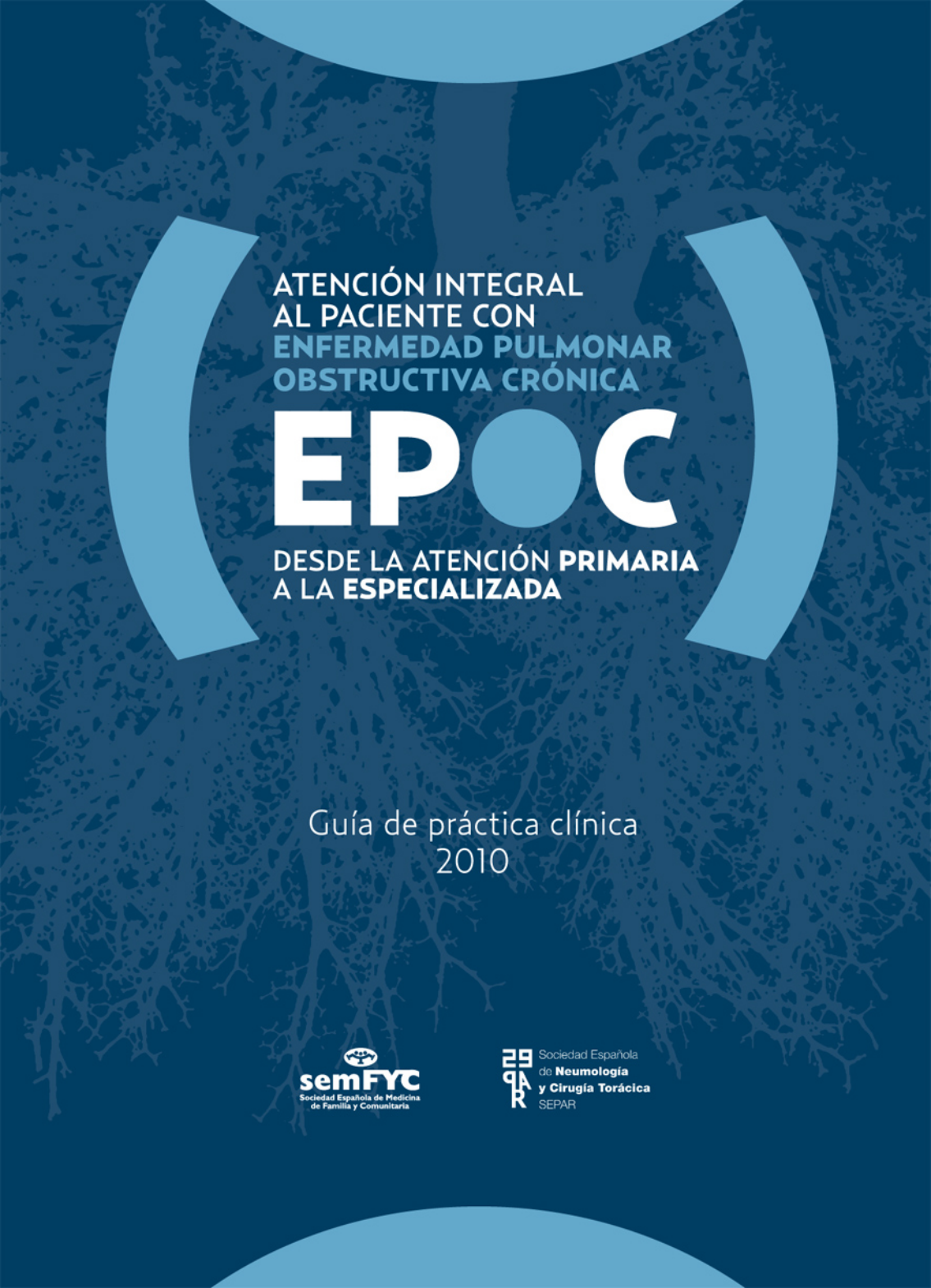




ATENCIÓN INTEGRAL
AL PACIENTE CON
**ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

EPOC

DESDE LA ATENCIÓN PRIMARIA
A LA **ESPECIALIZADA**

Guía de práctica clínica
2010


semFYC
Sociedad Española de Medicina
de Familia y Comunitaria


Sociedad Española
de **Neumología
y Cirugía Torácica**
SEPAR



Desde la Atención Primaria a la Especializada

Guía de práctica clínica

2010

© 2010, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y
Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita del titular del Copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo públicos. El infractor puede incurrir en responsabilidad penal y civil.

Esta Guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Desde la Atención Primaria a la Especializada. Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2010.

Coordinación y dirección editorial:

semfyc 11 ediciones

Carrer del Pi, 11, 2.ª planta, of 14

08002 Barcelona

ediciones@semfyc.es

ISBN:978-84-96761-93-3

Depósito legal:

Índice

Composición del grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de atención integral al paciente con EPOC	VII
Revisores externos que han proporcionado comentarios adicionales	VIII
Notas para los usuarios de la guía de práctica clínica de atención integral al paciente con EPOC	IX
Resumen de las recomendaciones. Guía de referencia rápida	XI
1. Introducción	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. La necesidad de una guía	1
1.3. Objetivos	1
1.4. Estructura de la guía	2
1.5. Niveles de evidencia y grado de recomendación	2
1.6. Actualización	2
2. Conceptos generales de la EPOC	3
2.1. Definición	3
2.2. Clasificación	3
2.3. Historia natural	3
2.4. Pronóstico	5
3. Epidemiología de la EPOC	7
3.1. Prevalencia	7
3.2. Mortalidad	8
3.3. Otros datos sobre magnitud, coste y carga de enfermedad	8
3.4. Factores de riesgo	8
3.4.1. Tabaco	8
3.4.2. Exposición ambiental y atmosférica	10
3.4.3. Factores genéticos	10
3.4.4. Otros factores	10
4. Diagnóstico de la EPOC	13
4.1. Manifestaciones clínicas	13
4.2. Diagnóstico	13
4.3. Pruebas iniciales	13
4.3.1. Espirometría	13
4.3.2. Radiografía simple de tórax	14
4.4. Otras pruebas que se deben realizar a lo largo del seguimiento	14
4.4.1. Análisis de sangre	14
4.4.2. Pulsioximetría	14
4.4.3. Prueba de la marcha de los 6 minutos	14
4.4.4. Otras pruebas complementarias	15
4.5. Diagnóstico diferencial	15
4.6. Criterios de consulta al neumólogo de referencia	16
4.7. Parámetros de seguimiento del paciente con EPOC	16

5. Exacerbaciones	17
5.1. Definición	17
5.2. Etiología de la exacerbación	17
5.3. Diagnóstico y evaluación de la exacerbación	17
5.4. Criterios de derivación	18
6. Comorbilidades en la EPOC	19
6.1. EPOC y cardiopatía isquémica	19
6.2. EPOC e insuficiencia cardíaca	20
6.3. EPOC y enfermedad tromboembólica	20
6.4. EPOC y enfermedad cerebrovascular	20
6.5. EPOC y alteraciones endocrinometabólicas	20
6.5.1. Alteración del metabolismo de la glucosa	20
6.5.2. Osteoporosis	21
6.5.3. Índice de masa corporal	22
6.6. EPOC y alteraciones psiquiátricas	22
7. Paciente con EPOC avanzada (fase final)	23
7.1. Establecimiento de la fase final-fase crítica	23
7.2. Cuidados paliativos	24
8. Intervenciones en la EPOC	27
8.1. Intervenciones de diagnóstico precoz y cribado	27
8.2. Intervenciones de prevención primaria. Medidas generales	28
8.2.1. Abandono del hábito tabáquico	28
8.2.2. Actividad física	28
8.2.3. Nutrición	28
8.2.4. Vacunas	29
8.2.4.1. Vacuna antigripal	29
8.2.4.2. Vacuna antineumocócica	29
8.2.5. Hidratación	30
8.2.6. Autocuidado y educación sanitaria	30
8.3. Intervenciones farmacológicas	30
8.3.1. Intervenciones farmacológicas en pacientes con EPOC en fase estable	30
8.3.1.1. Broncodilatadores	30
8.3.1.1.1. Agonistas beta-2-adrenérgicos	30
8.3.1.1.2. Anticolinérgicos	31
8.3.1.1.3. Metilxantinas	32
8.3.1.1.4. Tratamiento broncodilatador combinado	33
8.3.1.2. Glucocorticoides	33
8.3.1.2.1. Glucocorticoides inhalados	33
8.3.1.2.2. Corticoides orales	34
8.3.1.3. Tratamiento farmacológico combinado	34
8.3.1.3.1. Combinación de beta-2 de acción larga y corticoides inhalados	34
8.3.1.3.2. Combinación de anticolinérgicos de acción larga y beta-2 de acción larga más corticoides inhalados (triple terapia)	35
8.3.1.4. Otros tratamientos farmacológicos	35
8.3.1.4.1. Agentes mucolíticos	35
8.3.1.4.2. Antitusígenos	36
8.3.1.4.3. Antibióticos	36
8.3.1.4.4. Antagonistas de los receptores de los leucotrienos	36
8.3.1.4.5. Cromoglicato de sodio y nedocromil sódico	36

8.3.2. Tratamiento farmacológico en las exacerbaciones de la EPOC	36
8.3.2.1. Broncodilatadores de acción corta	36
8.3.2.2. Broncodilatadores de acción larga	36
8.3.2.3. Metilxantinas	36
8.3.2.4. Corticoides	37
8.3.2.5. Antibióticos	37
8.4. Intervenciones complementarias	38
8.4.1. Rehabilitación respiratoria	38
8.4.2. Oxigenoterapia	39
8.4.3. Ventilación mecánica	40
8.4.4. Hospitalización a domicilio y programas de alta precoz	40
8.4.5. Estimulantes respiratorios	41
8.5. Intervenciones quirúrgicas	41
8.5.1. Bullectomía	41
8.5.2. Cirugía reductora de volumen (neumectomía)	41
8.5.3. Trasplante de pulmón	41
8.6. Intervenciones en pacientes con EPOC y comorbilidades	42
8.6.1. Ansiedad y depresión	42
8.6.1.1. Ansiedad	42
8.6.1.2. Depresión	42
8.6.2. Cardiopatía isquémica	43
8.6.3. Insuficiencia cardíaca	43
8.7. Intervenciones en pacientes en fase terminal. Medidas paliativas	43
8.7.1. Comunicación con el paciente y su familia.	43
8.7.2. Opiáceos y otros fármacos útiles en la fase terminal	44
 9. Manejo del paciente con EPOC	 45
1. Algoritmo del diagnóstico de la EPOC	45
2. Algoritmo del tratamiento de la EPOC estable	47
3. Algoritmo del tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC	48
4. Algoritmo del tratamiento de la EPOC grave o muy grave	49
5. Algoritmo de los cuidados paliativos	50
6. Algoritmo del control de la disnea en fases terminales	51
 Anexos	 53
Anexo 1. Descripción de la revisión sistemática de la literatura realizada para la elaboración de la guía	53
Anexo 2. Niveles de evidencia y fuerza de la recomendación	55
Anexo 3. Términos y definiciones relacionados con la EPOC	58
Anexo 4. Descripción de la prueba de la marcha en 6 minutos	59
Anexo 5. Fármacos para el tratamiento de la EPOC	60
Anexo 6. Indicadores. Evaluación del proceso de atención sanitaria	61
Anexo 7. Información para pacientes. Puntos clave y hoja informativa	62
Anexo 8. Direcciones de interés en Internet	64
Anexo 9. Acrónimos	66
 Referencias bibliográficas	 67



Desde la Atención Primaria a la Especializada

Composición del Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de Atención integral al paciente con EPOC

Coordinación

Mercè Marzo Castillejo
Miguel Ángel Lobo Álvarez
Pere Simonet Aineto
Myriam Calle Rubio
Juan José Soler Cataluña

Autores

Myriam Calle Rubio
Neumóloga
Hospital Universitario Clínico de San Carlos
Coordinadora del área de EPOC de SEPAR
Madrid

Miguel Ángel Lobo Álvarez
Médico de familia
CS Gandhi
Grupo de Trabajo Respiratorio de la SMMFyC
Madrid

Mercè Marzo Castillejo
Médica de familia
Medicina Preventiva y Salud Pública
Direcció Afers Assistencials de l'ICS
Comité Científico de la semFYC
Barcelona

Enrique Mascarós Balaguer
Médico de familia
CS Fuente de San Luis
Grupo de Trabajo Respiratorio de la semFYC
Valencia

Juan José Mascort Roca
Médico de familia
CAP La Florida Sud. ICS
Barcelona

Ernest Sala Llinàs
Neumólogo
Hospital Universitari Son Dureta
Fundació Caubet-Cimera
CIBER de Enfermedades Respiratorias
Mallorca

Pere Simonet Aineto
Médico de familia
EAP Viladecans-2. ICS
Grupo de Trabajo de Respiratorio de la CAMFIC
Viladecans, Barcelona

Juan José Soler Cataluña
Neumólogo
Hospital Requena
Área de EPOC de SEPAR
Valencia

Cristóbal Trillo Fernández
Médico de familia
CS Puerta Blanca
Grupo de Trabajo Respiratorio de la semFYC
Málaga

Revisores externos que han proporcionado comentarios adicionales

Aurelio Arnedillo Muñoz

Neumólogo

Hospital Universitario Puerta del Mar
Cádiz

Ana Balañá Corberó

Fisioterapeuta de Respiratorio

Servicio de Neumología

Hospital del Mar
Barcelona

Pilar Badia Millán

Médica de familia

CAP Rambla. ICS

Sant Feliu de Llobregat, Barcelona

Josep Basora Gallisa

Médico de familia

Unidad Docente de Tarragona. ICS

Tarragona

Sara Bonet Monne

Farmacóloga Clínica

SAP Baix Llobregat Litoral. ICS

Barcelona

Concha Cañete Ramos

Neumóloga

Hospital General de l'Hospitalet

Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Juan Enrique Cimas Hernando

Médico de familia

CS Contrueces

Grupo de Respiratorio de la Sociedad Asturiana de MFyC*

Gijón, Asturias

Miguel Escobar Fernández

Médico de familia

CS Pueblonuevo del Guadiana

Grupo de Respiratorio de la Sociedad Extremeña de MFyC*

Pueblonuevo del Guadiana, Badajoz

Francisco de Borja García-Cosío Piqueras

Neumólogo

Hospital Universitario Son Dureta

CIBER de Enfermedades Respiratorias

Palma de Mallorca

Francisco García Río

Neumólogo

Hospital Universitario La Paz

Madrid

Rosa Güell Rous

Neumóloga

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

María Isabel Irizar Aramburu

Médica de familia

CS de Idiazabal

Unidad de Atención Primaria de Beasain

Grupo de Respiratorio de OSATZEN, Guipúzcoa

María Antonia Llauger Rosselló

Médica de familia

EAP Encants. ICS

Grupo de Respiratorio de CAMFIC*

Barcelona

Agustín Martínez González

Médico de familia

CS La Paz de Cruces

Grupo de Respiratorio de OSATZEN*

Cruces, Vizcaya

José Manuel Merino

Neumólogo

Hospital Donostia

San Sebastián

Marc Miravittles Fernández

Neumólogo

Hospital Clínic i Provincial

Barcelona

Francisco Manuel Martín Luján

Médico de familia

CAP Sant Pere

Tarragona

Jesús Molina Paris

Médico de familia

CS Francia II

Coordinador del Grupo de Trabajo de Respiratorio de la semFYC

Madrid

Ana Morán Rodríguez

Médica de familia

CS Hermanos Lahulé

Grupo de Respiratorio de la Sociedad Andaluza de MFyC

San Fernando, Cádiz

Irene Pascual Palacios

Médica de familia

CAP Jaume I. ICS

Tarragona

César Rodríguez Estévez

Médico de familia

CS de Betanzos

Grupo de Respiratorio de AGAMFEC

La Coruña

Miguel Román Rodríguez

Médico de familia

CS Son Pisá

Internacional Primary Care Respiratory Group (IPCRG)*

Mallorca

José Ignacio Sánchez González

Médico de familia

CS Fuente de San Luis

Grupo de Respiratorio de la Sociedad Valenciana

de MFyC*

Valencia

Cristina Vedia Urgell

Farmacóloga clínica

SAP Santa Coloma de Gramenet. ICS

Santa Coloma de Gramenet, Barcelona

Carme Vela Vallespín

Médica de familia

CAP del Riu Nord i Sud. ICS

Santa Coloma de Gramenet

Barcelona

* Miembros grupo de Respiratorio de semFYC.

Fuentes de financiación: esta guía de práctica clínica ha contado con el apoyo de Pfizer y Boehringer Ingelheim. Los patrocinadores no han influido en el desarrollo o elaboración de la guía.

Conflictos de interés: todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos relevantes de interés.

Notas para los usuarios de la Guía de práctica clínica de Atención integral al paciente con EPOC

En este documento se presenta la Guía de práctica clínica (GPC) de Atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Esta guía ha sido realizada por autores de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC).

En la elaboración de esta guía se ha tenido en cuenta todos los criterios esenciales contemplados en el instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe [<http://www.agreecollaboration.org/>]), que son estándares europeos sobre elaboración de las GPC.

Para clasificar la evidencia científica y fuerza de las recomendaciones, se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group). El sistema GRADE es una propuesta de clasificación emergente que considera aspectos metodológicamente muy útiles y prácticos, y que tiene por objetivo consensuar un sistema homogéneo para todas las instituciones que formulan recomendaciones.

La guía ha sido supervisada por diferentes revisores externos representantes de las diversas especialidades (atención primaria, neumología, farmacología, gestión sanitaria, epidemiología).

En esta GPC se proponen una serie de recomendaciones y estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria, así como de diagnóstico y terapéutica, que esperamos sean de ayuda en la toma de decisiones, tanto para los profesionales como para los pacientes. Aun así, sabemos que en esta GPC no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria y que la decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. De ahí, por tanto, la importancia del propio juicio clínico. Esta guía pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer a los diferentes profesionales un referente en su práctica asistencial.

Asimismo, esta GPC quiere ser un instrumento de ayuda en la reciente iniciativa de la estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud (SNS), para dar respuesta al abordaje de esta enfermedad. En esta iniciativa del SNS se plantea un plan integral de actuaciones para establecer criterios contrastados y consensuados sobre las pautas que hay que seguir en cuanto a prevención y diagnóstico precoz, asistencia en fase aguda, rehabilitación, formación de profesionales e investigación.

Esta GPC se publicará en formato electrónico en la web de las respectivas sociedades científicas que participan: SEPAR (<http://www.separ.es>) y semFYC (<http://www.semfyc.es>), y también en formato papel. Asimismo, se editará un manual de consulta rápida con el resumen de las evidencias y recomendaciones.

Esta versión de la GPC de 2010 será revisada en el año 2013, o antes si existieran nuevas evidencias disponibles. Cualquier modificación durante este período de tiempo quedará reflejada en el formato electrónico de las webs citadas anteriormente.

Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica
de Atención integral al paciente con
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Barcelona, junio de 2010

Resumen de las recomendaciones. Guía de referencia rápida

Diagnóstico precoz y cribado

- La espirometría de cribado se debería realizar en las personas mayores de 40 años con historia acumulada de tabaquismo (10 paquetes/año) y con síntomas sugestivos de EPOC (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).
- En ausencia de síntomas respiratorios, de momento no se dispone de suficiente información para recomendar o no la búsqueda activa y sistemática de pacientes con EPOC (evidencia moderada, recomendación débil en contra).

Prevención primaria y medidas generales

Abandono del hábito tabáquico

- En atención primaria se debe realizar consejo antitabáquico a toda persona fumadora (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- En pacientes con EPOC, cuando sea posible y apropiado, se debe combinar el consejo antitabáquico y el tratamiento farmacológico (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).

Actividad física

- A los individuos fumadores activos, se les debería aconsejar que realicen actividad física regular con el objetivo de reducir el riesgo de EPOC (evidencia moderada, recomendación débil a favor).
- En atención primaria, a los pacientes con EPOC se les debería dar consejo individualizado sobre actividad física (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).

Nutrición

- ✓ En los pacientes con EPOC se debe obtener una estimación del peso y talla y valorar una posible pérdida ponderal en el tiempo.
- Los pacientes con EPOC deben seguir una dieta variada y bien balanceada (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).
- A los pacientes con EPOC estable no se les debería administrar suplementos nutricionales (evidencia baja, recomendación débil en contra).

Vacunas

- Los pacientes con EPOC deben ser vacunados anualmente contra la gripe (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- Los pacientes con EPOC leve-moderada no deberían recibir la vacuna antineumocócica (evidencia moderada, recomendación débil en contra).
- Los pacientes con EPOC grave-muy grave deberían recibir la vacuna antineumocócica (evidencia moderada, recomendación débil a favor).

