266 días en Azitromicina y 174 con Placebo. En el grupo que recibió medicación se observó disminución en la audición en un pequeño grupo de pacientes⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾.

Los macrólidos además de su efecto conocido, usan mecanismos no antibacterianos, el otro extremo es el uso de antibióticos muy eficaces en disminuir la carga bacteriana (Fluoroquinolona), la eficacia se apoya en la capacidad de erradicación bacteriana, al reducir la inflamación en las vías respiratorias se previene el desarrollo de exacerbaciones⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾.

Este concepto se evaluó en un estudio controlado con placebo de 1 año con Moxifloxacina repetida cada 8 semanas en pacientes con EPOC moderada a severa, los resultados confirman reducción significativa en la frecuencia de exacerbaciones, particularmente en pacientes con expectoración muco purulenta o purulenta al inicio del estudio⁽⁴⁷⁾.

Al usar un antibiótico profiláctico debe sopesarse si los beneficios del esquema elegido, son superiores a los riesgos tal como el costo (se da seis terapias de Moxifloxacina o 180 tabletas de Azitromicina en el año, para disminuir una o dos exacerbaciones), efectos colaterales de uso prolongado y el desarrollo de modificaciones en el patrón de resistencia bacteriano.

Cesación de fumar

Dejar de fumar es una de las pocas intervenciones que ha demostrado una reducción de la mortalidad en los pacientes con EPOC⁽²²⁾.

El Estudio de Salud del Pulmón, no encontró diferencia en el riesgo de ingreso hospitalario entre fumadores actuales y ex fumadores. El estudio prospectivo poblacional en Dinamarca encuentra que los ex fumadores tenían un menor riesgo de hospitalización por EPOC (HR 0,57, IC del 95%: 0,73 a 1,18) comparado a los fumadores. Es importante

destacar que cuanto mayor el período de abstinencia de fumar se tiene una disminución de una nueva exacerbación⁽²¹⁾.

Vacunación e Inmunoterapia

Los enfoques no farmacológicos incluyen la vacunación antigripal que logra reducir la necesidad de hospitalización en los pacientes que además reciben rehabilitación pulmonar, terapia grupal y consejo psicológico (Programa de Rehabilitación Pulmonar). La vacuna contra influenza y neumococo reducen la frecuencia de infección en las vías respiratorias y de neumonía en la EPOC⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

Los inmunomoduladores se han comercializado durante años son preparados a partir de extractos bacterianos liofilizados para uso oral con el objeto de mejorar los síntomas y prevenir exacerbaciones. En la revisión sistemática de 13 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, se encontró que la mayoría de estudios son de baja calidad metodológica y no logran demostrar algún efecto en la prevención de exacerbaciones. El único efecto significativo encontrado es la reducción en la intensidad y duración de los síntomas durante las exacerbaciones⁽⁵²⁻⁵³⁾.

Rehabilitación Pulmonar

Las exacerbaciones perjudican significativamente la calidad de vida de los pacientes con EPOC a corto y largo plazo y causan una reducción de la actividad física. Se asocian a disfunción muscular, esta se agrava con la inactividad física y ambos son factores de riesgo independientes para una recaída. Los pacientes con exacerbaciones frecuentes muestran rápido

deterioro en la funcionalidad y la calidad de vida. Es importante contrarrestar estos cambios, siempre que sea posible⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾.

La evidencia actual sugiere que la Rehabilitación Pulmonar es eficaz para los pacientes con EPOC estable y con exacerbación, puede aumentar la capacidad de ejercicio, reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida; restaura la autonomía del paciente. La autogestión podría ser importantes en optimizar resultados a largo plazo y disminuir la recaída luego de una exacerbación grave⁽⁵⁶⁾.

Conclusión

La frecuencia de las exacerbaciones se puede reducir con el uso cuidadoso de los nuevos fármacos desarrollados en los últimos diez años, un necesario enfoque integral para los pacientes debe ser realizado, incluyendo pero sin circunscribirse a la cesación de fumar, realizar ejercicio periódicamente, ingresar al paciente a un programa de rehabilitación y vigilando una buena nutrición.

El paciente es un componente crucial para lograr nuestros objetivos, los planes de autogestión de la condición crónica, los programas de rehabilitación, y la farmacoterapia, reducen las exacerbaciones y tienen impacto en la historia natural de la enfermedad, la interacción médico paciente no debe soslayarse y cuando esta es óptima los resultados son mejores.

Se necesita más investigación para entender las diferentes variantes de la EPOC (Fenotipos) y según cada caso prescriban la mejor alternativa individualizado cada caso.