Hidratación

- ✓ Todo paciente con EPOC debe estar bien hidratado.
- A los pacientes con EPOC no se les debería forzar la hidratación con el objetivo de facilitar el flujo de las secreciones respiratorias (evidencia baja, recomendación débil en contra).

Autocuidado y educación sanitaria

- Los pacientes con EPOC deberían participar en programas de educación encaminados a enseñar las habilidades necesarias en el manejo de esta enfermedad (evidencia baja, recomendación débil a favor).

Intervenciones farmacológicas en pacientes con EPOC en fase estable

Broncodilatadores

- ✓ El tratamiento farmacológico ha de ser progresivo, adecuándose a la gravedad de la obstrucción y de los síntomas, así como a la respuesta del paciente a los diversos tratamientos (mejora de la sintomatología y de la tolerancia al ejercicio).
- ✓ Los broncodilatadores inhalados (agonistas beta-2, anticolinérgicos) son la base del tratamiento sintomático.
- El tratamiento con broncodilatadores de acción corta debería utilizarse a demanda para el alivio inmediato de los síntomas en los pacientes con EPOC (evidencia moderada, recomendación débil a favor).
- Los broncodilatadores de acción larga deben utilizarse en pacientes con EPOC y síntomas permanentes (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- Las combinaciones de broncodilatadores de acción larga deben utilizarse en los pacientes con EPOC que persisten sintomáticos a pesar de la monoterapia (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- La teofilina no debería utilizarse como tratamiento de primera línea debido a sus potenciales efectos adversos (evidencia moderada, recomendación débil en contra).

Glucocorticoides inhalados

- Los corticoides inhalados en monoterapia no deben utilizarse en la EPOC (evidencia moderada, recomendación fuerte en contra).
- Los corticoides inhalados deben utilizarse en pacientes con EPOC estable grave o muy grave ($FEV_1 < 50\%$) que sufren frecuentes exacerbaciones (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).

Glucocorticoides orales

- Los corticoides sistémicos a largo plazo no se deben utilizar en la EPOC estable, ya que los beneficios obtenidos son limitados y existe un riesgo elevado de efectos secundarios importantes (evidencia alta, recomendación fuerte en contra).

Combinación de beta-2 de acción larga y corticoides inhalados

- Las combinaciones de beta-2 de acción larga y corticoides inhalados deben utilizarse en pacientes con EPOC grave, síntomas permanentes y exacerbaciones frecuentes (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).

Combinación de anticolinérgicos de acción larga y beta-2 de acción larga más corticoides inhalados (triple terapia)

- La triple terapia (combinación de tiotropio, beta-agonistas de acción larga y corticoide inhalado) debe utilizarse en pacientes con EPOC grave o muy grave con mal control de los síntomas (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).

Otros tratamientos farmacológicos

Agentes mucolíticos

- Los mucolíticos no deberían utilizarse en los pacientes con EPOC (evidencia moderada, recomendación débil en contra).

Antitusígenos

- Los antitusígenos no deberían utilizarse en los pacientes con EPOC (evidencia baja, recomendación débil en contra).

Antibióticos

- Los antibióticos no deben utilizarse de forma profiláctica en los pacientes con EPOC (evidencia baja, recomendación fuerte en contra).

Tratamiento farmacológico en las exacerbaciones de la EPOC

Broncodilatadores de acción corta

- Los broncodilatadores de acción corta (agonistas beta-2 y/o anticolinérgicos) se deben utilizar en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- ✓ El aumento de la dosis (y/o frecuencia) de los broncodilatadores de acción corta es la estrategia terapéutica más recomendada en las exacerbaciones de los pacientes con EPOC.
- En caso de que la respuesta clínica fuera insuficiente, debería asociarse un agonista beta-2 de corta duración más un anticolinérgico de corta duración (evidencia baja, recomendación débil a favor).

Broncodilatadores de acción larga

- Los broncodilatadores de acción larga no deberían utilizarse en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC (evidencia baja, recomendación débil en contra).
- ✓ Si se estaban empleando broncodilatadores de acción larga, éstos no se deberían suspender, durante el tratamiento de la exacerbación.

Metilxantinas

- Las teofilinas no deberían utilizarse en las exacerbaciones de la EPOC (evidencia moderada, recomendación débil en contra).

Corticoides

- Los corticoides vía sistémica se deben utilizar en las exacerbaciones moderadas-graves de la EPOC (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- Los corticoides inhalados a dosis altas podrían ser una alternativa frente a los corticoides sistémicos en el tratamiento de la exacerbación moderada-grave de la EPOC (evidencia moderada, recomendación débil a favor).

Antibióticos

- ✓ Los antibióticos no deben utilizarse de forma sistemática en las exacerbaciones de los pacientes con EPOC.
- Los antibióticos no deben utilizarse en la exacerbación del paciente con EPOC leve, a no ser que exista una clínica evidente de infección bronquial con sospecha de infección bacteriana (evidencia moderada, recomendación fuerte en contra).
- Los antibióticos deben utilizarse en los pacientes con EPOC moderada-grave que presenten exacerbaciones con esputo purulento y alguno de los otros dos criterios de Anthonisen (aumento de la disnea, aumento del volumen del esputo) (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).

Intervenciones complementarias en pacientes con EPOC

Rehabilitación respiratoria

- La rehabilitación respiratoria debe ofrecerse a todos los pacientes con EPOC priorizando, según los recursos disponibles, a aquellos que, tras adecuar el tratamiento farmacológico, presenten síntomas que limiten sus actividades cotidianas (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- El programa de rehabilitación respiratoria debe incluir entrenamiento muscular, tanto de extremidades inferiores como superiores (evidencia alta, recomendación fuerte).
- Se debe aconsejar a los pacientes en programas de rehabilitación respiratoria que, tras su finalización, sigan realizando ejercicios de rehabilitación de forma indefinida en su domicilio (evidencia alta, recomendación fuerte).

Oxigenoterapia

- La oxigenoterapia continua a domicilio debe utilizarse en todos los pacientes con EPOC en fase estable que presentan $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg o con PaO_2 entre 55 y 60 mmHg, si cursan con poliglobulia, cardiopatía o cor pulmonale asociados (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- La oxigenoterapia continua a domicilio se debe administrar al menos durante 16-18 horas al día, incluyendo las horas del sueño (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).
- La oxigenoterapia continua a domicilio no se debería administrar a los pacientes con EPOC e hipoxemia moderada, aunque presenten desaturaciones nocturnas o inducidas por el ejercicio (evidencia moderada, recomendación débil en contra).

Ventilación mecánica

- La ventilación mecánica no invasiva debe utilizarse en los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada que presenten hipercapnia y acidosis respiratoria (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- La ventilación mecánica no invasiva no debería emplearse en los pacientes con EPOC estable (evidencia moderada, recomendación débil a favor).

Estimulantes respiratorios

- Los estimulantes respiratorios no deberían utilizarse como fármacos de primera línea para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en la EPOC (evidencia baja, recomendación fuerte en contra).
- La administración de estimulantes respiratorios sólo se debería plantear cuando la ventilación mecánica esté contraindicada o en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica en fase de letargo o coma (evidencia baja, recomendación débil a favor).

Intervenciones quirúrgicas

- ✓ Los procedimientos quirúrgicos pueden proporcionar mejoría clínica en algunos subgrupos seleccionados de pacientes con EPOC grave.
- La bullectomía debería utilizarse en pacientes con EPOC grave y bullas gigantes (evidencia baja, recomendación débil a favor).
- La cirugía reductora de volumen pulmonar debería emplearse en pacientes con enfisema de predominio en lóbulos superiores (evidencia alta, recomendación débil a favor).
- El trasplante de pulmón debería utilizarse en pacientes de menos de 65 años y EPOC avanzada (evidencia moderada, recomendación débil a favor).

1. Introducción

1.1. Antecedentes

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo de tabaco. Es una enfermedad prevenible y tratable, que puede cursar con afectación extrapulmonar o sistémica.

La EPOC supone un problema de salud pública de gran magnitud. Se trata de una enfermedad infra-diagnosticada y con una elevada morbilidad. Constituye la cuarta causa de muerte en los hombres de los países de nuestro entorno y se prevé que su prevalencia siga aumentando¹. Representa un elevado coste sanitario.

Los síntomas principales de la EPOC son la disnea, los tos y la expectoración. Tanto la afectación pulmonar como la sistémica presentan una gran heterogeneidad (diversidad fenotípica) que influye de forma diferente en la evolución natural de la enfermedad, sobre todo en formas avanzadas. Entre las manifestaciones extrapulmonares, se encuentran principalmente: pérdida de peso y desnutrición, anemia, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, ansiedad y depresión, miopatía e intolerancia al ejercicio.

La EPOC no es una enfermedad curable, pero existen tratamientos que pueden retrasar su progresión¹. La deshabituación del consumo de tabaco es la medida más eficaz para prevenir y frenar su progresión¹⁻³. Un segundo nivel de prevención es la detección precoz de la EPOC en los individuos que presentan síntomas³. El objetivo del tratamiento farmacológico es prevenir y controlar los síntomas de la enfermedad para reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y mejorar el estado general de salud de los pacientes^{1,2}.

El abordaje de la EPOC en España ha sido revisado recientemente por parte del Ministerio de Sanidad y Política Social, a través del Plan de Calidad, y se ha impulsado la puesta en marcha de un conjunto de medidas que mejoren la eficacia y calidad de las prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud (SNS)⁴. La estrategia en EPOC del SNS identifica carencias y propone medidas de mejora a través de una serie de objetivos y recomendaciones genéricos.

1.2. La necesidad de una guía

La guía de práctica clínica (GPC) de atención integral al paciente con EPOC se consideró priorita-

ria por la elevada prevalencia de esta enfermedad entre la población y por las repercusiones que esta patología conlleva en los pacientes afectados, además de por el elevado consumo de recursos que ocasionan las consultas que esta enfermedad genera, la realización de pruebas diagnósticas que conlleva, los fármacos que se prescriben y los días de trabajo perdidos que ocasiona.

La elaboración de esta guía proporciona un marco para presentar la evidencia científica disponible y unas recomendaciones adaptadas a nuestro medio. Esta GPC quiere orientar a los profesionales sanitarios en el manejo óptimo de esta patología, así como en el uso adecuado de los recursos sanitarios disponibles. También pretende favorecer que los pacientes se beneficien de una atención homogénea y de calidad contrastada.

Las recomendaciones de esta guía quieren ser un referente en la práctica clínica para que los pacientes con EPOC, con independencia del centro o el médico al que hayan acudido, sean diagnosticados y tratados de forma similar (pruebas diagnósticas, medidas higiénico-dietéticas, fármacos, cirugía, etc.). A partir de la difusión e implantación de las recomendaciones propuestas en esta guía, intentamos ayudar a conseguir unos mejores resultados clínicos.

Las características de la EPOC hacen necesaria una adecuada coordinación entre niveles asistenciales: atención primaria y atención especializada. La guía pretende homogeneizar los criterios de actuación y crear un clima fluido de comunicación y de entendimiento entre todos los profesionales que atienden a personas con esta enfermedad o con factores de riesgo para la misma.

En este sentido, la elaboración de esta guía pretende mantener la cooperación entre la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), es decir, entre los profesionales de atención primaria y neumología, siguiendo aquella iniciativa de colaboración que se plasmó en el documento de *Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, publicado en el año 2001⁵.

1.3. Objetivos

La finalidad de esta GPC es generar unas recomendaciones actualizadas acerca de la atención integral del paciente con EPOC. El objetivo principal es optimizar el proceso diagnóstico y el tratamiento de los pacientes que acuden a la consulta de los profesionales de atención primaria y especializada. Este objetivo conlleva mantener un equilibrio razonable a la hora de realizar pruebas diagnósticas, selec-

cionar el tratamiento y/o hacer derivaciones al especialista.

En esta GPC se incluye la prevención, el diagnóstico y el tratamiento y abordaje de las complicaciones de la EPOC. Esta guía hace recomendaciones sobre los siguientes aspectos:

- Detección precoz y cribado de la EPOC en personas fumadoras que presentan síntomas.
- Prevención primaria (tabaco y ejercicio físico) de la EPOC.
- Diagnóstico de la EPOC.
- Tratamiento del paciente con EPOC estable.
- Tratamiento de las exacerbaciones ambulatorias del paciente con EPOC.
- Tratamiento del paciente con EPOC y comorbilidades.
- Tratamiento del paciente con EPOC avanzada (fase final).

1.4. Estructura de la guía

La GPC se estructura en cinco partes. Una primera parte de introducción a la guía y exposición de los aspectos metodológicos. Una segunda donde se presentan los conceptos generales de la EPOC, la epidemiología y el diagnóstico, las exacerbaciones, comorbilidades en EPOC y EPOC avanzada (capítulos 2 al 7). Una tercera parte (capítulo 8) donde se revisan las evidencias y se hacen recomendaciones para las diferentes intervenciones de prevención primaria, cribado, tratamientos farmacológicos y otros tratamientos disponibles, teniendo en cuenta la situación de los pacientes con EPOC estable, las exacerbaciones y el paciente con EPOC avanzada. Una cuarta parte donde, a partir de la revisión de las evidencias y las recomendaciones planteadas, se presentan las propuestas sobre el diagnóstico y tratamiento en las situaciones de EPOC estable, exacerbaciones, EPOC avanzada y EPOC y comorbilidades y los correspondientes algoritmos (capítulo 9). La quinta parte corresponde a los anexos, donde se presentan aspectos técnicos e informaciones que complementan lo expuesto en la guía.

1.5. Niveles de evidencia y grado de recomendación

Para que las GPC sean un instrumento que contribuya realmente a la mejora de la toma de decisiones clínicas, es necesario asegurar que el procedimiento por el que se formulan las recomendaciones sea riguroso. Además, si se quiere que los médicos

clínicos —y los pacientes— confíen en ellas, el procedimiento ha de ser también transparente⁶.

En la elaboración de esta guía, las preguntas se han formulado de forma explícita, siguiendo el modelo PICO [Paciente, Intervención, Comparación y Resultado (outcome)]. Se ha revisado la literatura científica disponible hasta octubre de 2009 siguiendo la estrategia de búsqueda incluida en el anexo 1.

Para establecer los niveles de evidencia y el grado de recomendación de las diferentes intervenciones, se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group)⁷⁻¹¹. Desde la perspectiva GRADE, la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación indican, respectivamente, hasta qué punto podemos confiar en que el estimador del efecto de la intervención es correcto y hasta qué punto podemos confiar en que la aplicación de la recomendación conllevará más beneficios que riesgos⁷⁻¹¹.

En el anexo 2, se indican los criterios del Grupo de Trabajo GRADE para evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. El sistema GRADE se puede aplicar a una amplia variedad de intervenciones y contextos, y equilibra la necesidad de sencillez con la necesidad de considerar de forma global y transparente todos los aspectos importantes.

GRADE clasifica la calidad de la evidencia en alta, moderada, baja o muy baja, teniendo en cuenta el diseño del estudio, su ejecución, si la evidencia es directa o indirecta, la consistencia y la precisión de los resultados. Asimismo, distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de una recomendación, que van más allá de la calidad de la evidencia disponible. El sistema GRADE tiene varias ventajas sobre otros sistemas, incluyendo definiciones explícitas y juicios secuenciales durante el proceso de clasificación; ponderación de la importancia relativa de los resultados de la intervención; criterios detallados para asignar la calidad de la evidencia a cada resultado importante y al conjunto de los resultados que se consideran claves a la hora de formular la recomendación; así como consideraciones sobre el balance entre los beneficios y los riesgos, los inconvenientes y los costes¹².

1.6. Actualización

La guía se revisará en el año 2013, o con anterioridad, si fuera necesario debido a la aparición de información importante. Cualquier modificación relevante durante este período quedará reflejada en el formato electrónico.

2. Conceptos Generales de la EPOC

2.1. Definición

La EPOC se define como una enfermedad prevenible y tratable caracterizada por una limitación crónica y poco reversible al flujo aéreo. Esta limitación del flujo aéreo es por lo general progresiva y está asociada a una reacción inflamatoria anómala a partículas nocivas o gases, principalmente al humo de tabaco. Aunque la EPOC afecta a los pulmones, también se caracteriza por presentar efectos sistémicos^{1,13}.

Esta definición es reconocida por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS)¹⁴ y también por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)², y representa una evolución de la definición de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), la guía elaborada por The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) y la World Health Organization (WHO)¹³.

En el anexo 3, se describen una serie de términos y definiciones relacionados con la EPOC.

2.2. Clasificación

La limitación al flujo aéreo es un concepto que se define por la espirometría forzada, cuando el cociente que resulta de dividir el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) entre la capacidad vital forzada (FVC) posbroncodilatación es menor de 0,7. El valor del FEV_1 es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción y se utiliza como primer parámetro para clasificar la enfermedad (véase apartado 4.3.1). La clasificación más difundida es la propuesta por GOLD, que también es la utilizada por la ATS, la ERS y la SEPAR. En esta clasificación se definen cuatro estadios de gravedad (leve, moderada, grave y muy grave) en función del valor del FEV_1 (tabla 2.1). El estadio muy grave también incluye el criterio de insuficiencia respiratoria crónica. La presencia o ausencia de síntomas respiratorios (tos, ex-

pectoración o disnea) no modifica los estadios ni influye en esta clasificación.

No obstante, el carácter heterogéneo y sistémico de la EPOC ha hecho que en los últimos años se consideren también otras variables, además del FEV_1 , como el intercambio gaseoso, los volúmenes pulmonares, la percepción de síntomas, la capacidad para el ejercicio, la frecuencia de las exacerbaciones y la presencia de alteraciones nutricionales o índices combinados, como el BODE^{15,16}.

El índice BODE propone una clasificación multidimensional en los pacientes con EPOC avanzada, en función de cuatro factores: **B**: índice de masa corporal (*Body mass index*). **O**: obstrucción bronquial (*airflow Obstruction*). **D**: disnea (*Dyspnea*). **E**: distancia caminada en 6 minutos (*Exercise capacity*). En la tabla 2.2 se describe la puntuación de cada variable para obtener el índice. El índice BODE predice el riesgo de muerte. En la tabla 2.3 se describe la relación de este índice con la supervivencia del paciente con EPOC. La valoración de estas variables se presenta en el capítulo 4 de diagnóstico.

Nuevas aproximaciones al índice BODE, el BODEx y el ADO (Age, Dysnea, Obstruction), han sido recientemente publicadas^{17,18}. La propuesta del índice BODEx se basa en que el uso combinado del número de exacerbaciones y el índice BODE ofrece mayor capacidad predictiva que únicamente el índice BODE solo, y puede simplificar el modelo, sustituyendo la capacidad para realizar ejercicio (prueba de la marcha)¹⁷. La propuesta del índice ADO se basa en que es un índice simplificado de fácil uso, que tiene en cuenta, además de la función pulmonar, la edad de los pacientes y su nivel de disnea, y predice la probabilidad de que un paciente concreto muera en los siguientes tres años¹⁸.

2.3. Historia natural

Los datos referentes a la historia natural de los pacientes con EPOC se basan en los estudios de cohortes que incluyen como variable la función pulmonar. El más utilizado es el del British Medical Research Council (BMRC), propuesto por Fletcher y Peto¹⁹.

Tabla 2.1. Clasificación de la EPOC de la GOLD y la SEPAR

Estadio	FEV_1/FVC^*	FEV_1
I. Leve	< 0,70	$\geq 80\%$
II. Moderado	< 0,70	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$
III. Grave	< 0,70	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$
IV. Muy grave	< 0,70	$FEV_1 < 30\%$ o $FEV_1 < 50\%$ e insuficiencia respiratoria crónica

FEV_1 : volumen espiratorio máximo en 1 segundo; FVC: capacidad vital forzada.

*Todos los valores son posbroncodilatación.

Fuente: GOLD¹ y SEPAR².

Tabla 2.2. Descripción de la puntuación de cada variable para obtener el índice BODE

	Puntos			
Variables	0	1	2	3
FEV₁ (% valor de referencia)	> 65	50-64	36-49	< 36
Prueba de la marcha de 6 minutos Distancia recorrida (m)	> 350	250-349	150-249	< 150
Disnea (Escala MRC)	0-1	2	3	4
IMC (Peso/talla ²)	≥ 21	< 21		

Escala MRC: escala de valoración de la disnea propuesta por el British Medical Research Council; FEV₁: volumen espiratorio máximo en 1 segundo; IMC: índice de masa corporal.

Fuente: Celli BR et al, 2004¹⁵.

En estos estudios se muestra la diferente evolución de la función pulmonar según el hábito tabáquico y la susceptibilidad al mismo (figura 2.1). Los pacientes fumadores susceptibles, que suponen alrededor del 25% de los fumadores, presentan una pendiente más pronunciada en la caída del FEV₁ relacionada con la edad. Si estos pacientes dejan de fumar, no mejoran su capacidad ventilatoria, pero su curva de deterioro de la función pulmonar adopta la pendiente de los no fumadores, con lo que se ralentiza la evolución de la enfermedad¹⁹.

Hay personas que, debido a factores genéticos o a haber padecido infecciones en la infancia, parten de valores bajos del FEV₁, lo que provoca que sean más susceptibles a desarrollar EPOC en caso de que fumen.

Analizando estos estudios, se ha comprobado que presentan algunas debilidades metodológicas: la no inclusión de mujeres, el intervalo de edad de los pacientes incluidos (30-59 años) y el seguimiento realizado (sólo 8 años). Además, en la década de 1960, cuando se realizó el estudio, la técnica de la espirometría no estaba estandarizada. Otros estudios de cohortes similares también presentan problemas metodológicos diversos²⁰.

Recientemente, los resultados de la cohorte del *Framingham Heart Study Offspring* (grupo formado por los hijos de la cohorte original) muestran que los cambios en la función pulmonar de los no fumadores desde la adolescencia a la vejez son diferentes en los hombres que en las mujeres²¹. En ambos sexos la

susceptibilidad al efecto del tabaco sobre la función pulmonar es similar y se produce el doble de pérdida respecto a los no fumadores. En esta cohorte también se demuestra que el beneficio es mayor cuanto más precoz sea el abandono del hábito tabáquico, especialmente si se realiza antes de los 40 años de edad²¹.

Además del tabaquismo, otras exposiciones pueden acelerar el descenso del FEV₁, como la exposición laboral a determinados gases, el polvo o el calor^{22,23}.

La hipersecreción de moco y las infecciones recurrentes de las vías respiratorias bajas aumentan el riesgo de exacerbaciones e inciden, por tanto, en la historia natural de la enfermedad, favoreciendo la caída del FEV₁^{24,25}. Las exacerbaciones son habituales en la historia natural de los pacientes con EPOC, representando el motivo más frecuente de visitas al médico y de ingresos en el hospital, y constituyendo su primera causa de muerte. Además, los pacientes con frecuentes agudizaciones presentan un descenso mayor del FEV₁²⁵. El primer ingreso hospitalario por descompensación es un momento clave en la historia del paciente debido a las implicaciones pronósticas y menor supervivencia que conlleva^{26,27}.

Aparte de la progresiva caída del FEV₁ y de las frecuentes exacerbaciones, los pacientes con EPOC muestran signos de enfermedad por inflamación sistémica, reflejada en datos como la pérdida de masa corporal y ciertos cambios en otros órganos, como el musculoesquelético, lo que contribuye a la disminución de la capacidad de esfuerzo.

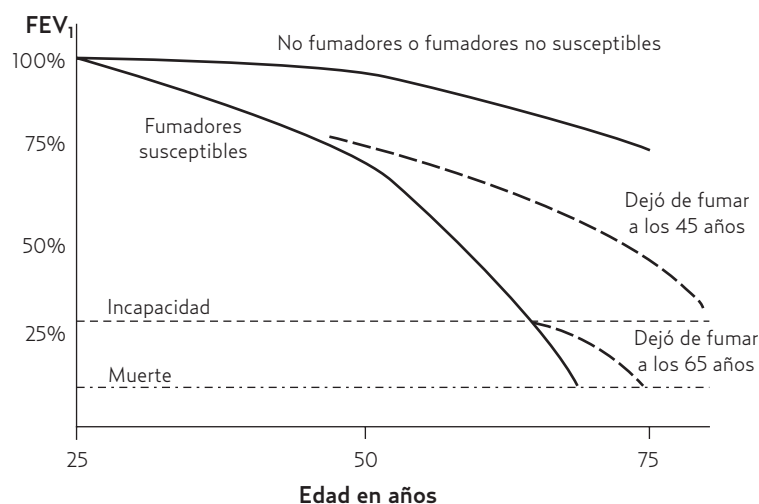
Los cambios emocionales (ansiedad y depresión) en pacientes con EPOC moderada-grave impactan negativamente en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y afectan al pronóstico de la enfermedad. En un estudio reciente²⁸ se han evaluado los cambios longitudinales que se producen a lo largo del tiempo en determinadas consecuencias de la enfermedad referidas por el paciente, como son la disnea, la CVRS, la ansiedad o la depresión, y se ha ob-

Tabla 2.3. Índice BODE.
Supervivencia a los 52 meses

Puntuación índice BODE	Supervivencia
1-2	82%
3-4	69%
5-6	60%
7-10	25%

Fuente: Celli BR et al, 2004¹⁵.

Figura 2.1. Evolución de la EPOC según el hábito tabáquico y la susceptibilidad del mismo



Fuente: Modificado de Fletcher C y Peto R, 1977¹⁹.

servado que todas ellas se deterioran de forma progresiva, al igual que sucede con el FEV_1 o el consumo máximo de oxígeno. Sin embargo, lo más destacado de este estudio fue que el empeoramiento no transcurre en paralelo, puesto que las correlaciones entre las consecuencias de la enfermedad percibidas por el paciente y los cambios en los índices fisiológicos fueron débiles²⁸.

Al progresar la EPOC, el paciente muestra una discapacidad como consecuencia de la disminución de la función pulmonar. La disminución del FEV_1 puede acompañarse de una disminución de la capacidad de difusión por destrucción del parénquima pulmonar (enfisema). En las fases avanzadas de la enfermedad se desarrolla insuficiencia respiratoria y, en consecuencia, hipertensión pulmonar (HTP) arterial, por hipoxia y cor pulmonale.

El cor pulmonale se define como una dilatación o hipertrofia del ventrículo derecho secundaria a una sobrecarga debida a enfermedades pulmonares en las que el denominador común es la hipertensión arterial pulmonar. La presencia de insuficiencia cardíaca no es necesaria para el diagnóstico. Desde un punto de vista fisiopatológico, se debe a un aumento de la poscarga debida a la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxia.

2.4. Pronóstico

En la tabla 2.4 se describen los principales factores pronósticos. El FEV_1 es un factor importante, pero existen otras dimensiones que a continuación se argumentan.

El mantenimiento del hábito tabáquico en el paciente con EPOC, además de repercutir en el pronóstico a

través de la progresión acelerada del deterioro del FEV_1 que produce¹⁹, está asociado a una mayor mortalidad, fundamentalmente debida a procesos cardiovasculares y oncológicos²⁹.

El índice de masa corporal (IMC) es otro factor relacionado con el pronóstico, de manera que un IMC menor de 21 kg/m² indica mal pronóstico³⁰. El deterioro del IMC se realiza fundamentalmente a costa de la masa muscular, lo cual se asocia a deterioro en la capacidad de realizar ejercicio, que también es un factor pronóstico para el paciente con EPOC³¹.

La actividad física habitual del paciente con EPOC se ve afectada directamente por la gravedad de la enfermedad, la capacidad de realizar ejercicio y la hiperinsuflación pulmonar, y está relacionada con los ingresos hospitalarios y con la mortalidad³²⁻³⁵.

La disnea es un parámetro esencial en la valoración inicial y en el seguimiento del paciente con EPOC,

Tabla 2.4. Factores pronósticos en la EPOC

FEV_1
Mantenimiento del hábito tabáquico
Índice de masa corporal
Actividad física habitual
Disnea
Deterioro de la función pulmonar
Atrapamiento aéreo
Alteraciones gasométricas
Hipertensión arterial pulmonar
Exacerbaciones
Ingresos hospitalarios
Comorbilidades

FEV_1 : volumen espiratorio máximo en 1 segundo.

dada su repercusión sobre la CVRS y su influencia sobre la elección del tratamiento. Del mismo modo, está demostrada su asociación con el pronóstico³⁶.

El pronóstico de los pacientes con EPOC está directamente relacionado con su nivel de gravedad. Existe peor pronóstico cuanto menor sea el porcentaje del FEV₁ respecto del teórico³⁹ (véase figura 2.1).

El atrapamiento aéreo es otro factor muy importante, especialmente en pacientes con enfermedad evolucionada³⁷, que repercute en su capacidad de realizar ejercicio, así como en la eficacia de sus músculos respiratorios, la disnea experimentada durante el ejercicio y, fundamentalmente, el pronóstico³⁸, correspondiéndose con un aumento de la mortalidad, tanto de causa respiratoria como global.

Las alteraciones gasométricas (hipoxemia, hipercapnia) influyen directamente en el pronóstico, hasta el punto de que cambian el nivel de gravedad en los casos de EPOC grave, que puede considerarse muy grave si el paciente presenta insuficiencia respiratoria crónica, aunque su FEV₁ sea > 30% (véase tabla 2.1). Del mismo modo, la corrección de estas alteraciones mejora el pronóstico de estos pacientes³⁹.

La hipertensión pulmonar (HTP) es una situación que se asocia con relativa frecuencia a la EPOC en sus estadios más graves⁴⁰ y que influye negativamente en su pronóstico. La causa de la HTP en la EPOC es la hipoxemia.

Las exacerbaciones son un acontecimiento frecuente y potencialmente grave que contribuye a un mayor deterioro de la función pulmonar, empeorando la CVRS, además de ser la causa más frecuente de ingreso hospitalario y de mortalidad^{24,25,41-43}. Cuanto peor es la función pulmonar, mayor es la incidencia de exacerbaciones, lo que influye directamente en el pronóstico. No obstante, existen pacientes muy evolucionados que apenas presentan exacerbaciones y otros leves-moderados que las sufren de forma repetida, por lo que no existe una relación lineal con el deterioro de la función pulmonar.

Por último, la presencia de comorbilidades en el paciente con EPOC es otro determinante fundamental del pronóstico. En el capítulo 6 se comentan algunos aspectos de los procesos patológicos (comorbilidades) que con más frecuencia se asocian a la EPOC y que, en mayor o menor medida, influyen en el pronóstico de quienes la padecen.

3. Epidemiología de la EPOC

La EPOC es una enfermedad que causa una gran morbilidad y mortalidad a escala mundial y que representa una importante carga económica y social. La morbilidad y prevalencia de la EPOC varían entre países y entre grupos de población diferente dentro de los países. En general, la EPOC se relaciona directamente con la prevalencia del tabaquismo, aunque en algunos países en desarrollo, la exposición continuada a productos de la combustión de biomasa (excrementos de animales domésticos, estufas y cocinas de leña) en ambientes cerrados se ha asociado a EPOC¹.

La evolución de la prevalencia de la EPOC depende fundamentalmente de dos factores: los efectos relacionados con la exposición tabáquica acumulada y el envejecimiento paulatino de la población. Por este motivo, se prevé que en la población mundial¹ y en España se asistirá a una epidemia de EPOC en las próximas décadas⁴⁴.

En la descripción epidemiológica de la EPOC existen limitaciones que se derivan de los cambios en la definición de la enfermedad y de la falta de registros sistemáticos. Por otra parte, se ha detectado un importante infradiagnóstico de los pacientes con EPOC, y muchos de los diagnosticados lo han sido sin el uso de la espirometría^{1,45}.

3.1. Prevalencia

Los estudios disponibles muestran diferentes prevalencias entre los distintos países. Recientes estudios multicéntricos realizados con similar metodología⁴⁶⁻⁴⁸, diseñados con el fin de superar las mencionadas limitaciones, han evidenciado amplias diferencias (tabla 3.1). Estas diferencias son atribuibles al hábito del tabaco, a factores ambientales y, posiblemente, a diferencias biológicas y genéticas u otros determinantes (género, raza, condición socioeconómica, altitud, etc.).

En nuestro ámbito, los resultados del estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC), en el año 1997, de carácter multicéntrico, en siete áreas diferentes del país, con base poblacional (población entre 40 y 69 años), realizado con espirometría, estiman una prevalencia de EPOC de 9,1% en el rango de edad estudiado (intervalo de confianza [IC] 95%: 8,1-10,2%)⁴⁵. La prevalencia entre los individuos fumadores es de 15% (IC 95%: 12,8-17,1%), en ex fumadores de 12,8% (IC 95%: 10,7-14,8%) y en los no fumadores de 4,1% (IC 95%: 3,3-5,1%). La prevalencia muestra importantes diferencias entre las áreas estudiadas.

La prevalencia en hombres es de 14,3% (IC 95%: 12,8-15,9%) y en mujeres de 3,9% (IC 95%: 3,1-4,8%). La elevada prevalencia del tabaquismo en España, junto a la incorporación con fuerza de las mujeres jóvenes a este hábito, hace prever un aumento en el número de personas afectadas de EPOC en el futuro⁴⁵.

Resultados de este estudio muestran que un elevado porcentaje de pacientes (el 78,2%) no habían sido previamente diagnosticados de EPOC. Este porcentaje fue más elevado entre la población de las áreas más rurales⁴⁵.

Los criterios diagnósticos que se utilizaron en el estudio IBERPOC fueron los antiguos de la European Respiratory Society (ERS), considerándose la existencia de obstrucción cuando el valor observado del cociente FEV₁/FVC es inferior al 88% del teórico en los hombres y al 89% del teórico en las mujeres⁴⁵.

El estudio EPI-SCAN proporciona una visión más actualizada de la prevalencia de la EPOC en nuestro medio. Se realizó a partir de una muestra poblacional de 4.274 adultos de 40-80 años de edad, reclutada en 11 centros de 10 ciudades (Barcelona, Burgos, Córdoba, Huesca, Madrid [dos centros], Requena, Sevilla, Oviedo, Vic y Vigo), representativa de las diferentes regiones socioeconómicas, geográficas y climáticas de nuestro país. Además, utilizó el criterio diagnóstico de EPOC vigente en la actualidad (FEV₁/FVC posbroncodilatador < 0,7)⁴⁹.

Tabla 3.1. Prevalencia de la EPOC en el mundo

Estudio	Prevalencia	Definición	Número
BOLD	♂ 8,5-18,8%	FEV ₁ /FVC < 70% PB;	9.425
	♀ 3,7-16,7%	FEV ₁ % < 80%	
PLATINO	7,8-19,7%	FEV ₁ /FVC < 70% PB;	5.303
PREPOCOL	6,2-13,5%		5.539

FEV₁: volumen espiratorio máximo en 1 segundo; FVC: capacidad vital forzada; PB: posbroncodilatación.
Fuente: BOLD⁴⁶, PLATINO⁴⁷, PREPOCOL⁴⁸.

Se obtuvo una prevalencia global de la EPOC del 10,2% (IC 95%: 9,2-11,1%), que fue más elevada en hombres (15,1%) que en mujeres (5,6%). La prevalencia de enfermedad moderada-muy grave (estadios II-IV de la clasificación GOLD) fue del 4,4% (IC 95%: 3,8-5,1%). La edad, el consumo de cigarrillos y un bajo nivel educativo fueron identificados como principales factores de riesgo⁵⁰.

Este estudio confirma la existencia de un notable infradiagnóstico de EPOC, puesto que sólo el 27% de los sujetos que la padecían habían sido diagnosticados previamente. Con respecto a los pacientes no diagnosticados, el subgrupo de pacientes diagnosticados tenía una enfermedad más grave, mayor consumo de tabaco acumulado y un mayor deterioro de la CVRS⁵⁰.

3.2. Mortalidad

Las enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores representan la quinta causa de defunción en la población general española (cuarta entre los hombres y décimo primera entre las mujeres)⁵¹. La tasa de mortalidad por EPOC por 100.000 habitantes, ajustada por población mundial, en el año 2006 fue de 450,03 en hombres y 238,47 en mujeres⁵¹. El rango de estas tasas se sitúa entre el 402,09 en Madrid y el 522,66 en Ceuta para los hombres y entre el 205,36 en Navarra y el 310,53 en Ceuta, en las mujeres (figuras 3.1 y 3.2). Las tasas de mortalidad aumentan de manera significativa, sobre todo en hombres, a partir de los 55 años (tabla 3.2).

La mortalidad por EPOC en España, comparando las tasas ajustadas por población mundial, muestra una tendencia a la disminución durante la última década, tanto en hombres como en mujeres (figura 3.3).

3.3. Otros datos sobre magnitud, coste y carga de enfermedad

Según el Registro de Altas de los Hospitales Generales del SNS, se reconocieron 29.856 altas hospitalarias en relación con episodios de EPOC en el año 2006, con una estancia media de 6,59 días⁵².

Dadas sus características de enfermedad crónica y progresiva, la EPOC supone un coste elevado, tanto en consumo de recursos sanitarios (ingresos hospitalarios, costes farmacológicos) como en pérdida de la CVRS de los pacientes⁵³. El coste asistencial medio por paciente desde su diagnóstico hasta el fallecimiento se estima en 27.500 euros, a lo cual se debe añadir un alto porcentaje de absentismo laboral. El diagnóstico precoz se asocia a mayor supervivencia y menores costes, siendo éstos de 13,9 años y 9.730 euros, respectivamente, cuando se diagnostican en estadio leve o moderado, frente a 10 años y 43.785 euros si el diagnóstico se hace en estadio grave^{54,55}.

3.4. Factores de riesgo

El consumo de tabaco es el principal factor de riesgo de la EPOC y representa un 80-90% del riesgo de desarrollar esta enfermedad¹. Otros factores de riesgo son la exposición laboral a polvos orgánicos e inorgánicos y gases químicos, la contaminación del aire interior proveniente de cocinar y calentarse mediante la combustión de biomasa en viviendas mal ventiladas, los altos niveles de contaminación del aire exterior y factores genéticos, como el déficit de alfa-1-antitripsina.

3.4.1. Tabaco

El tabaco es el factor más importante en el desarrollo de EPOC, y su relación causal ha sido establecida en numerosos estudios. Se estima que el riesgo absoluto de desarrollar EPOC entre fumadores está entre el 25 y el 50%^{56,57}. Además, se ha comprobado que el riesgo es proporcional al consumo acumulado de tabaco, de tal forma que el riesgo pasa del 260% (odds ratio: 2,6 [IC 95%: 1,86-3,7]) en los fumadores de 15-30 paquetes al año, al 510% (odds ratio: 5,1 [IC 95%: 3,69-7,1]) en los fumadores de más de 30 paquetes al año⁵⁰. El motivo más común de la disminución del FEV₁ en los pacientes con EPOC es el mantenimiento del hábito tabáquico (véase el apartado 2.4).

El consumo de tabaco, tanto en los países industrializados como en los países en vías de desarrollo, está muy extendido. En España, según los datos de

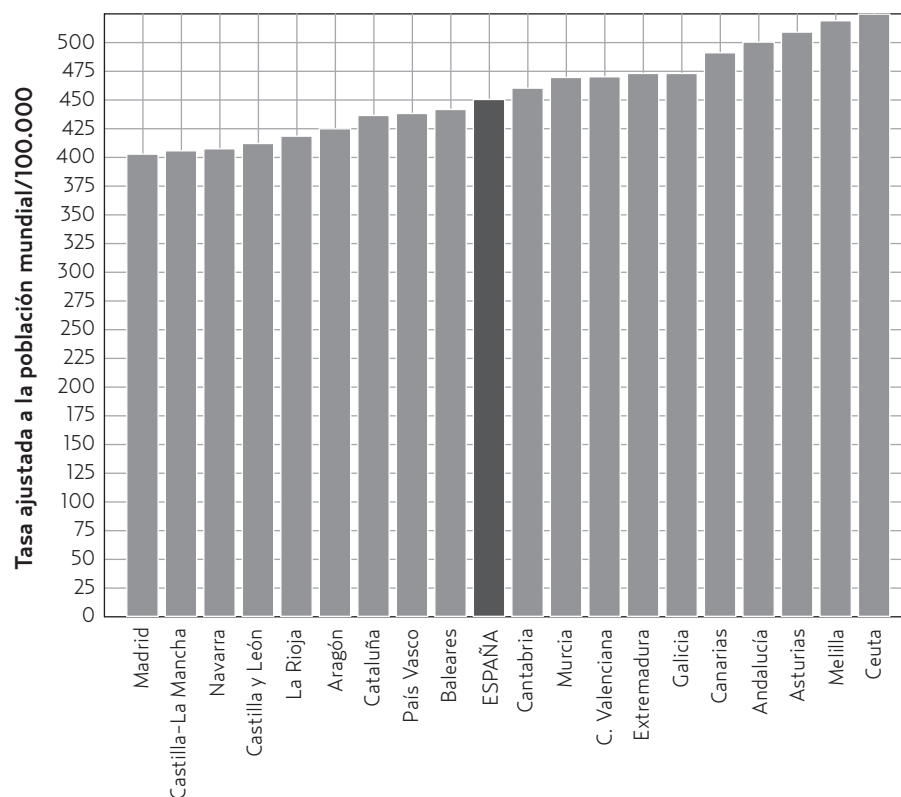
Tabla 3.2. Mortalidad por EPOC por grupos de edad. Tasas brutas.* Año 2006

	0-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85+
Hombres	0,0	2,0	5,0	10,0	21,0	116,0	491,0	1.951,0	4.840,0	3.315,0
Mujeres	1,0	1,0	5,0	12,0	12,0	31,0	92,0	335,0	1.235,0	1.828,0

* Tasas por 100.000.