Referencias bibliográficas

- Hurst JR, Wedzicha JA. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A state of the art. *BMC Medicine* 2009;7:40.
- Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations 1: Epidemiology. *Thorax* 2006;61:164-168.
- Miravittles M. Prevention of exacerbations of COPD with pharmacotherapy. *Eur Respir Rev* 2010;19:116, 119-126.
- Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-1422.
- Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-1613.
- Sethi S. Pathogenesis and Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;26(2).
- Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:1852-1857.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-931.
- Montes de Oca M, Talamo C, Halbert RJ, et al. Frequency of Self-Reported COPD Exacerbation and Airflow Obstruction in Five Latin American Cities The Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) Study *Chest* 2009;136:71-78.
- Talamo C, Montes de Oca M, Halbert R, et al. Diagnostic Labeling of COPD in Five Latin American Cities. *Chest* 2007;131:60-67.
- Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in Five Colombian Cities Situated at Low, Medium, and High Altitude (PREPOCOL Study). *Chest* 2008;133:343-349.
- Cantella-Zavala L, Lama-Valdivia J. Prevalencia de EPOC en adultos mayores expuestos al humo de leña en una Comunidad Rural de la Sierra Central. *Enf. tórax*;2005;49(2):109-117.
- Valiente Castillo O, Castro VO, Delgado-Camacho A, et al. EPOC: características clínicas, epidemiológicas y radiológicas en pacientes de altura - Hospital EsSalud de Cusco (1987 - 1999). *Enf. Tórax* 2000;43:33-43.
- Estadísticas de la Estrategia Nacional de Tuberculosis. *Hospital Nacional Cayetano Heredia*. 2013.
- Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-852.
- Suh ES, Mandal S, Hart N. Admission prevention in COPD: non-pharmacological management. *BMC Medicine* 2013,11:247.
- Yawn BP, Thomashow B. Management of patients during and after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the role of primary care physicians. *International Journal of General*

- Medicine 2011;4:665-676.
18. **Wedzicha JA, Seemungal TA.** COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-796.
 19. **Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, et al.** Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000;117:662-671.
 20. **Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al.** Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003;163:585-591.
 21. **Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J.** Lung health study research G: hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-339.
 22. **Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M, Prescott E.** Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax* 2002;57:967-972.
 23. **Lainscak M, Von Haehling S, Doehner W, Sarc I, Jeric T, et al.** Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:81-86.
 24. **Ishii T, Kida K.** Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations *Curr Opin Pulm Med.* 2014 Mar;20(2):138-45. doi: 10.1097/MCP.0000000000000031.
 25. **Beeh KM, Glaab T, Stowasser S, Schmidt H, Fabbri LM, Rabe KF, Vogelmeier CF.** Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. *Respir Res.* 2013 Oct 29;14:116. doi: 10.1186/1465-9921-14-116..
 26. **Groenewegen KH, Postma DS, Hop WCJ, Pascal L.** Increased Systemic Inflammation Is a Risk Factor for COPD Exacerbations. *Chest* 2008;133:350-357.
 27. **Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J.** Torch Group. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;22;356(8):775-789.
 28. **Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al.** Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:4-81.
 29. **Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al.** Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-919.
 30. **Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M, UPLIFT Study Investigators.** A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543-1554.
 31. **Suissa S, Ernst P.** Mega trials in COPD--clinical data analysis and design issues. *Pneumonol Alergol Pol.* 2011;79(3):227-231.
 32. **Gaebel R. K, Andrew McIvor, Feng Xie, et-al.** Triple Therapy for the Management of COPD: A Review. <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15412555.2011.560131>
 33. **Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA, INSPIRE Investigators.** The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(1):19-26.
 34. **Singh MP.** Indacaterol therapy in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: findings from a single-center primary care cohort. *International Journal of COPD* 2013;8 613-8619.
 35. **Beeh KM, Beier J.** Indacaterol: a new once daily long-acting beta adrenoceptor agonist. *Core Evidence* 2009;4.
 36. **Chung VC, Ma PH, Hui DS, Tam W, Tang JL.** Indacaterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* August 2013 8:e70784.
 37. **Tashkin DP.** Oral vs IV Corticosteroids for In-hospital Treatment of COPD Exacerbations (Editorial). *Chest* 2007;132(6).
 38. **Bullard MJ, Liaw SJ, Tsai YH, et al.** Early corticosteroid use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction. *Am J Emerg Med* 1996; 4:139-143.
 39. **Boman G, Bäcker U, Larsson S, Melander B, Wåhlander L.** 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 Aug;64(6):405-415.
 40. **Allegra L, Cordaro CI, Grassi C.** Prevention of acute exacerbation of COPD with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996;63(3):174-180.
 41. **Sapey E, Stockley RA.** COPD exacerbations 2: Aetiology *Thorax* 2006;61:250-258.
 42. **Sethi S, Evans N, Grant BJ, et al.** New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465-471 A.
 43. **Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al.** Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Cd004403.
 44. **Sethi S, Siddiqi A.** Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations *International Journal of COPD* 2008;3(1) 31-44.
 45. **Richard K, Albert MD, John Connett, Ph.D., William C. Bailey, M.D., et-al.** Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011; 365(8):689-698.
 46. **Sethi S.** Moxifloxacin for the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:S177-85.
 47. **Sethi S, Jones P, Schmitt Theron M, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA.** PULSE Study group. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respiratory Research.* 2010,11:10.
 48. **Sethi S.** Infectious exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and management. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;43: Suppl. A: 97-105.
 49. **Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, et al.** Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD002733.
 50. **Musher DM, Rueda-Jaimes AM, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC.** Effect of Pneumococcal Vaccination: A Comparison of Vaccination Rates in Patients with Bacteremic and Nonbacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:1004-1008.
 51. **Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al.** Clinical efficacy of antipneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61:189-195.
 52. **Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer J, et al.** Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2004; 126:1645-1655.
 53. **Braido F, Tarantini F, Ghiglione V, Melioli G, Canonica GW.** Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infection. *International Journal of COPD* 2007;2(3)335-345.
 54. **Samantha SC, Jane L, William DC.** Pulmonary rehabilitation and acute exacerbations of COPD. *Expert Rev Respir Med* 2012;6(5), 523-531.
 55. **Burtin C, Decramer M, Gosselink R, Janssens W, Troosters T.** Rehabilitation and acute exacerbations. *Eur Respir J* 2011;38:702-712.
 56. **Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al.** Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-778.