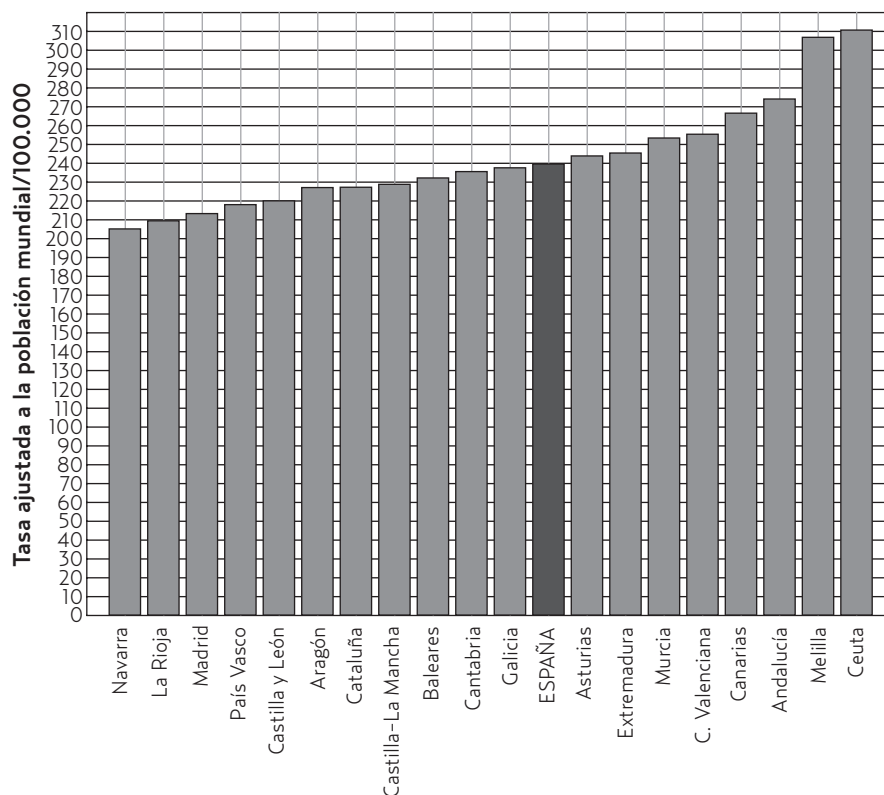
Fuente: Raciol. Mortalidad por todas las causas⁵¹.

Figura 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Año 2006.
Todas las edades. Hombres



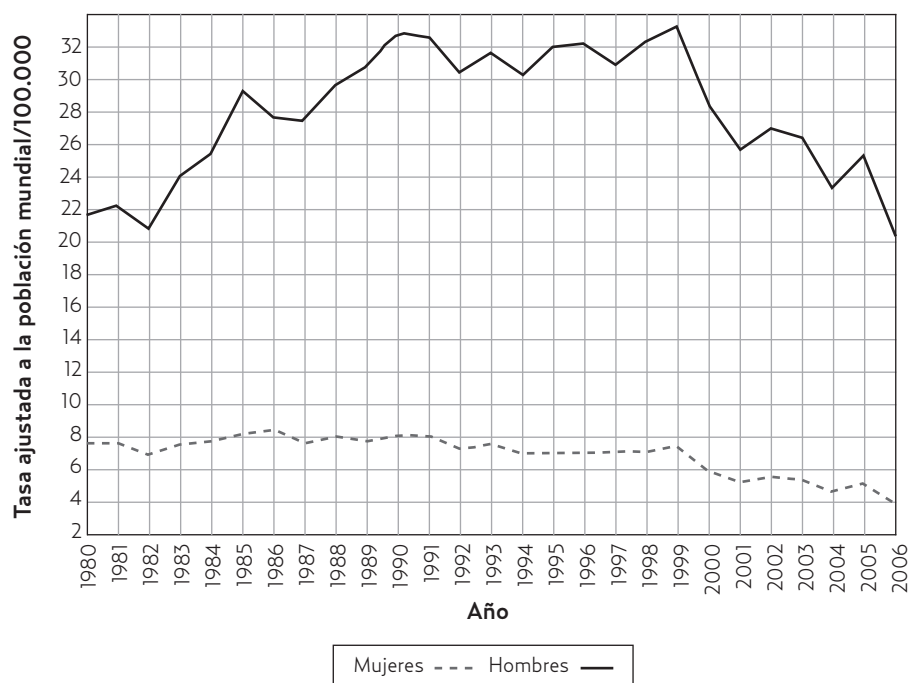
Fuente: Raciol. Mortalidad por todas las causas⁵¹.

Figura 3.2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Año 2006.
Todas las edades. Mujeres



Fuente: Raciol. Mortalidad por todas las causas⁵¹.

Figura 3.3. Tendencia temporal mortalidad por EPOC. Período 1980-2006. Todas las edades. Ambos sexos. España



Fuente: Raciol. Mortalidad por todas las causas⁵¹.

la Encuesta Nacional de Salud (ENS) de 2006⁵⁸, el 29,5% de la población adulta fuma (el 26,4% de manera regular y el 3,1% esporádicamente), con una tendencia temporal clara hacia una disminución del consumo, muy marcada en hombres (del 42,1 al 31,6% entre 1997 y 2006) y menor en mujeres (del 24,8 al 21,5% en el mismo período). Entre los jóvenes de 16 a 24 años, fuma un 33%, lo que significa que alrededor de 1,7 millones de jóvenes españoles son fumadores. El 28% de los jóvenes fuma a diario y el 5% lo hace ocasionalmente. Fuman el 34,4% de las chicas y el 32,1% de los chicos. La edad media de inicio en el consumo se sitúa alrededor de los 13 años.

Una pequeña proporción de casos de EPOC ocurre en personas que no han fumado nunca. Entre estas personas no fumadoras, el tabaquismo pasivo es un factor de riesgo que se ha implicado en la patogenia de la EPOC. Diversos estudios observacionales han demostrado que el tabaquismo pasivo se asocia a un mayor riesgo de EPOC, aunque los resultados entre los diversos estudios disponibles son discordantes⁵⁹⁻⁶².

Según datos de la ENS de 2006, la exposición infantil al humo de tabaco en el domicilio se estima en 24,1% en niños y 21,8% en niñas de 0 a 4 años, 32,4 y 32,7%, respectivamente, en niños y niñas de 5 a 9 años, y 39,6 y 42,3%, en niños y niñas de 10 a 14 años⁵⁸.

3.4.2. Exposición ambiental y atmosférica

La EPOC se asocia de modo consistente con la exposición ocupacional y la contaminación ambiental, incluyendo partículas orgánicas e inorgánicas, así como vapores, gases y humos. Los picos de contaminación atmosférica ambiental se han asociado a exacerbaciones de la EPOC, aunque no se ha demostrado que exista una relación directa con el desarrollo de la EPOC⁶³.

3.4.3. Factores genéticos

El enfisema hereditario, debido a la deficiencia de alfa-1-antitripsina, es el principal ejemplo de un factor genético que predispone a una disminución acelerada de la función pulmonar. El déficit congénito de alfa-1-antitripsina es una enfermedad autosómica recesiva que causa EPOC y cirrosis hepática⁶³⁻⁶⁵. Se estima que es responsable del 1% de los casos de EPOC y del 2-4% de los enfisemas.

3.4.4. Otros factores

Otros factores de riesgo que se han descrito son la edad, el género, las infecciones en edades tempranas y factores socioeconómicos⁶⁶.

La prevalencia de la EPOC aumenta con la edad y es más frecuente en hombres, pero este hecho parece estar más relacionado con el efecto acumulativo de otros factores de riesgo a los que se ha expuesto el individuo a lo largo de la vida que con la edad o el sexo⁶⁶. El papel de los antecedentes familiares es una mezcla de factores genéticos y ambientales.

En las clases sociales más desfavorecidas existe un mayor número de factores que se asocian al desarrollo de la enfermedad: mayor consumo de alcohol y tabaco, peores condiciones de las viviendas, infecciones frecuentes en la infancia y menos recursos sanitarios⁶⁶.

4. Diagnóstico de la EPOC

4.1. Manifestaciones clínicas

Habitualmente el paciente con EPOC es o ha sido fumador durante un tiempo prolongado y refiere el comienzo de sus síntomas a partir de los 40 años.

Los síntomas típicos de la EPOC son disnea, tos y expectoración. La disnea constituye el síntoma principal, aunque puede ser percibida de forma desigual, especialmente en los pacientes de mayor edad. Con frecuencia los pacientes adaptan su nivel de actividad física para reducir los síntomas. La disnea aparece en las fases más avanzadas de la enfermedad y se desarrolla de forma progresiva hasta limitar las actividades de la vida diaria⁶⁷. Existen varios instrumentos de medida de la disnea. Por su fácil registro y uso extendido, se recomienda la escala de valoración de la disnea (tabla 4.1) propuesta por el British Medical Research Council (BMRC)⁶⁸.

La tos crónica se caracteriza por su inicio insidioso, con frecuencia de predominio matutino y por ser productiva. El esputo suele ser mucoide y debe valorarse siempre el cambio de color o de volumen del mismo, ya que puede indicar una exacerbación. Un volumen excesivo sugiere la presencia de bronquiectasias. La expectoración hemoptoica obliga a descartar otros diagnósticos, principalmente carcinoma broncopulmonar.

También debe realizarse la anamnesis sobre la presencia o ausencia de síntomas derivados de las complicaciones asociadas, de los episodios de exacerbación y de la existencia de comorbilidades.

El examen físico no suele aportar datos relevantes en la enfermedad leve-moderada. En el estadio grave o muy grave, al realizar la auscultación pulmonar, puede objetivarse una espiración alargada, disminución del murmullo vesicular y la existencia de roncus

y sibilantes. Otros signos clínicos son: insuflación del tórax, pérdida de peso y de masa muscular, cianosis, edemas periféricos y signos de sobrecarga del ventrículo derecho.

4.2. Diagnóstico

El diagnóstico clínico de sospecha de EPOC ha de considerarse en todos los pacientes que presentan tos crónica, producción de esputo crónica, disnea y exposición a factores de riesgo, básicamente el hábito tabáquico, aunque hay que tener en cuenta que los síntomas referidos y la exploración física tienen muy baja especificidad y pueden ser comunes a distintos procesos patológicos⁶⁹. La sospecha clínica debe confirmarse por medio de una espirometría forzada con prueba broncodilatadora, imprescindible para establecer el diagnóstico de EPOC y valorar la gravedad de la limitación al flujo aéreo.

4.3. Pruebas iniciales

4.3.1. Espirometría

La espirometría forzada posbroncodilatación es la prueba que permite el diagnóstico y la evaluación de la EPOC porque es la manera más reproducible, normalizada y objetiva de medir la limitación del flujo de aire. Su técnica requiere unas condiciones que garanticen su calidad para que los resultados tengan valor clínico. Estas condiciones están estandarizadas, tanto para el instrumental como para la técnica, y es imprescindible que el profesional que la realice esté formado y entrenado^{1,2,14,70,71}.

Se considera que existe obstrucción al flujo aéreo si al dividir el FEV₁ entre el FVC posbroncodilatación el resultado es inferior a 0,7. Este valor consensuado comporta un riesgo de infradiagnóstico en edades jóvenes y de supradiagnóstico en edades avanzadas^{72,73}.

Tabla 4.1. Escala de valoración de la disnea MRC

Grado	Dificultad respiratoria
0	Ausencia de disnea, excepto al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, debido a la dificultad respiratoria o la necesidad de pararse a descansar al andar en llano siguiendo el propio paso
3	Necesidad de pararse a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

MRC: Medical Research Council.

Fuente: British Medical Research Council⁶⁸.

Parece probable que la utilización del límite inferior de la normalidad en lugar del punto de corte fijo de 0,7 como criterio diagnóstico de EPOC podría solucionar este problema⁷³, pero aún no se dispone de suficiente información sobre su impacto pronóstico para generalizar dicha recomendación⁷⁴.

La prueba broncodilatadora, consistente en repetir la espirometría después de administrar un broncodilatador de forma estandarizada, permite objetivar la reversibilidad de la obstrucción. Es positiva si se confirma un aumento en el FEV₁ superior a 200 ml y al 12% del valor prebroncodilatación. Se ha de realizar en la evaluación inicial del paciente para el diagnóstico de la EPOC y para descartar el diagnóstico de asma bronquial^{75,76}. Los objetivos de la espirometría en la evaluación inicial del paciente son la confirmación del diagnóstico de sospecha y descartar el diagnóstico de asma⁷². La gravedad de la EPOC se establece con el valor del FEV₁ posbroncodilatación, expresado como porcentaje del valor de referencia.

Aunque tradicionalmente se ha asumido que la presencia de una prueba broncodilatadora significativa puede orientar hacia un diagnóstico de asma y hacer menos probable el de EPOC, se ha observado que esta reversibilidad es muy variable en la EPOC y que con frecuencia se observan cambios a lo largo del tiempo⁷⁷. Por este motivo, en la actualidad, la existencia de una prueba broncodilatadora significativa no excluye diagnóstico de EPOC ni confirma el de asma. En los casos donde la respuesta es superior a 400 ml, se debe descartar asma⁷⁸.

La espirometría es una exploración reproducible, simple, no invasiva, segura y barata, que resulta esencial para la detección de la obstrucción al flujo aéreo. En el ámbito de la atención primaria, que es donde se atiende a la gran mayoría de los pacientes con EPOC, se debe realizar una espirometría de gran calidad, para lo cual se debe proporcionar una buena formación y un programa continuado de garantía de la calidad.

4.3.2. Radiografía simple de tórax

La radiografía de tórax suele ser normal en la mayoría de los casos o mostrar signos de hiperinsuflación pulmonar, atenuación vascular y radiotransparencia, que indican la presencia de enfisema. También pueden detectarse bullas, zonas radiolucientes o signos de HTP. Aunque la sensibilidad de la radiografía, para detectar una EPOC en general sea baja (del 50% en los estadios moderado-grave)^{79,80}, la presencia clara de hiperinsuflación con hipovascularización periférica son signos muy específicos de enfisema. La radiografía de tórax se debe solicitar para la

valoración inicial y para descartar complicaciones: disnea inexplicada de origen brusco (neumotórax), cambio en el patrón de la tos, esputo hemoptoico (neoplasia, tromboembolismo pulmonar), sospecha de neumonía.

4.4. Otras pruebas que se deben realizar a lo largo del seguimiento

4.4.1. Análisis de sangre

El hemograma no suele afectarse, a menos que se presenten complicaciones. La leucocitosis con neutrofilia aparece en las exacerbaciones de causa infecciosa. Una leucocitosis leve puede ser debida al tabaquismo activo o al tratamiento con corticoides. La poliglobulia es proporcional a la gravedad y a la antigüedad de la insuficiencia respiratoria. En pacientes graves puede apreciarse una anemia de trastornos crónicos, como reflejo de la afectación sistémica de la enfermedad.

En todo paciente con EPOC se determinará la concentración plasmática de alfa-1-antitripsina, al menos en una ocasión^{64,81}. El proteinograma permite realizar el cribado del déficit de alfa-1-antitripsina. Esta proteína constituye el mayor porcentaje de la fracción de alfa-globulinas. Un valor inferior al 2,3% en ausencia de hipoalbuminemia obliga a realizar la determinación específica del fenotipo⁸².

4.4.2. Pulsioximetría

Es la medida no invasiva de la saturación de oxígeno de la hemoglobina de la sangre arterial. No sustituye a la gasometría. Es útil ante la sospecha de hipoxemia, ya sea en los pacientes muy graves o en el manejo de las exacerbaciones, o en la valoración y seguimiento de programas domiciliarios o de rehabilitación.

4.4.3. Prueba de la marcha de los 6 minutos

Consiste en que el paciente recorra la mayor distancia posible en 6 minutos, en terreno llano, siguiendo un protocolo estandarizado. El paciente deberá ir en compañía del examinador, quien previamente le habrá informado de las características de la prueba. Ésta sirve para evaluar el grado de tolerancia al ejercicio a esfuerzos submáximos y ha demostrado ser un buen predictor de la supervivencia y de la tasa de reingresos hospitalarios por exacerbación⁸³⁻⁸⁵.

Tabla 4.2. Pruebas complementarias en el estudio del paciente con EPOC

Prueba	Indicaciones
Gasometría arterial	Estadios EPOC III y IV o $FEV_1 < 1$ litro Disnea puntuación escala MRC de 3-4 Signos de hipertensión pulmonar y/o cor pulmonale Hematocrito $> 55\%$ Cianosis y/o saturación de O_2 mediante pulsioximetría $< 92\%$ Indicación y seguimiento de pacientes con OCD
Volúmenes pulmonares estáticos	Sospecha de componente restrictivo Estadios EPOC III y IV para estudio de hiperinsuflación pulmonar
Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)	Estadios EPOC III y IV Hipoxia o disnea intensa, no proporcional al grado de obstrucción Estudio de enfisema
Alfa-1-antitripsina sérica	Realizar en todos los EPOC (una vez en el seguimiento) Realizar de forma precoz si < 45 años y/o historia familiar de EPOC
TAC torácico	Descartar otras neumopatías asociadas (bronquiectasias, estudio de enfisema)
Prueba de la marcha de los 6 minutos	Calcular el BODE Estadios EPOC III-IV Valoración previa a rehabilitación respiratoria
Pulsioximetría nocturna	Sospecha de desaturación durante el sueño o SAHS
Electrocardiograma	Estadios EPOC III y IV Sospecha de enfermedad cardiovascular asociada (comorbilidad) cor pulmonale
Ecocardiografía	Sospecha de hipertensión pulmonar, cor pulmonale Sospecha de cardiopatía asociada
Estudio del sueño	Oximetría nocturna/polisomnografía. Sólo si se sospecha SAHS, poliglobulia y/o insuficiencia cardíaca
Presiones máximas inspiratoria/espironatoria	Sospecha de miopatía-neuropatía asociada Valoración previa a rehabilitación respiratoria
Prueba de esfuerzo	Valoración previa a la rehabilitación pulmonar

BODE: B – índice de masa corporal –IMC– (Body-mass index). O – obstrucción bronquial (airflow Obstruction). D – disnea (Dyspnea). E – distancia caminada en 6 minutos (Exercise capacity); FEV_1 : volumen espiratorio máximo en 1 segundo; MRC: Medical Research Council; OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria; SAHS: síndrome de apnea hipoapnea del sueño; TAC: tomografía axial computarizada.

Pequeñas diferencias percibidas por el paciente pueden ayudar a los clínicos a interpretar la eficacia de tratamientos sintomáticos para la EPOC⁸⁶. Recientemente, se ha publicado un estudio que propone una nueva valoración del cambio clínicamente significativo en el test de la marcha y concluye que un cambio en al menos 35 metros, en la distancia caminada en 6 minutos, es relevante en pacientes con EPOC moderada y avanzada⁸⁷.

En el anexo 4, se describe la prueba de la marcha en 6 minutos.

4.4.4. Otras pruebas complementarias

En la tabla 4.2 se relacionan diversas pruebas complementarias en el estudio del paciente con EPOC.

4.5. Diagnóstico diferencial

Se realizará con cualquier patología que curse con tos, expectoración y/o disnea, principalmente asma, bronquiectasias e insuficiencia cardíaca.

El asma puede aparecer a cualquier edad. Suele presentar antecedentes familiares y/o personales de atopia y no está asociado al tabaquismo. Son características la limitación al flujo aéreo reversible y la variabilidad en los síntomas.

Las bronquiectasias se manifiestan con expectoración abundante (se han de sospechar si el paciente presenta más de 30 ml/día). El diagnóstico se realiza con la tomografía axial de alta resolución (TA-AR).

En la insuficiencia cardíaca suelen existir antecedentes de hipertensión arterial y/o cardiopatía isquémica. En el estudio de la función pulmonar se detecta una limitación ventilatoria restrictiva en lugar de obstructiva. Sin embargo, los síntomas de ambas enfermedades se solapan con frecuencia e incluso algunos estudios sugieren que los pacientes con EPOC tienen una elevada prevalencia de insuficiencia cardíaca asociada. El diagnóstico se realiza por la presencia de signos y síntomas típicos con la confirmación por ecocardiografía.

Otras enfermedades con las que se ha de realizar el diagnóstico diferencial son la tuberculosis, la obstrucción de la vía aérea superior, la fibrosis quística, la neumoconiosis y la bronquiolitis obliterante.

4.6. Criterios de consulta al neumólogo de referencia

En la tabla 4.3 se indican una serie de situaciones en que los médicos de atención primaria deberían consultar a los especialistas de referencia.

4.7. Parámetros de seguimiento del paciente con EPOC

En cada visita se ha de realizar la valoración clínica, incidir en el consejo antitabaco, comprobar la existencia de complicaciones y ver la adecuación del tratamiento (y correcto uso de los inhaladores) y cumplimentación del mismo. Se tendrán que solicitar las pruebas complementarias oportunas (véase tabla 4.2).

Es importante el papel de enfermería en la educación del paciente y en el consejo de las medidas no farmacológicas.

La periodicidad del seguimiento dependerá de la estabilidad del paciente, de la gravedad de la enfermedad y de los recursos de la zona. Se realizará de forma coordinada entre los equipos de atención primaria y especializada. Como mínimo, los pacientes leves-moderados se controlarán una vez al año y los graves y muy graves cada 4-6 meses.

Tabla 4.3. Indicaciones para consultas sobre el paciente al especialista de referencia

Dudas en el diagnóstico
Si no se dispone de espirómetro, hay que remitir siempre al paciente al especialista para confirmar el diagnóstico
Pacientes con frecuentes exacerbaciones
Presencia de cor pulmonale
Tras un ingreso hospitalario a causa de la EPOC (en caso de que no haya sido visitado por un neumólogo)
Indicación de oxigenoterapia continua domiciliaria
Enfermedad en sujetos jóvenes o con sospecha de déficit de alfa-1-antitripsina
Valoración de posibles tratamientos quirúrgicos (bullectomía, reducción de volumen, trasplante) o de ventilación mecánica no invasiva
Disnea desproporcionada en pacientes con enfermedad en grado moderado
Rápido deterioro clínico o de la función pulmonar

5. Exacerbaciones

El curso clínico de la EPOC se ve salpicado con frecuencia por episodios transitorios de aumento de síntomas, definidos por lo general como exacerbaciones. Inicialmente estos cuadros de inestabilidad se consideraban epifenómenos en la historia natural de la EPOC. Sin embargo, evidencias recientes indican que, por el contrario, contribuyen de forma decisiva a un deterioro del estado de salud, generan unos elevados costes, afectan a la progresión de la enfermedad y aumentan el riesgo de muerte⁸⁸⁻⁹².

5.1. Definición

La exacerbación se define como un evento en el curso natural de la enfermedad caracterizado por un aumento en la disnea, tos y/o esputo basal del paciente que va más allá de las variaciones diarias, que es agudo en su inicio y precisa un cambio en la medicación regular^{1,2}.

A partir de los registros de síntomas diarios, se ha observado que el paciente sufre cerca de la mitad de estas descompensaciones sin llegar a acudir a su médico (exacerbaciones no documentadas). Estos episodios, en general, son más leves y habitualmente no precisan atención sanitaria que exija un cambio en la medicación regular, pero empeoran la CVRS^{88,93,94}.

Además de la gravedad de la exacerbación, la frecuencia de aparición también impacta sobre la evolución de la enfermedad. En promedio, los pacientes con EPOC experimentan 1-4 exacerbaciones/año⁹⁵. Sin embargo, la distribución es muy variable, y mientras algunas personas no sufren apenas descompensaciones, otras presentan repetidos eventos. Muchos de estos episodios se observan en racimos (*cluster*)⁹⁶, lo que plantea la duda de si realmente son nuevas exacerbaciones o son resoluciones incompletas del episodio precedente. Una revisión sistemática (RS) reciente sobre 22 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) destinados a evaluar el impacto del tratamiento farmacológico sobre las exacerbaciones de la EPOC no encontró ningún estudio que discriminase estos aspectos, por lo que el número total de exacerbaciones podría estar sobrestimado en los ECA⁹⁷.

5.2. Etiología de la exacerbación

La tabla 5.1 recoge las causas más frecuentes de exacerbación de la EPOC^{98,99}. Identificarlas es de gran importancia para un adecuado tratamiento. Sin embargo, aproximadamente en un tercio de los casos, la etiología no se llega a conocer. Entre el 50 y el 70% de las ocasiones, la causa de la exacerbación es la infección del árbol traqueobronquial. La contamina-

Tabla 5.1. Causas de exacerbación de la EPOC

Virus	Rinovirus
	Coronavirus
	Influenza
	Adenovirus
	Virus respiratorio sincitial
Bacterias	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Organismos atípicos	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Polución ambiental	Ozono
	Partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ de diámetro
	Dióxido de sulfuro
	Dióxido de nitrógeno

ción ambiental puede ser la causante del 5-10% de las exacerbaciones.

Las infecciones víricas representan cerca del 30% de todas las exacerbaciones de causa infecciosa, aunque algunos estudios recientes, empleando técnicas más sofisticadas, elevan hasta el 50% el número de exacerbaciones infecciosas dependientes de los virus. Las bacterias identificadas con mayor frecuencia son *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*, aunque en exacerbaciones graves, las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* pueden ser frecuentes. La presencia de coinfección por bacterias y virus se ha descrito recientemente hasta en un 25% de los pacientes hospitalizados, sugiriéndose una cierta susceptibilidad a la infección bacteriana tras el proceso vírico.

En pacientes con EPOC, otras muchas enfermedades pueden producir un incremento de disnea que puede simular una exacerbación, e incluso complicarla (neumonía, neumotórax, embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca, etc.). Por consenso, estas otras enfermedades han sido excluidas del diagnóstico de exacerbación, es decir, no se pueden considerar causas de exacerbación, puesto que no afectan a su fisiopatología. La tabla 5.2 recoge los diagnósticos diferenciales más relevantes.

5.3. Diagnóstico y evaluación de la exacerbación

La evaluación de un paciente con una posible exacerbación de la EPOC debe centrarse en valorar la gravedad del episodio y excluir otras causas de deterioro en los síntomas. Una historia clínica completa y el examen físico son elementos esenciales. Particularmente importante es conocer cuál es la situación

Tabla 5.2. Diagnóstico diferencial ante un deterioro de síntomas en pacientes con EPOC estable

Causas respiratorias	Exacerbación de la EPOC
	Neumonía
	Neumotórax
	Embolia pulmonar
	Derrame pleural
	Carcinoma broncogénico
	Fractura costal
Causas cardíacas	Insuficiencia cardíaca
	Arritmias cardíacas
Otras	Obstrucción de la vía aérea superior
	Fármacos (sedantes, narcóticos, betabloqueantes no selectivos, etc.)
	Fractura vertebral

basal del paciente, sobre todo el grado de disnea, los antecedentes de exacerbaciones previas, el grado de limitación al flujo aéreo, el intercambio de gases arteriales y la presencia de comorbilidades.

En la exploración física se deberán descartar signos y síntomas que confieran gravedad a la exacerbación como la presencia de inestabilidad hemodinámica, fracaso de la musculatura respiratoria o encefalopatía hipercápnica. La obnubilación es el signo más orientativo de una exacerbación grave en un paciente con EPOC muy grave.

En la atención ambulatoria de la exacerbación, se aconseja el uso de la pulsioximetría. No se recomienda realizar la radiografía de tórax de rutina; sólo es pertinente en el caso de mala evolución clínica o sospecha de neumonía. El electrocardiograma permite descartar arritmias.

El análisis de esputo deberá considerarse en aquellos casos que presenten frecuentes exacerbaciones, necesidad de ventilación asistida y/o ante un fracaso antibiótico.

No se consideran necesarios la realización de la espirometría o la determinación del flujo espiratorio máximo, ya que ofrecen poca información, pues los cambios observados en estas variables durante la exacerbación suelen ser pequeños, sus valores absolutos pueden ser incorrectos y técnicamente son difíciles de obtener en estas circunstancias.

5.4. Criterios de derivación

Las exacerbaciones pueden controlarse de forma ambulatoria o en el hospital. La tabla 5.3 recoge los criterios que se deben considerar para remitir al paciente al hospital en el transcurso de una exacerbación.

La gravedad basal de la enfermedad es un criterio recogido sistemáticamente en todas las guías^{1,2,100}, recomendándose la valoración hospitalaria en los pacientes con FEV₁ inferior al 50% del teórico que presenten exacerbación moderada-grave de cualquier naturaleza. Sin embargo, y a pesar de que el paciente con enfermedad avanzada tiene más probabilidades de presentar una agudización grave, en ocasiones también puede cursar con una exacerbación leve que probablemente no precise asistencia hospitalaria. Por el contrario, pacientes leves pueden presentar a veces descompensaciones graves. Por este motivo, se aconseja registrar otros síntomas o signos sugestivos de gravedad, como, por ejemplo, la presencia de disnea intensa, sobre todo cuando es brusca, aparición de signos no presentes previamente (cianosis, edemas, etc.), la existencia de comorbilidades graves para las cuales la exacerbación comporte un riesgo o la falta de respuesta al tratamiento previo.

Los pacientes que presentan frecuentes exacerbaciones tienen un potencial alto para sufrir un fracaso terapéutico, necesidad de hospitalización y mayor riesgo de mortalidad, por lo que en ellos también se recomienda la valoración hospitalaria. La necesidad de descartar determinadas complicaciones es asimismo un criterio de derivación en aquellos centros que no dispongan de los medios necesarios.

Tabla 5.3. Indicaciones para remitir al paciente a valoración hospitalaria

Incremento acusado de la intensidad de los síntomas EPOC grave o estadio III
Aparición de signos de gravedad nuevos (p. ej., cianosis, edema periférico)
Fracaso terapéutico previo (falta de respuesta al tratamiento)
Comorbilidades significativas
Exacerbaciones frecuentes en el año previo
Presencia de arritmias cardíacas de nueva aparición
Descartar otros diagnósticos (neumonía, neumotórax, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, etc.)
Apoyo domiciliario insuficiente

Fuente: GOLD¹ y SEPAR².

6. Comorbilidades en la EPOC

La EPOC además de las alteraciones pulmonares secundarias a una obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, se caracteriza, por la presencia de diversas alteraciones extrapulmonares o sistémicas. Esta patología asociada conlleva un elevado riesgo individual e incide de forma muy significativa tanto en la CVRS percibida por el paciente, como en su pronóstico. Asimismo, la comorbilidad se ha asociado con una mayor mortalidad en pacientes con EPOC¹⁰¹.

Antonelli es uno de los primeros autores que describieron el impacto y las repercusiones de las comorbilidades en la EPOC¹⁰². Los estudios hospitalarios que han evaluado la comorbilidad asociada a la EPOC en pacientes ingresados utilizando los registros y las bases de datos y códigos de altas hospitalarias estiman que el diagnóstico principal o secundario de EPOC se sitúa entre el 3,5 y el 8,5% de las altas hospitalarias^{103,104}. Otros estudios han evaluado la comorbilidad entre los pacientes ambulatorios^{102,105,106}.

Los diversos estudios disponibles han evaluado la comorbilidad con diferentes criterios. A pesar de que no existe un criterio único para medir la comorbilidad de manera objetiva, el índice de Charlson es el más aceptado y sirve para establecer comparaciones entre

estudios¹⁰⁷ (tabla 6.1). Este índice contempla las diferentes morbilidades asociadas a la EPOC. Un inconveniente de este índice en la EPOC es que no tiene en cuenta algunas comorbilidades como la anemia, la miopatía, el índice de masa corporal (IMC) disminuido o el síndrome de apnea hipoapnea del sueño (SAHS).

Asimismo, se ha demostrado que la presencia de EPOC aumenta el riesgo de ingreso por otras patologías. En un estudio de seguimiento de 1.522 pacientes con EPOC, se apreció un incremento del riesgo de hospitalización respecto de los sujetos controles sin esta enfermedad como consecuencia de infecciones, cáncer, enfermedades psiquiátricas y, especialmente, enfermedad cardiovascular, cuyo riesgo de ingreso se incrementó al doble si el paciente presentaba también EPOC¹⁰⁸.

A continuación se describen algunas de las comorbilidades que con más frecuencia aparecen asociadas con la EPOC.

6.1. EPOC y cardiopatía isquémica

La EPOC y la cardiopatía isquémica comparten el tabaco como agente etiológico común y el hecho de que en ambos casos su incidencia aumenta con la edad. Los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y lo mismo su-

Tabla 6.1. Índice de comorbilidad de Charlson

Sumar 1 punto por cada una de las siguientes enfermedades	Cardiopatía isquémica
	Insuficiencia cardíaca
	Enfermedad vascular periférica
	Enfermedad cerebrovascular leve
	Demencia
	EPOC
	Enfermedad del tejido conectivo
	Úlcera péptica
	Enfermedad hepática leve
	Diabetes en tratamiento farmacológico
	Insuficiencia renal leve
Sumar 2 puntos por cada una de las siguientes enfermedades	Hemiplejia
	Insuficiencia renal con creatinina > 3 mg/dl en diálisis
	Diabetes con neuropatía o retinopatía
	Neoplasia
	Leucemia
	Linfoma
Sumar 3 puntos por:	Cirrosis hepática con hipertensión portal
Sumar 6 puntos por:	Cáncer sólido con metástasis
	Sida

cede al contrario¹⁰⁹. En un estudio sobre 4.284 pacientes atendidos por síndrome coronario agudo, se describió una mortalidad del 21% en pacientes diagnosticados de EPOC frente a un 9% de muertes entre los casos sin EPOC ($p > 0,001$)¹¹⁰. La EPOC también se asoció de forma independiente a un incremento del riesgo de muerte a largo plazo (hazard ratio [HR]: 2,15; IC 95%: 1,52-3,02). Si se evalúan las causas de muerte entre los pacientes con EPOC, se observa que, con independencia de la gravedad basal de la enfermedad, la mortalidad cardiovascular, especialmente por cardiopatía isquémica, es responsable del 20-25% de todas las muertes¹¹¹. En un gran porcentaje de pacientes con enfermedad cardiovascular, especialmente cardiopatía isquémica, no se llega a considerar, y por tanto, no se evalúa la posible existencia de una obstrucción al flujo aéreo¹¹¹.

Otro aspecto esencial que comparten la cardiopatía isquémica y la EPOC es el síntoma de disnea. Cuando coinciden las dos enfermedades en un paciente con disnea hay que realizar una evaluación muy precisa para diferenciar en qué medida contribuye cada una a dicho síntoma, dado que la disnea puede ser un equivalente anginoso y puede ser difícil decidir el ajuste terapéutico que mejore la capacidad funcional del paciente.

Un punto a tener en cuenta es que en las exacerbaciones de la EPOC se puede elevar el nivel de tropoinas plasmáticas, lo que en ocasiones supone problemas a la hora de establecer el diagnóstico diferencial entre dicho proceso y un infarto de miocardio subagudo en un paciente con disnea. En estos casos, puede ser de ayuda para el diagnóstico diferencial la creatinfosfocinasa MB (CPK MB), cuyos valores no se alteran en las exacerbaciones^{112,113}.

6.2. EPOC e insuficiencia cardíaca

Anteriormente se ha comentado la dificultad que puede existir para establecer el diagnóstico diferencial entre EPOC y cardiopatía isquémica en situaciones agudas (véase apartado 6.1). Esta dificultad es mayor en el caso de la insuficiencia cardíaca debido a la mayor similitud de sus síntomas y a la frecuencia con que se asocian ambos procesos, siendo la insuficiencia cardíaca la causa cardiológica más frecuente de ingreso en pacientes con EPOC¹¹⁴. En la tabla 6.2 se muestran las claves para establecer el diagnóstico diferencial.

6.3. EPOC y enfermedad tromboembólica

El tromboembolismo pulmonar (TEP) puede presentarse en la cuarta parte de los pacientes con exacerbación de causa no filiada^{115,116}.

En cualquier exacerbación de la EPOC que requiera hospitalización del paciente, se deberá considerar la posibilidad de que exista un TEP, con el fin de iniciar el tratamiento con heparina a dosis terapéuticas de la manera más precoz. No existen criterios clínicos definidos para seleccionar a los pacientes con más probabilidad de presentar TEP.

En un estudio seleccionado para un metaanálisis sobre la prevalencia de TEP en pacientes con exacerbación de EPOC, se observó una mayor frecuencia de dolor torácico entre los pacientes con TEP; a su vez, los pocos casos que presentaron síncope correspondieron en su totalidad a casos con TEP, si bien no constituyeron más que el 6% del total de pacientes con TEP¹¹⁷.

6.4. EPOC y enfermedad cerebrovascular

Diversos estudios han mostrado la relación existente entre el deterioro de la función pulmonar y el aumento del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV)¹¹⁸⁻¹²⁰. Aunque se han asociado algunos factores de riesgo que podrían explicar esta relación (tabaquismo, edad, HTA, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipoxemia), los análisis realizados neutralizando dichos factores mantienen la relación mencionada entre la función pulmonar y el aumento del riesgo de ACV.

6.5. EPOC y alteraciones endocrinometabólicas

6.5.1. Alteración del metabolismo de la glucosa

En España se ha observado una prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con EPOC que se sitúa entre el 12,5 y el 17%^{121,122}.

Por otro lado, el uso de corticoides sistémicos en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC multiplica por 5,5 el riesgo de hiperglucemia¹²³. Se trata de una hiperglucemia pospandrial transitoria que cede cuando el paciente supera la exacerbación y abandona el tratamiento de los corticoides. En el período en que la hiperglucemia esté presente, se puede tratar con medidas higiénico-dietéticas, hipoglucemiantes orales y/o insulina.

A su vez, se ha comprobado que la hiperglucemia condiciona una peor evolución de las exacerbaciones de la EPOC, con mayor tiempo de hospitalización y

Tabla 6.2. Diagnóstico diferencial entre EPOC e insuficiencia cardíaca

	EPOC	Insuficiencia cardíaca
Historia clínica	≥ 10 paquetes-años	Cardiopatía isquémica, HTA
	Exposición ambiental	Disnea de esfuerzo
	Disnea progresiva, persistente, con exacerbaciones	Disnea paroxística nocturna
	Tos y expectoración crónicas	Tos nocturna
		Ortopnea
Exploración física	Hiperinsuflación: tórax en tonel, timpanismo torácico	Ingurgitación yugular
	Sibilantes	Edemas
	Disminución del murmullo vesicular	Tercer tono
	Espiración alargada	Crepitantes en las bases
		Desplazamiento impulso apical
Exploraciones complementarias	Rx tórax: atrapamiento aéreo (aplanamiento diafragmático, horizontalización de las costillas)	Rx tórax: cardiomegalia, redistribución vascular
	Espirometría obstructiva	ECG: hipertrofia ventrículo izquierdo, arritmias, isquemia
		Ecocardiograma alterado
		Péptido natriurético elevado

ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; Rx: radiografía.

Fuente: adaptado de Pena X¹¹⁴.

mayor probabilidad de aislamiento en cultivos de bacterias gramnegativas¹²⁴.

Las personas que padecen de síndrome metabólico¹²⁵ tienen una probabilidad tres veces mayor de sufrir un ataque cardíaco o un ACV y dos veces mayor de morir por estas causas que las personas que no lo padecen. Se ha observado una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con EPOC que en un grupo control (47 y 21%, respectivamente)¹²⁶.

6.5.2. Osteoporosis

Según las estimaciones de una revisión sistemática (RS) reciente, la prevalencia de la osteoporosis y de la osteopenia varía entre el 9 y el 69% y entre el 27 y el 67%, respectivamente¹²⁷. En esta RS se señala que la prevalencia de osteoporosis en pacientes con EPOC es por lo general más elevada que en las personas sanas o con otras patologías respiratorias¹²⁷. Entre los individuos incluidos en el ensayo clínico aleatorizado (ECA) TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health), también se confirma que la preva-

lencia, con independencia del género, es elevada entre los pacientes con EPOC¹²⁸.

La osteoporosis se relaciona con la existencia de factores de riesgo asociados a la EPOC (tabaquismo, bajo IMC, escasa actividad física, déficit de vitamina D, uso de corticoides). Sin embargo, parece persistir una mayor prevalencia de osteoporosis una vez aislados estos factores, lo cual hace sospechar que está ligada al concepto de EPOC como enfermedad con un componente inflamatorio sistémico¹²⁹. Las conclusiones de la RS son que la osteoporosis en la EPOC se correlaciona principalmente con las medidas antropométricas, la gravedad de la enfermedad y el uso de corticoides, aunque no se ha demostrado causalidad¹²⁷.

La incidencia de fracturas varía entre los diferentes estudios^{128,129,130}. Tras controlar otros factores de confusión potencialmente causantes de osteopenia, se ha encontrado una frecuencia de fracturas vertebrales de casi un 49% en hombres con EPOC de 50 o más años que no utilizaban corticoides inhalados o sistémicos¹³⁰. En el mismo estudio, en el grupo de hombres usuarios de corticoides inhalados, la frecuencia de fracturas vertebrales fue del 57% y en los que utiliza-

ban corticoides sistémicos de hasta el 63%. La probabilidad de presentar fracturas vertebrales en este último grupo fue de casi el doble respecto del grupo que no utilizaba corticoides¹³⁰. Por el contrario, en el estudio TORCH la incidencia de fracturas es baja y similar en todos los tratamientos¹²⁸.

6.5.3. Índice de masa corporal

Se ha observado que el IMC influye a largo plazo en la supervivencia de los pacientes con EPOC, de manera que un IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ empeora significativamente la supervivencia¹³¹. También se ha comprobado en pacientes con EPOC grave y un IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ que el aumento de peso mejora la supervivencia, y si presentan un IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, la supervivencia es mayor en los que mantienen el peso estable¹³². Por otro lado, independientemente del IMC, la pérdida de peso significativa en cualquier paciente con EPOC aumenta el riesgo de mortalidad.

Aunque el IMC es el parámetro antropométrico más utilizado, no ofrece información sobre la composición corporal. El peso corporal consiste en la masa grasa, el agua extracelular y la masa celular corporal (MCC). Esta última refleja la cantidad de tejido metabólicamente activo y contráctil. Aproximadamente el 60% de la MCC es músculo. En la práctica clínica, no existe ningún método capaz de medir la MCC, por lo que el parámetro que mejor refleja el estado nutricional es la masa libre de grasa. Existen diferentes métodos para evaluar la masa libre de grasa, pero el más empleado es la impedancia bioeléctrica.

La pérdida de masa muscular también se ha asociado a peor pronóstico, siendo incluso mejor marcador pronóstico que el IMC. Empleando la tomografía computarizada (TC), se ha demostrado que un área transversal del muslo $\leq 70 \text{ cm}^2$ multiplica por cuatro el riesgo de muerte, con independencia de otros factores pronósticos¹³³. Empleando medidas antropométricas,

también se ha observado cómo los pacientes que tienen un área muscular del brazo inferior al percentil 25 del valor de referencia presentan peor pronóstico, incluso aunque tengan normopeso o sobrepeso¹³⁴. Más recientemente, se ha demostrado que la fuerza de contracción máxima de los cuádriceps también es mejor predictor pronóstico que el IMC¹³⁵.

6.6. EPOC y alteraciones psiquiátricas

Se ha encontrado una alteración clara de la CVRS en pacientes con EPOC. Entre los determinantes del deterioro de la CVRS, el más importante es la disnea, acompañada, entre otros, por la depresión^{136,137}. La depresión en pacientes con EPOC se correlaciona con bajas puntuaciones en diversos cuestionarios que miden la CVRS.

El riesgo de presentar depresión en pacientes con EPOC es 2,5 veces mayor que en la población general¹³⁸. Parece existir un aumento de mortalidad en pacientes con EPOC y depresión¹³⁹, mortalidad que puede llegar a ser de casi el doble de la observada en pacientes sin EPOC¹⁴⁰.

Entre las variables que se han encontrado asociadas con depresión y ansiedad en pacientes con EPOC, destacan la discapacidad física, la oxigenoterapia crónica domiciliaria, el bajo IMC, la disnea crónica grave, el $\text{FEV}_1 < 50\%$, la baja CVRS, la comorbilidad asociada, el hecho de vivir solo, el sexo femenino, el tabaquismo activo y la baja clase social^{141,142}.

La prevalencia del trastorno de ansiedad generalizada es tres veces superior en pacientes con EPOC frente a la población general^{143,144}. Del mismo modo, la prevalencia de trastorno de pánico es más de cinco veces superior en pacientes con EPOC que en pacientes que no presentan esta enfermedad.

7. Paciente con EPOC avanzada (fase final)

El paciente con EPOC grave presenta características específicas que merecen una consideración especial. Por definición, el paciente grave tiene una mayor probabilidad de sufrir complicaciones y/o muerte. Siempre que sea posible, es esencial identificar la fase final de la enfermedad, para instaurar el tratamiento más oportuno, que sirva para conseguir la máxima CVRS para el paciente en su propio entorno.

Por consenso, se establece el criterio de gravedad a partir del grado de limitación al flujo aéreo, determinada mediante la espirometría. La clasificación actual establece que el paciente con EPOC grave es aquel que presenta un FEV₁ posbroncodilatador < 50% del valor teórico (véase apartado 2.2).

En la actualidad, también se reconocen otros determinantes pronósticos con mayor impacto que el propio FEV₁. Por ello, una vez identificado el grado de limitación al flujo aéreo, será necesario valorar de forma más precisa el pronóstico (véase apartado 2.3). El índice BODE, el grado de disnea, el deterioro de la CVRS o la frecuencia y/o gravedad de las exacerbaciones son algunos de los parámetros más utilizados para precisar esta gravedad.

7.1. Establecimiento de la fase final-fase crítica

La valoración del pronóstico en la fase final en el paciente con EPOC tiene importancia fundamentalmente por dos cuestiones. Primero, porque permite identificar en qué momento el médico debería hablar con el paciente sobre sus probabilidades de supervivencia para que éste tome las medidas necesarias en relación con su proyecto vital. En segundo lugar, porque es necesario que el paciente, su familia y el médico puedan establecer un plan de cuidados adecuado y satisfactorio a la situación clínica del paciente.

Esta necesidad contrasta con la dificultad de los profesionales sanitarios para identificar el comienzo de la fase final. Un estudio señala que casi la mitad de los sanitarios que certificaron la muerte de un grupo de pacientes con EPOC no tenían la impresión de que éstos estuviesen próximos a su fallecimiento¹⁴⁵. Estos resultados indican la dificultad para realizar el pronóstico en el paciente con EPOC, así como para identificar el comienzo de la fase final y, por tanto, para iniciar las medidas paliativas, incluidas aquellas que tienen que ver con la comuni-

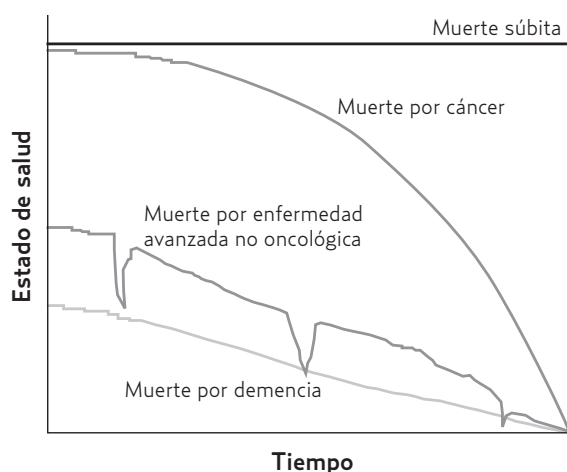
cación con el paciente en relación con su situación y pronóstico.

A diferencia de lo que sucede con el cáncer, donde la fase final es más recortada en el tiempo y sigue unos patrones fáciles de distinguir, en la EPOC no resulta sencillo identificar este período crítico de la enfermedad¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Al ser ésta una enfermedad crónica de larga evolución que cursa con deterioro progresivo, incapacidad creciente, presencia de exacerbaciones graves que requieren ingreso hospitalario y la práctica ausencia de períodos libres de síntomas, es bastante complejo decidir en qué momento se asume que está próximo el final de la vida y cuándo se deben iniciar los cuidados paliativos. En la figura 7.1, se observa que los pacientes que fallecen por enfermedad avanzada no oncológica, por ejemplo los pacientes con EPOC, muestran una curva más irregular, con períodos de deterioro brusco, correspondientes a exacerbaciones, que pueden acabar con la vida del paciente.

Entre los síntomas presentes con más frecuencia en los pacientes con EPOC en fase final, destacan la disnea, la astenia, la depresión y el dolor¹⁴⁵. También se han identificado como síntomas de esta fase final la ansiedad, la confusión, el insomnio, el estreñimiento y la anorexia¹⁴⁹. A pesar de la utilidad de conocer los síntomas e instaurar las medidas que se han de tomar para controlarlos, éstos no permiten identificar a los pacientes con mal pronóstico a corto o medio plazo¹⁴⁹.

Para establecer la situación clínica del paciente y, por tanto, el pronóstico, así como para valorar las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (véase capítulo 8) de las que el paciente con EPOC en fase avanzada puede beneficiarse, es fundamental el tra-

Figura 7.1. Patrones en la evolución de la fase final en diversas patologías



Fuente: Adaptado de Coventry PA et al¹⁴⁸.

Tabla 7.1. Perfil del paciente que puede fallecer en los siguientes 6-12 meses. SEPAR

FEV₁ < 30% Escasa actividad física	Dependencia de otros para las actividades básicas de la vida diaria
	No se viste solo
	No puede subir unos pocos escalones sin parar
	Anda menos de 30 minutos al día
Consumo de recursos sanitarios	Tres o más exacerbaciones graves (visitas a urgencias y/o hospitalizaciones) en el año anterior
	Más de 21 días ingresado en el hospital el año anterior
Afectación del estado general	Comorbilidades
	IMC < 21 kg/m ²
	Disnea (3-4 en la escala modificada de la MRC)
	Valores índice BODE entre 7 y 10
Situaciones personales y sociales	Edad avanzada
	Depresión
	Vive solo (o sin pareja)

BODE: B - índice de masa corporal -IMC- (Body-mass index). O- obstrucción bronquial (airflow Obstruction). D - disnea (Dyspnea). E- distancia caminada en 6 minutos (Exercise capacity) ; FEV₁: volumen espiratorio máximo en 1 segundo; IMC: índice de masa corporal; MRC: Medical Research Council.
Fuente: reproducido de Escarabill J et al¹⁵¹.

Tabla 7.2. Criterios empleados por Medicare para determinar la fase final en los pacientes con EPOC

Disnea de reposo
FEV ₁ < 30% del valor teórico
Hospitalizaciones y/o visitas a urgencias y/o episodios de insuficiencia respiratoria cada vez más frecuentes (> 2 al año)
Hipoxemia en reposo
Insuficiencia cardíaca derecha secundaria a cor pulmonale
Pérdida de peso de > 10% del peso corporal en los últimos 6 meses
Frecuencia cardíaca > 100 lpm

FVE₁: volumen espiratoria máximo en 1 segundo; lpm: latidos por minuto.

Fuente: adaptado de Medicare, en Abraham JL et al¹⁵².

bajo coordinado entre atención primaria y atención especializada¹⁵⁰. Las pautas para la identificación de los pacientes con EPOC susceptibles de someterse a medidas paliativas no están aún consensuadas. En las tablas 7.1 y 7.2 se presentan los criterios de una reciente normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para identi-

car al paciente que puede fallecer en los siguientes 6-12 meses¹⁵¹ y de Medicare, respectivamente¹⁵².

7.2. Cuidados paliativos

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los cuidados paliativos (CP) pueden definirse como «el enfoque que mejora la CVRS de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento, por medio de la identificación temprana y la evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales»¹⁵³.

Según la OMS¹⁵³, los cuidados paliativos deben:

- Proporcionar el alivio del dolor y de otros síntomas que producen sufrimiento.
- Promocionar la vida y considerar la muerte como un proceso natural.
- No acelerar ni retrasar el proceso de la muerte.
- Integrar los aspectos psicosociales y espirituales en los cuidados del paciente.
- Tener en cuenta el soporte y los recursos necesarios para ayudar a los pacientes a vivir de la manera más activa posible hasta su muerte.

- Ofrecer apoyo a los familiares y a los allegados durante la enfermedad y el duelo.
- Mejorar la CVRS del paciente.
- Ser empleados desde las fases tempranas de la enfermedad, junto con otras terapias dirigidas a prolongar la vida.

En España, la *Estrategia en cuidados paliativos* se enmarca en el Plan de Calidad del SNS³⁵⁴. En ella, los cuidados paliativos se definen como la asistencia total, activa y continuada de los pacientes y sus familias por un equipo multiprofesional cuando la expectativa médica no es la curación. La meta fundamental es dar CVRS al paciente y su familia sin

intentar alargar la supervivencia. Debe cubrir las necesidades físicas, psicológicas, espirituales y sociales del paciente y sus familiares. Esta concepción de los cuidados paliativos reconoce que las personas con enfermedades distintas al cáncer, que sean irreversibles, progresivas y con una fase final, también pueden beneficiarse de su aplicación.

Asimismo, la *Estrategia en EPOC* del SNS señala entre sus objetivos el de «proporcionar una atención especial al paciente con EPOC en fase avanzada terminal, así como a su familia y/o cuidadores/as, según los criterios de la *Estrategia en cuidados paliativos* del SNS» (objetivo general 5)⁴.

8. Intervenciones en la EPOC

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC son aliviar los síntomas, reducir y prevenir la progresión de la enfermedad, mejorar la tolerancia al ejercicio y la CVRS, prevenir las exacerbaciones y complicaciones y disminuir la mortalidad.

El manejo de la EPOC de grado leve y moderado incluye evitar y reducir los factores de riesgo y utilizar convenientemente el tratamiento farmacológico disponible para controlar los síntomas. La EPOC grave y muy grave requiere de una monitorización cuidadosa y frecuente de su evolución, y a veces pueden ser necesarios programas de rehabilitación y tratamientos más complejos.

En este capítulo se revisan las distintas intervenciones de prevención primaria (reducción de factores de riesgo, vacunas), prevención secundaria (cribado), tratamientos farmacológicos, rehabilitación pulmonar, oxigenoterapia y tratamiento quirúrgico.

Se diferencian las intervenciones para el tratamiento de la EPOC estable y el tratamiento de las exacerbaciones. Además, se describen intervenciones específicas para diversas comorbilidades que acompañan a la EPOC y para los enfermos con EPOC en la fase final.

8.1. Intervenciones de diagnóstico precoz y cribado

La EPOC es una enfermedad que se asocia a una elevada tasa de infradiagnóstico (véase apartado 3.1). El estudio IBERPOC, realizado en España en 1997, encontró que el 78,2% de los casos no estaban diagnosticados de EPOC⁴⁵ y que algo más de la mitad de los pacientes con EPOC grave no recibían tratamiento. Diez años después, el estudio EPISCAN⁵⁰ sigue mostrando una tasa de infradiagnóstico de EPOC en España del 73% y lo mismo sucede en otros países de nuestro entorno⁵⁵.

El retraso y los errores en el diagnóstico impiden que los pacientes se puedan beneficiar del tratamiento adecuado en estadios precoces de la enfermedad. La espirometría de cribado podría proporcionar mejores tasas de abandono del hábito tabáquico y reducir la morbilidad asociada a la EPOC y, por tanto, la carga socioeconómica que representa esta enfermedad⁵⁶. Tanto en el ámbito nacional como en el internacional, existen diferentes recomendaciones respecto al cribado de la EPOC, que en ocasiones varían en función de la población de riesgo estimada⁵⁵. Mientras estudios poblacionales estiman realizar

10 espirometrías para detectar un caso, en pacientes de alto riesgo (≥ 40 años y ≥ 10 paquetes/año) se llega a detectar un caso por cada tres espirometrías realizadas⁵⁵.

En los pacientes sintomáticos, el diagnóstico temprano permite iniciar tratamientos capaces de aliviar los síntomas y mejorar su calidad de vida, reduciendo al menos la morbilidad de la enfermedad. Por ello, la *Estrategia en EPOC* del SNS recomienda la búsqueda activa de esta enfermedad en estos pacientes⁴.

Sin embargo, la realización de cribado en fumadores o ex fumadores asintomáticos plantea más dudas. En un estudio realizado en nuestro entorno, se encontró un 20% de casos con EPOC entre los pacientes asintomáticos⁵⁷. Por el contrario, otros autores han observado cifras sensiblemente inferiores⁵⁸.

Más allá de la rentabilidad del cribado en términos diagnósticos, lo que se enjuicia es si la detección precoz en los pacientes asintomáticos es una intervención efectiva. La USPSTF ha evaluado el impacto del cribado mediante espirometría como intervención que pudiera ayudar a conseguir mejores resultados en el abandono del hábito tabáquico y la evidencia disponible no es concluyente^{59,160}. Resultados recientes de un ECA, donde a los fumadores activos se les daba consejo médico tras estimar su «edad pulmonar» en función de los valores espirométricos obtenidos, muestran que la tasa de abandono al año en el grupo de intervención fue del 13,6% frente a un 6,4% de abandonos en el grupo control ($p = 0,005$)¹⁶¹. Estos resultados sugieren que la identificación precoz puede ayudar a intervenciones específicas capaces de reducir la tasa de abandono del tabaco.

No obstante, más allá de este tipo de intervención específica, la intervención temprana también puede comportar beneficios en salud a más largo plazo de más difícil evaluación. Un programa de salud nacional puesto en marcha en 1998 en Finlandia¹⁶², cuyo objetivo era el diagnóstico precoz, ha reducido significativamente la tasa de fumadores, el número de hospitalizaciones y la incapacidad laboral. La *Estrategia en EPOC* del SNS recomienda en la actualidad realizar experiencias piloto para evaluar la eficiencia de los programas de detección precoz en personas fumadoras sin síntomas respiratorios⁴.

El cribado puede realizarse en distintos escenarios, aunque posiblemente sea la atención primaria el lugar ideal donde implantar estos programas¹⁶³. Sin embargo, distintos estudios sugieren que la espirometría realizada en este contexto presenta algunas deficiencias técnicas, debido, entre otras razones, a la falta de experiencia en su realización e interpretación, lo que puede condicionar errores diagnósticos.

Aunque en la actualidad todavía existen barreras y limitaciones¹⁵⁵, los programas sistemáticos de formación y de soporte continuo a la calidad pueden corregir este déficit.

- La espirometría de cribado se debería realizar en las personas mayores de 40 años con historia acumulada de tabaquismo (10 paquetes/año) y con síntomas sugestivos de EPOC (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).
- En ausencia de síntomas respiratorios, de momento no se dispone de suficiente información para recomendar o no la búsqueda activa y sistemática de pacientes con EPOC (evidencia moderada, recomendación débil en contra).

8.2. Intervenciones de prevención primaria. Medidas generales

8.2.1. Abandono del hábito tabáquico

El tabaco es el factor de riesgo más importante para desarrollar EPOC (véase apartado 3.4.1). La eliminación del hábito tabáquico es la medida más eficaz en la prevención de esta enfermedad y tiene un impacto determinante en la reducción de la mortalidad²⁹. Una revisión sistemática (RS) apoya el hecho de que la eliminación del tabaco retrasa la pérdida de función pulmonar y mejora la supervivencia, incluso en la EPOC grave¹⁶⁴. El abandono del tabaco, a cualquier edad, también mejora la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados, reduce el riesgo de desarrollar cáncer y enfermedades cardiovasculares, y mejora la salud de los pacientes con EPOC¹⁶⁵.

Las intervenciones de consejo individual y grupal son medidas efectivas para dejar de fumar. Los profesionales de la salud pueden desempeñar un papel integral en el abordaje multidimensional del abandono del tabaquismo¹⁶⁶. La combinación de consejo antitabáquico y tratamiento farmacológico es más efectiva que la aplicación de cualquiera de ellos de forma independiente¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

Todas las formas de tratamiento sustitutivo con nicotina, incluyendo chicles, inhaladores, parches transdérmicos y comprimidos, han demostrado un incremento de las tasas de abstinencia a largo plazo y son más efectivas que el placebo^{167,168}. El bupropión es eficaz y se ha demostrado que, comparado con el placebo, aumenta la tasa de abstinencia a largo plazo^{167,169}. La vareniclina, un agonista parcial del receptor de la nicotina, es un tratamiento reciente que ha demostrado ser muy eficaz. Reduce la necesidad y el ansia del fumador y calma los síntomas del síndrome de abstinencia¹⁶⁷.

- En atención primaria se debe realizar consejo antitabáquico a toda persona fumadora (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- En pacientes con EPOC, cuando sea posible y apropiado, se debe combinar el consejo antitabáquico y el tratamiento farmacológico (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).

8.2.2. Actividad física

Diversos estudios han evaluado el papel de la actividad física en la función pulmonar. La disminución del riesgo de EPOC ha sido evaluada en un estudio de cohortes con 6.790 personas adultas, hombres y mujeres, voluntarias de la población general de Dinamarca, con 11 años de seguimiento¹⁷⁰. En este estudio las personas fumadoras activas con un nivel de ejercicio físico moderado y alto presentaron menos riesgo de desarrollar EPOC que los fumadores activos con bajo nivel de ejercicio físico (RR = 0,77 [IC 95%: 0,61-0,97])¹⁷⁰.

Además, en este estudio el análisis por subgrupos mostró un gradiente dosis-respuesta inverso de los niveles de actividad física respecto a la disminución de la función pulmonar, tanto en fumadores activos como en antiguos fumadores. También se observó un gradiente dosis-respuesta inverso del riesgo de desarrollar EPOC en relación con el nivel de ejercicio físico (bajo frente a moderado y alto, en conjunto)¹⁷⁰.

Los resultados de un reciente ECA realizado en el contexto de la atención primaria en España, el estudio PEPAF (Physical Activity Advice and Prescription by Physicians in Routine Primary Care)¹⁷¹, han demostrado que el consejo individualizado es eficaz para aumentar la actividad física en las personas inactivas. El efecto es pequeño, pero relevante en términos de salud pública a nivel poblacional. Este efecto se considera mayor en individuos con enfermedades crónicas¹⁷¹.

- A los individuos fumadores activos se les debería aconsejar que realicen actividad física regular con el objetivo de reducir el riesgo de EPOC (evidencia moderada, recomendación débil a favor).
- En atención primaria, a los pacientes con EPOC se les debería dar consejo individualizado sobre actividad física (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).

8.2.3. Nutrición

En la EPOC, el bajo peso corporal se asocia con deterioro de la función pulmonar, reducción de la masa diafragmática, disminución de la capacidad para realizar ejercicio y mayor tasa de mortalidad¹⁷².

Por ello, el apoyo nutricional se debería incluir como parte de la atención integral del paciente con EPOC.

La combinación de soporte nutricional y ejercicio (como estimulante anabólico) puede producir una mejora funcional en pacientes con EPOC con riesgo de desnutrición. Los pacientes que responden a esta intervención mejoran la supervivencia¹⁷³.

Sin embargo, una RS (11 ECA) no mostró que la administración de suplementos nutricionales simples ayude a las personas con EPOC¹⁷². Esta observación fue ratificada por un reciente metaanálisis (10 ECA y 354 participantes) en el que se concluye que los suplementos calóricos no tienen ningún efecto en el estado nutricional, la función pulmonar, la reducción de las exacerbaciones ni en la mortalidad de los pacientes con EPOC estable¹⁷⁴.

- ✓ En los pacientes con EPOC se debe obtener una estimación del peso y talla y valorar una posible pérdida ponderal en el tiempo.
- Los pacientes con EPOC deben seguir una dieta variada y bien balanceada (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).
- A los pacientes con EPOC estable no se les debería administrar suplementos nutricionales (evidencia baja, recomendación débil en contra).

8.2.4. Vacunas

Los pacientes con EPOC están expuestos a infecciones del tracto respiratorio inferior. Un porcentaje elevado de exacerbaciones se deben a agentes virales y bacterianos. Las vacunas se consideran una estrategia para prevenir y reducir el riesgo de exacerbaciones relacionadas con infecciones, pudiendo, de este modo, reducir la morbilidad y los costes sanitarios asociados a la EPOC.

8.2.4.1. Vacuna antigripal

Los resultados de una RS muestran que a pesar del limitado número de ECA realizados, la vacuna de la gripe inactiva reduce las exacerbaciones de pacientes con EPOC¹⁷⁵. El tamaño del efecto en estos estudios es comparable al de los estudios observacionales de gran tamaño y se explica por la reducción de las exacerbaciones, que ocurre a partir de la tercera semana después de la vacunación.

La vacuna de la gripe puede disminuir el número de hospitalizaciones y la mortalidad por EPOC, pero la evidencia disponible no es concluyente. Los estudios disponibles son demasiado pequeños para detectar efecto sobre la mortalidad¹⁷⁵. Análisis más recientes a partir de bases de datos muestran una reducción de

la mortalidad¹⁷⁶, aunque en algunos de ellos no es significativa¹⁷⁷.

Las vacunas de la gripe han sido utilizadas durante varias décadas y han mostrado una excelente seguridad. Los efectos adversos de estas vacunas son transitorios y locales.

- Los pacientes con EPOC deben ser vacunados anualmente contra la gripe (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).

8.2.4.2. Vacuna antineumocócica

La infección por *Streptococcus pneumoniae* representa un importante problema de salud en todo el mundo en términos de morbilidad y coste económico. Es el agente etiológico principal de la neumonía bacteriana y con frecuencia está implicado en las exacerbaciones de la EPOC.

En los países industrializados, la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (PPV23) ha sido ampliamente utilizada en los programas de vacunación de población anciana y poblaciones de riesgo elevado. El posible efecto protector de esta vacuna se ha demostrado en estudios observacionales, aunque los ECA y metaanálisis disponibles han aportado resultados contradictorios.

Una RS Cochrane muestra que no hay evidencia proveniente de ECA de que la PPV23 tenga impacto sobre la morbilidad de los pacientes con EPOC¹⁷⁸. Otra RS Cochrane proporciona evidencia que apoya la recomendación de usar la vacuna PPV para prevenir la neumonía invasiva en adultos, aunque la evidencia de los ECA aislados es menos clara respecto a los enfermos crónicos¹⁷⁹. Un reciente metaanálisis apoya la escasa evidencia existente sobre la protección de la vacuna PPV23 en los pacientes ancianos y con enfermedades crónicas¹⁸⁰.

Estas tres RS incluyen un ECA realizado en España que muestra que la PPV23 es efectiva para la prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes mayores de 65 años y en aquellos que presentan limitación grave al flujo aéreo, sin encontrar diferencias en otros grupos de pacientes con EPOC¹⁸¹.

Análisis más recientes a partir de bases de datos no muestran que la PPV23 reduzca la mortalidad entre los pacientes con EPOC¹⁷⁷.

La posición de la OMS sobre la PPV23 es que puede tener un efecto protector contra la enfermedad invasiva neumocócica en adultos sanos y, en grado menor, en individuos mayores de 65 años o más¹⁸².

- Los pacientes con EPOC leve-moderada no deberían recibir la vacuna antineumocócica (evidencia moderada, recomendación débil en contra).
- Los pacientes con EPOC grave-muy grave deberían recibir la vacuna antineumocócica (evidencia moderada, recomendación débil a favor).

8.2.5. Hidratación

Todo paciente con EPOC debe estar bien hidratado. Sin embargo, no hay evidencias que demuestren que en esta enfermedad la ingesta de fluidos facilite la fluidificación del esputo^{183,184}.

- ✓ Todo paciente con EPOC debe estar bien hidratado.
- A los pacientes con EPOC no se les debería forzar la hidratación con el objetivo de facilitar el flujo de las secreciones respiratorias (evidencia baja, recomendación débil en contra).

8.2.6. Autocuidado y educación sanitaria

Uno de los elementos más importantes del manejo de los pacientes con EPOC es la educación dirigida a comprender la naturaleza de la enfermedad, la racionalidad del tratamiento, qué hacer en caso de empeoramiento, etc.

El autocuidado es un término aplicado a los programas educativos encaminados a enseñar las habilidades necesarias para realizar regímenes médicos específicos para una determinada enfermedad, guiar el cambio de conductas de salud y prestar apoyo emocional a los pacientes para mejorar el control de su enfermedad y conseguir mantener una vida activa¹⁸⁵.

Una RS concluye que la educación en autocuidado se asocia con una disminución de los ingresos hospitalarios¹⁸⁵, aunque, según los propios autores, las limitaciones de los estudios incluidos en el análisis no permiten formular recomendaciones sobre la forma y los contenidos de los programas de educación en autocuidado para pacientes con EPOC.

- Los pacientes con EPOC deberían participar en programas de educación encaminados a enseñar las habilidades necesarias en el manejo de esta enfermedad (evidencia baja, recomendación débil a favor).

8.3. Intervenciones farmacológicas

Hasta el momento actual, la eficacia clínica de los tratamientos para la EPOC se ha evaluado te-

niendo en cuenta la mejoría del FEV₁ (recomendaciones de la EMEA [Agencia Europea del Medicamento] para evaluación de medicamentos en patología respiratoria). Sin embargo, el FEV₁ tiene una pobre correlación con la disnea y la respuesta al ejercicio. El cambio de volúmenes pulmonares (la capacidad inspiratoria) puede presentar mejor correlación con los síntomas, la disnea y la tolerancia al ejercicio que el cambio del FEV₁. Las diferentes variables de resultado utilizadas en este momento para medir la respuesta al tratamiento son: FEV₁, volumen pulmonar, disnea, CVRS y tolerancia al ejercicio, así como la prevención y reducción de las exacerbaciones, la progresión de la enfermedad, la mortalidad y los efectos secundarios. En el anexo 5 se describen las características de los fármacos para el tratamiento de la EPOC.

8.3.1. Intervenciones farmacológicas en pacientes con EPOC en fase estable

8.3.1.1. Broncodilatadores

Existen tres tipos de broncodilatadores: los agonistas beta-2-adrenérgicos, los anticolinérgicos y las metilxantinas. Todos ellos se pueden utilizar de manera individual o combinada entre ellos, aunque son los dos primeros los considerados de primera línea.

8.3.1.1.1. Agonistas beta-2-adrenérgicos

El principal mecanismo de acción de los agonistas beta-2 es la estimulación de los receptores beta-2-adrenérgicos, que causa un aumento de la adenosina monofosfato cíclico. Con ello se consigue la relajación del músculo liso y la broncodilatación. Los agonistas beta-2 de acción corta (salbutamol, terbutalina) tienen una duración de acción de 4-6 horas y los agonistas beta-2 de acción larga (salmeterol, formoterol) de alrededor de unas 12 horas. Los agonistas beta-2 tienen un mecanismo de inicio de acción rápido para el salbutamol, la terbutalina y el formoterol y más lento para el salmeterol.

Agonistas beta-2-adrenérgicos de acción corta

Una RS mostró que el uso regular de agonistas beta-2 de acción corta en la EPOC estable, durante al menos siete días¹⁸⁶, aumenta de forma leve pero significativa el FEV₁ y la FVC y mejora la disnea. Sin embargo, ninguno de los estudios incluidos en esta RS proporcionó información fiable sobre la mortalidad, la progresión de la enfermedad y los efectos secundarios¹⁸⁶. Esta RS concluye que el tratamiento con los agonistas beta-2 de acción corta es beneficioso en los pacientes con EPOC¹⁸⁶. Otra RS ha mostrado que

el salbutamol en pacientes con EPOC mejora la tolerancia al ejercicio¹⁸⁷.

Agonistas beta-2-adrenérgicos de acción larga

Dos RS muestran que el tratamiento con agonistas beta-2 de acción larga en los pacientes con EPOC mejora discretamente la función pulmonar (FEV_1), la disnea y la CVRS, y reduce las exacerbaciones^{187,188}. En relación con la tolerancia al ejercicio, la mayoría de los estudios realizados con agonistas beta-2-adrenérgicos de acción larga no han mostrado una mejora significativa¹⁸⁹⁻¹⁹¹.

Una RS concluyó que los agonistas beta-2 aumentan la mortalidad de causa respiratoria en EPOC¹⁹², aunque no incluía estudios que hubieran considerado la disminución de la mortalidad como principal variable de resultado¹⁹³. Un metaanálisis posterior¹⁹⁴ no confirmó el aumento de muertes de causa respiratoria de los agonistas beta-2 en EPOC. El ECA TORCH ha valorado la mortalidad total y no ha encontrado un incremento significativo de mortalidad con salmeterol respecto a placebo¹⁹⁵.

Efectos adversos de los beta-2-adrenérgicos

Los efectos adversos de los agonistas beta-2 incluyen temblores (especialmente en población de edad avanzada), palpitaciones, taquicardia, insomnio e hipopotasemia y cefalea.

El salmeterol y el formoterol son comparables en cuanto a eficacia y efectos adversos¹⁹⁶.

En los pacientes con EPOC, la tolerancia al efecto broncodilatador de los agonistas beta-2-adrenérgicos es menor que en el caso de los pacientes asmáticos¹⁹⁷. En estudios de más de 6 meses de duración, con pacientes diagnosticados de EPOC, no se observó tolerancia, o bien ésta fue mínima^{197,198}.

8.3.1.1.2. Anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos actúan bloqueando los receptores muscarínicos. Entre ellos, se encuentran el bromuro de ipratropio de acción corta y el tiotropio de acción larga.

Anticolinérgicos de acción corta (bromuro de ipratropio)

Una RS mostró una discreta superioridad del bromuro de ipratropio frente a placebo sobre la FEV_1 , los síntomas y la tolerancia al ejercicio¹⁹⁹. En otra RS se observó que el bromuro de ipratropio no es superior al placebo en la reducción de las exacerbaciones ($RR = 0,95$ [IC: 0,78-1,15])¹⁹⁹.

Cuando se compara el bromuro de ipratropio con los agonistas beta-2 de acción corta, la diferencia en parámetros como la función pulmonar, los síntomas y la tolerancia al ejercicio es escasa¹⁹⁹.

Cuando se compara la eficacia y seguridad del bromuro de ipratropio con los beta-2 de acción larga, los resultados de diferentes RS son contradictorios: una RS muestra que el salmeterol es más efectivo para mejorar las variables de función pulmonar²⁰⁰, y otra RS muestra que el bromuro de ipratropio no es inferior a los agonistas beta-2 de acción larga en la reducción del número de exacerbaciones¹⁵⁹.

Anticolinérgicos de acción larga (bromuro de tiotropio)

Dos RS evalúan la eficacia del bromuro de tiotropio comparado con placebo^{159,201} y ambas obtienen una reducción de las exacerbaciones favorable al bromuro de tiotropio. La disminución estimada fue de 0,84 (IC del 95%: 0,78-0,90)¹⁵⁹ y de 0,71 (IC del 95%: 0,64-0,78)²⁰¹, respectivamente.

Posteriormente a estas RS, se obtienen los resultados del ECA UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium)²⁰², estudio multicéntrico realizado con 5.993 pacientes con EPOC de más de 40 años (edad media 65 $\pm$ 8 años; FEV_1 pos-broncodilatación $\leq 70\%$ y ratio $FEV_1/FVC \leq 70\%$), con una duración de cuatro años, en el que se evaluó el bromuro de tiotropio frente al placebo, en la reducción de la tasa de declinación del FEV_1 , como variable principal. En este estudio se permitió que todos los pacientes recibieran cualquier medicación respiratoria necesaria, excepto anticolinérgicos inhalados. Los resultados muestran un aumento de la función pulmonar (mejora en los valores del FEV_1 de la FVC), antes y después de la broncodilatación, y a lo largo de todo el estudio, en el grupo de pacientes tratados con tiotropio. Sin embargo, no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de disminución del FEV_1 prebroncodilatación y posbroncodilatación (variable principal del estudio). El análisis de variables secundarias mostró una reducción en el riesgo de exacerbaciones, hospitalizaciones e insuficiencia respiratoria favorable al tiotropio. Mientras los pacientes recibían el tratamiento, el riesgo de mortalidad fue inferior en el grupo de tiotropio ($HR = 0,84$ [IC de 95%: 0,73-0,97]). La evaluación de la mortalidad con todos los pacientes tratados y los pacientes que interrumpieron el tratamiento, (análisis por intención de tratar), durante el período definido por el protocolo (1.440 días) también fue inferior para el grupo de tiotropio ($HR = 0,87$ [IC de 95%: 0,76-0,99]). Sin embargo, la evaluación que incluyó los 30 días posteriores a la finalización del período de tratamiento activo (1470 días), no demostró diferen-

cias estadísticamente significativas (HR = 0,89% [IC de 95%: 0,79-1,02]).^{202,203}

Comparación anticolinérgicos de acción corta (ipratropio) frente a acción larga (tiotropio)

En relación con el bromuro de ipratropio, en pacientes con EPOC moderada-grave, el bromuro de tiotropio mejora la disnea y la CVRS, pero las diferencias en cuanto al FEV₁ y la reducción de las exacerbaciones son muy pequeñas²⁰⁴⁻²⁰⁶.

Dos RS^{159,201} que evaluaron el bromuro de tiotropio en comparación con los agonistas beta-2 de acción larga no mostraron diferencias en el número de exacerbaciones entre ambos tratamientos (RR = 0,91 [IC 95%: 0,81-1,03])²⁰¹, pero sí en el subanálisis de los pacientes con EPOC y FEV₁ < 40% (RR = 0,83 [IC 95%: 0,71-0,98])²⁰¹.

Efectos adversos de los anticolinérgicos

El tratamiento con anticolinérgicos se asocia a sequedad de boca, efecto adverso que ha estado descrito con mayor frecuencia para el bromuro de tiotropio que para el bromuro de ipratropio^{204,207}. Otros efectos adversos observados son: retención urinaria, incremento de la presión ocular e irritación faríngea.

A pesar del amplio uso de los anticolinérgicos, los resultados de un metaanálisis²⁰⁸ y de un estudio de casos y controles²⁰⁹ han introducido dudas acerca de la seguridad de estos fármacos. Los resultados del metaanálisis (17 ECA y 14.783 pacientes), muestran un incremento del riesgo de muerte cardiovascular e infarto agudo de miocardio (IAM)²⁰⁸. Estos resultados no concuerdan con el primer análisis de la base de datos de seguridad de los ECA con tiotropio (19 ECA y 4.435 pacientes tratados con tiotropio y 3.384 con placebo), en que se demostró un menor riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y mortalidad respiratoria favorable al bromuro de tiotropio²¹⁰.

Tampoco concuerdan con los resultados obtenidos en el ECA UPLIFT, ECA con 5.993 pacientes seguidos durante cuatro años, en el que no se observó incremento del riesgo de IAM ni de ACV^{202, 203}. Ni con los resultados de las posteriores revisiones sistemáticas y metaanálisis disponibles que incorporan el ECA UPLIFT y que confirman que el bromuro de tiotropio es seguro y se asocia a una reducción significativa de los eventos cardiovasculares²¹¹⁻¹⁴. Dos de estas revisiones aconsejan precaución en los pacientes con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y también la necesidad de disponer de nuevos ECA que proporcionen una mayor evi-

dencia sobre la seguridad cardiovascular del tiotropio^{212, 214}.

El posicionamiento inicial de la US Food and Drug Administration (FDA) en un comunicado publicado en el año 2008 describía el potencial incremento del riesgo de ictus, infarto y mortandad cardiovascular relacionado con el uso de tiotropio²¹⁵. Una revisión actualizada y completa publicada recientemente, indica que los datos disponibles no apoyan la asociación entre el uso de tiotropio y riesgo aumentado de acontecimientos adversos²¹⁵.

8.3.1.1.3. Metilxantinas

El papel de la metilxantinas (teofilina) en el manejo del tratamiento de la EPOC es controvertido.

Dos RS, que incluían ensayos de muestras pequeñas, compararon el tratamiento con teofilina y placebo a corto plazo^{216,217}. Los resultados mostraron que la teofilina mejora el FEV₁, pero no la distancia caminada en 6 minutos.

Dos ECA han evaluado los resultados del tratamiento con teofilina comparado con placebo a largo plazo^{218,219}: el primero, que se realizó con dosis bajas de teofilina, muestra que la teofilina mejora el FEV₁²¹⁸, y el segundo, que la teofilina mejora el FEV₁ prebroncodilatación (no el posbroncodilatación) y disminuye la frecuencia y duración de las exacerbaciones²¹⁹.

La teofilina, además de propiedades broncodiladoras, puede tener acción antiinflamatoria²¹⁸. En la mayoría de guías para el tratamiento de la EPOC, la teofilina queda relegada como broncodilatador de tercera línea²²⁰.

Los resultados de una RS²²¹ y un ECA²¹⁸ han mostrado que la teofilina presenta una eficacia broncodilatadora menos potente que otros broncodilatadores. Este hecho, asociado a que tiene un estrecho margen terapéutico, efectos adversos frecuentes y en ocasiones graves, e interacción con otros medicamentos y la necesidad de monitorización hace que se considere un broncodilatador de segunda línea.

Efectos adversos

La toxicidad de la teofilina es dosis-dependiente. Su uso incrementa el riesgo de náuseas, diarrea, dolor de cabeza, irritabilidad y, a dosis elevadas (niveles plasmáticos de 20 µg/ml), puede producir arritmias cardíacas, convulsiones, taquicardia e hipopotasemia²¹⁶. Se han descrito también casos de dolor en epigastrio, hematemesis, hemorragia gas-

trointestinal y en consecuencia, un número importante de personas abandona la medicación²¹⁹. La teofilina, además, incrementa el riesgo de interacciones con otros medicamentos.

8.3.1.1.4. Tratamiento broncodilatador combinado

La terapia combinada con diferentes tipos de broncodilatadores puede aumentar el grado de broncodilatación.

Beta-2 de acción corta más anticolinérgico de acción corta

La combinación de un agonista beta-2 de acción corta (salbutamol o terbutalina) y un anticolinérgico de acción corta (bromuro de ipratropio) ha mostrado que mejora la función pulmonar (cambios en el FEV₁) y reduce las exacerbaciones cuando se compara con placebo o con cada fármaco por separado^{159,201,222,223}.

Beta-2 de acción larga más anticolinérgico de acción corta

El tratamiento combinado de bromuro de ipratropio (anticolinérgico de acción corta) y salmeterol (beta-2 de acción larga) mostró, frente a placebo, beneficios moderados de la función pulmonar pos-broncodilatación y mejoría significativa en la CVRS¹⁹⁹.

Beta-2 de acción corta más anticolinérgico de acción larga

La combinación de un agonista beta-2 de acción corta (salbutamol o terbutalina) y un anticolinérgico de larga acción (tiotropio) puede mejorar la FEV₁, el índice de ingresos y la CVRS²²⁴, pero no ha mostrado una reducción significativa en el número de exacerbaciones¹⁵⁹.

Beta-2 de acción larga más anticolinérgico de acción larga

Se ha observado que la combinación de dos broncodilatadores inhalados de larga duración (formoterol y tiotropio) mejora la obstrucción pulmonar, disminuye el atrapamiento aéreo y reduce el uso de beta-2 de rescate²²⁵.

- ✓ El tratamiento farmacológico ha de ser progresivo, adecuándose a la gravedad de la obstrucción y de los síntomas, así como a la respuesta del paciente a los diversos tratamientos (mejora de la sintomatología y de la tolerancia al ejercicio).
- ✓ Los broncodilatadores inhalados (agonistas beta-2, anticolinérgicos) son la base del tratamiento sintomático.

- El tratamiento con broncodilatadores de acción corta debería utilizarse a demanda para el alivio inmediato de los síntomas en los pacientes con EPOC (evidencia moderada, recomendación débil a favor).
- Los broncodilatadores de acción larga deben utilizarse en pacientes con EPOC y síntomas permanentes (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- Las combinaciones de broncodilatadores de acción larga deben utilizarse en los pacientes con EPOC que persisten sintomáticos a pesar de la monoterapia (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- La teofilina no debería utilizarse como tratamiento de primera línea debido a sus potenciales efectos adversos (evidencia moderada, recomendación débil en contra).

8.3.1.2. Glucocorticoides

8.3.1.2.1. Glucocorticoides inhalados

Las evidencias de la eficacia de los glucocorticoides inhalados en el paciente con EPOC son controvertidas^{226,227}.

Las RS muestran que los corticoides inhalados a largo plazo no modifican significativamente la tasa de disminución del FEV₁ en los pacientes con EPOC²²⁸⁻²³¹. En algunos casos, se ha observado un mínimo efecto en el FEV₁, pero éste acaba extinguiéndose con el uso prolongado, a pesar de utilizar dosis elevadas^{232,233}.

Los resultados sobre la mortalidad tampoco son concluyentes. La mayoría de estudios no han mostrado efecto sobre la mortalidad²³⁴⁻²³⁶, aunque en un estudio se observó una reducción de la mortalidad en los pacientes con FEV₁ < 50%²³⁷.

Por otro lado, las diferentes RS disponibles^{201,229,230,234,238} muestran que los corticoides inhalados, comparados con placebo, reducen de forma significativa las exacerbaciones en los pacientes con EPOC. La RS más reciente (12 ECA y 3.492 pacientes con EPOC moderada-grave) estima una reducción del riesgo de exacerbaciones del 0,78 (IC 95%: 0,70 a 0,86)²⁰¹.

Sin embargo, los estudios que comparan los corticoides inhalados frente a beta-2 de acción larga no muestran diferencias significativas en la reducción de las exacerbaciones (RR = 1,00 [IC 95%: 0,90 a 1,13])^{159,201}. Lo mismo ocurre con los estudios que han comparado los corticoides inhalados con los anticolinérgicos de larga duración (RR = 1,10 [IC 95%: 0,97-1,23])²⁰¹.

Al comparar los corticoides inhalados asociados a broncodilatadores de larga duración (salmeterol, formoterol, tiotropio) con cada broncodilatador en monoterapia en pacientes con EPOC grave, se observa que reducen las exacerbaciones y mejoran la calidad de vida, pero no han mostrado un efecto beneficioso sobre la mortalidad^{195,239}.

Efectos adversos

El tratamiento a largo plazo, según se constata en dos RS, se asocia de forma significativa con un aumento del riesgo de neumonía^{236,237}. La RS más reciente (11 ECA y 16.996 pacientes) estima un riesgo para cualquier tipo de neumonía de 1,6 (IC 95%: 1,33-1,90) y para neumonía grave de 1,71 (IC 95%: 0,80-2,03)²³⁷. Por el contrario, una RS que evalúa solamente el tratamiento con budesonida durante 12 años no muestra aumento del riesgo de neumonía en pacientes con EPOC²³⁸.

La mayoría de los estudios sobre otros efectos adversos menores (candidiasis oral, disfonía, equimosis) son pequeños y de validez limitada²³⁵. Cuatro RS indican riesgo de catarata y también de glaucoma de ángulo abierto^{235,240-242}. En dos de las RS se evalúa y se muestra relación dosis respuesta^{235,242}.

El potencial riesgo de osteoporosis de los corticoides inhalados no está determinado. El uso de corticoides inhalados a dosis convencionales durante 2 o 3 años en pacientes con EPOC no se ha asociado ni a pérdida de densidad mineral ósea ni a un incremento del riesgo de fracturas^{235,236,243}, a pesar de que en algunos estudios caso-control se ha descrito una relación dosis respuesta con el riesgo de fracturas^{244,245}.

- Los corticoides inhalados en monoterapia no deben utilizarse en la EPOC (evidencia moderada, recomendación fuerte en contra).
- Los corticoides inhalados deben utilizarse en pacientes con EPOC estable grave o muy grave ($FEV_1 < 50\%$) que sufren frecuentes exacerbaciones (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).

8.3.1.2.2. Corticoides orales

Los resultados de una RS indican que no hay pruebas para apoyar el uso a largo plazo de los corticoides orales en dosis menores de 10-15 mg de prednisolona, aunque algunas evidencias muestran que dosis mayores (30 mg de prednisolona) mejoran la función pulmonar (FEV_1) durante un corto período de tiempo²⁴⁶. Los efectos adversos potencialmente perjudiciales (p. ej., diabetes, hipertensión, osteoporosis) impiden recomendar el uso a largo plazo de estos fármacos a dosis altas. Además, existen estudios observacionales que demuestran que los pacien-

tes con EPOC que utilizan corticoides orales durante períodos prolongados presentan mayor mortalidad²⁴⁷. También se ha de tener en cuenta la posible resistencia a los corticoides en la EPOC, cuya evidencia se ha demostrado recientemente²⁴⁸.

- Los corticoides sistémicos a largo plazo no se deben utilizar en la EPOC estable, ya que los beneficios obtenidos son limitados y existe un riesgo elevado de efectos secundarios importantes (evidencia alta, recomendación fuerte en contra).

8.3.1.3. Tratamiento farmacológico combinado

8.3.1.3.1. Combinación de beta-2 de acción larga y corticoides inhalados

Una RS muestra que el tratamiento combinado con broncodilatadores beta-2 de acción larga y corticoides inhalados, comparado con corticoides solos, disminuye significativamente la morbilidad de la EPOC²⁴⁹.

En otra RS se ha observado que el tratamiento combinado de beta-2 de acción larga y corticoides inhalados, comparado con los beta-2 de acción larga solos, es más efectivo reduciendo las exacerbaciones²⁵⁰. Sin embargo, esta combinación no ha mostrado diferencias significativas respecto a los beta-2 de acción larga solos sobre la mortalidad, ni siquiera con la información adicional del ensayo TORCH²⁵⁰.

Los resultados de dos RS también han demostrado que la combinación de beta-2 de acción larga con corticoides inhalados es más efectiva, a la hora de disminuir las exacerbaciones, que el placebo^{159,201}. La más reciente de estas RS estima que la combinación de beta-2 de acción larga y corticoides inhalados es más efectiva que el placebo (RR = 0,72 [IC 95%: 0,65 a 0,80]), que los beta-2 de acción larga solos (RR = 0,93 [IC 95%: 0,84-1,04]) y que los corticoides inhalados solos (RR = 0,93 [IC 95%: 0,92-1,05]), aunque no todas las estimaciones son estadísticamente significativas. En el subanálisis de los pacientes con EPOC y $FEV_1 < 40\%$, la reducción de las exacerbaciones es superior²⁰¹.

El ECA TORCH, diseñado específicamente para evaluar la mortalidad por todas las causas, no muestra reducción de la mortalidad con el tratamiento combinado de salmeterol y fluticasona, comparado con placebo (RR = 0,825 [IC 95%: 0,681-1,002])¹⁹⁵.

Una RS reciente no muestra ventajas entre el tratamiento combinado de beta-2 de acción larga y cor-

ticoides inhalados, y los beta-2 de acción larga solos, y señala que los corticoides inhalados se asocian a mayores riesgos²⁵¹ (véase apartado 8.3.1.2.1.).

La comparación del tratamiento combinado de beta-2 de acción larga y corticoides inhalados tampoco muestra superioridad frente a los anticolinérgicos de acción larga solos (RR = 1,02 [IC 95%: 0,90-1,16])²⁰¹.

- Las combinaciones de beta-2 de acción larga y corticoides inhalados deben utilizarse en pacientes con EPOC grave, síntomas permanentes y exacerbaciones frecuentes (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).

8.3.1.3.2. Combinación de anticolinérgicos de acción larga y beta-2 de acción larga más corticoides inhalados (triple terapia)

La estrategia de ir añadiendo fármacos en un intento de conseguir el máximo beneficio posible ha dado lugar a lo que se conoce como triple asociación (combinación de tiotropio, beta-2-agonistas de acción prolongada y corticoide inhalado). Esta pauta está utilizándose mucho en la práctica clínica, aunque actualmente no hay evidencias consistentes para su utilización²⁵². En el estudio canadiense OPTIMAL²⁵³, la triple asociación produjo un incremento significativo en el FEV₁ frente a la monoterapia con tiotropio. Sin embargo, no se observaron diferencias entre la combinación de broncodilatadores de acción prolongada (salmeterol y tiotropio) y tiotropio más placebo. La proporción de pacientes en el brazo de monoterapia con tiotropio que experimentó una agudización (62,8%) no difirió de la de la triple asociación (60%) (variable principal del estudio). Sin embargo, ésta última redujo el número de hospitalizaciones debidas a agudizaciones de la EPOC (tasa de incidencia, 0,53, IC 95%: 0,33-0,86) en comparación con el brazo de tiotropio más placebo. La CVRS también fue mejor en el brazo de la triple asociación.

Recientemente, se dispone de los resultados del ECA CLIMB²⁵⁴, que valora directamente los efectos de añadir una combinación de beta-2 de acción larga y un corticoide inhalado a un anticolinérgico de acción larga (tiotropio) sobre distintas variables funcionales y clínicas. En esta ECA no se incluyó un brazo con asociación de broncodilatadores de acción prolongada. El brazo de formoterol/budesonida y tiotropio mejoró cerca de 65 mL (6%) el FEV₁ predosis a lo largo del estudio frente a tiotropio solo, obteniéndose diferencias superiores a los 130 mL a los 60 minutos posdosis. El número de agudizaciones graves (definidas como aquellas que precisan corticoides sistémicos)

disminuyó en un 62% (RR: 0,38, IC95%: 0,25-0,57) en el grupo tratado con la triple asociación frente a tiotropio solo. También se observó una disminución significativa en el número de hospitalizaciones/visitas a urgencias del 65% (RR: 0,35; IC95%: 0,16-0,78). El tiempo transcurrido hasta la primera agudización y la primera hospitalización también fue superior para el grupo tratado con budesonida/formoterol y tiotropio. Estos resultados contrastan con los obtenidos con salmeterol y fluticasona²⁵³. No obstante, la comparación directa entre ambos estudios resulta difícil, por cuanto existen diferencias en la variable principal de estudio, en la selección de la muestra, en las definiciones utilizadas y en la duración del estudio (3 frente a 32 meses).

Con los datos disponibles, el tiotropio y los beta-2 agonistas de acción prolongada, muestran resultados clínicamente relevantes similares (calidad de vida, exacerbaciones, disnea), y, por lo tanto, se podría iniciar el tratamiento indistintamente con cualquiera de los dos. Sin embargo, actualmente, y a pesar de un coste más elevado, el tiotropio muestra ventajas en cuanto a la posología y el mayor cumplimiento. En este sentido, tras iniciar tratamiento con un broncodilatador, se añadirá el otro broncodilatador si el paciente continúa con disnea y limitación de la tolerancia al ejercicio y, después, si se cumplen los criterios de indicación (exacerbaciones, gravedad...), se añadirían los corticoides inhalados.

- La triple terapia (combinación de tiotropio, beta-2-agonistas de acción larga y un corticoide inhalado) debe utilizarse en pacientes con EPOC grave o muy grave con mal control de los síntomas (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).

8.3.1.4. Otros tratamientos farmacológicos

8.3.1.4.1. Agentes mucolíticos

La utilización de los mucolíticos es controvertida²⁵⁵⁻²⁵⁸. Aunque se dispone de los resultados de tres RS que han mostrado una reducción de las exacerbaciones con el tratamiento mucolítico frente a placebo en el paciente con EPOC^{255,259,260}, sus resultados deben interpretarse con precaución, ya que los ECA incluidos son pequeños y heterogéneos.

Un ECA reciente²⁵⁸ muestra que el uso de carbocisteína a largo plazo, comparado con placebo, reduce el número de exacerbaciones, retrasa el empeoramiento de los síntomas y mejora la CVRS de los pacientes con EPOC.

En general, las guías actuales no recomiendan el uso sistemático de mucolíticos debido a su reducido

beneficio terapéutico, sus efectos gastrointestinales indeseables y su coste.

- Los mucolíticos no deberían utilizarse en los pacientes con EPOC (evidencia moderada, recomendación débil en contra).

8.3.1.4.2. Antitusígenos

No existen RS sobre el uso de estos fármacos en la EPOC, aunque sí hay ECA y estudios observacionales, con importantes limitaciones metodológicas y resultados contradictorios, por lo que se considera que este tipo de tratamiento no debe ser utilizado en estos pacientes^{1,77,261}.

- Los antitusígenos no deberían utilizarse en los pacientes con EPOC (evidencia baja, recomendación débil en contra).

8.3.1.4.3. Antibióticos

No existe ninguna evidencia a favor del tratamiento con antibióticos de forma profiláctica en la EPOC. Por otro lado, su uso podría favorecer el desarrollo de resistencias^{1,77,261}.

- Los antibióticos no deben utilizarse de forma profiláctica en los pacientes con EPOC (evidencia baja, recomendación fuerte en contra).

8.3.1.4.4. Antagonistas de los receptores de los leucotrienos

El leucotrieno B₄ es el de mayor relevancia en la EPOC. Ninguno de los antileucotrienos comercializados hasta el momento (montelukast, zafirlukast) inhiben el leucotrieno B₄¹.

Actualmente, no hay ninguna evidencia a favor del tratamiento con antileucotrienos en el paciente con EPOC¹.

8.3.1.4.5. Cromoglicato de sodio y nedocromil sódico

No existen estudios que evalúen la eficacia del cromoglicato de sodio ni del nedocromil sódico en el paciente con EPOC¹.

8.3.2. Tratamiento farmacológico en las exacerbaciones de la EPOC

8.3.2.1. Broncodilatadores de acción corta

Los broncodilatadores inhalados de acción corta, han mostrado su eficacia en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de pacientes con EPOC^{262,263}.

No hay diferencias significativas sobre la eficacia de los agonistas beta-2 y los anticolinérgicos (bromuro de ipratropio)²⁶³. La combinación de los mismos no parece aumentar el FEV₁ más que de lo observado en monoterapia²⁶³.

Una RS de las formas de administración de los broncodilatadores de acción corta concluye que cuando la técnica inhalatoria es buena, no hay diferencias significativas sobre el FEV₁ entre los cartuchos presurizados con o sin cámara espaciadora, y los nebulizadores²⁶⁴.

- Los broncodilatadores de acción corta (agonistas beta-2 y/o anticolinérgicos) se deben utilizar en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- ✓ El aumento de la dosis (y/o frecuencia) de los broncodilatadores de acción corta es la estrategia terapéutica más recomendada, en las exacerbaciones de los pacientes con EPOC.
- En caso de que la respuesta clínica fuera insuficiente, debería asociarse un agonista beta-2 de corta duración más un anticolinérgico de corta duración (evidencia baja, recomendación débil a favor).

8.3.2.2. Broncodilatadores de acción larga

No se dispone de datos sobre la eficacia de los agonistas beta-2 de larga duración en la reagudización del paciente con EPOC²⁶⁵.

Un estudio piloto ha evaluado el efecto de formoterol, tiotropio y su combinación en 22 pacientes con exacerbación de EPOC leve-moderada. El formoterol y el tiotropio mostraron un aumento significativo del área bajo la curva para el FEV₁, la FVC y la capacidad inspiratoria, tanto a las 12 como a las 24 horas. Los resultados fueron superiores con la combinación de ambos fármacos, lo que demostró que tienen efectos complementarios²⁶⁶.

- Los broncodilatadores de acción larga no deberían utilizarse en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC (evidencia baja, recomendación débil en contra).
- ✓ Si se estaban empleando broncodilatadores de acción larga, éstos no se deberían suspender durante el tratamiento de la exacerbación.

8.3.2.3. Metilxantinas

En una RS se observó que las metilxantinas en pacientes con EPOC moderada-grave no mejoraron de forma importante el curso clínico de las exacerbaciones, mostrando escasos beneficios sobre la función pulmonar (FEV₁), con una incidencia significativa de efectos secundarios (náuseas y vómitos)²⁶⁷.

Algunos estudios sugieren que la teofilina a bajas dosis puede tener un efecto antiinflamatorio e invertir la resistencia a los corticoides en pacientes con EPOC, controlando la inflamación. Un reciente ECA muestra que la teofilina a bajas dosis incrementa la actividad de la histona-*deacetilasa* y mejora los efectos antiinflamatorios de los corticoides durante las exacerbaciones²⁶⁸.

- Las teofilinas no deberían utilizarse en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC (evidencia moderada, recomendación débil en contra).

8.3.2.4. Corticoides

Las exacerbaciones de la EPOC se asocian con un incremento significativo de la inflamación local. Diversas RS han demostrado que los corticoides sistémicos durante las exacerbaciones de la EPOC mejoran la función pulmonar y disminuyen los fracasos terapéuticos²⁶⁹⁻²⁷¹. La RS más reciente (9 ECA y 1.081 pacientes) demuestra que el tratamiento con corticoides orales durante las exacerbaciones de la EPOC reduce considerablemente el fracaso terapéutico y la necesidad de un tratamiento médico adicional, acortando los días de estancia en el hospital²⁷¹, mejorando la función pulmonar y reduciendo la disnea.

La dosis y el tiempo de tratamiento con corticoides sistémicos no están bien definidos. En general, las guías de práctica clínica^{1,2} recomiendan administrar 0,5 mg/kg/día (máximo de 40 mg/día) de prednisona o equivalentes hasta obtener la mejoría clínica, y suspendiendo el tratamiento lo antes posible (preferiblemente, antes de 7-10 días).

Dos ECA^{272,273} han evaluado la utilidad de la budesonida nebulizada a dosis altas (2 mg, 4 veces al día) frente a placebo en pacientes con EPOC hospitalizados por exacerbación moderada-grave no acidótica y han demostrado mejoría del FEV₁ posbroncodilatación²⁷² y de la PaO₂²⁷³. En ambos casos se ha demostrado que este tratamiento puede ser una alternativa eficaz y segura cuando hay exacerbación de los pacientes con EPOC^{272,273}.

- Los corticoides por vía sistémica se deben utilizar en las exacerbaciones moderadas-graves de la EPOC (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- Los corticoides inhalados a dosis altas podrían ser una alternativa frente a los corticoides sistémicos en el tratamiento de la exacerbación moderada-grave de la EPOC (evidencia moderada, recomendación débil a favor).

8.3.2.5. Antibióticos

La utilización de antibióticos en la exacerbación de la EPOC sigue siendo hoy motivo de controversia. El estudio de Anthonisen demostró que el tratamiento con antibióticos en las exacerbaciones es beneficioso en aquellos pacientes que cumplan al menos dos de los siguientes tres criterios: aumento de disnea, purulencia en el esputo o aumento del volumen del esputo²⁷⁴.

Los autores de diversas RS^{269,275-278} concluyen que la prescripción de antibióticos en las exacerbaciones de la EPOC es un tema todavía no resuelto y se requieren más ECA.

Una RS en pacientes con EPOC que presentaban una exacerbación mostró que, en comparación con el placebo, los antibióticos reducían la mortalidad de los pacientes con EPOC grave, pero que, sin embargo, no eran eficaces en pacientes con EPOC media-moderada^{277,278}.

Por otra parte, una RS (21 ECA, 10.698 enfermos) en pacientes con EPOC moderada y exacerbación mostró que las pautas de tratamientos con antibióticos de más de 5 días no presentaban una ventaja adicional en comparación con pautas de antibióticos más cortas²⁷⁹. En esta RS no se analizaron todos los antibióticos utilizados habitualmente en las exacerbaciones y sólo se incluían amoxicilina/clavulánico (2.000/125 mg), cefditorén, levofloxacino, moxifloxacino y telitromicina²⁷⁹.

En las exacerbaciones de la EPOC, para la elección del antibiótico existen normativas nacionales²⁸⁰. El tratamiento de primera elección es la amoxicilina-clavulánico (875-125 mg/8 h por vía oral durante 8/10 días), y el de segunda elección, o en caso de alergia a la penicilina, es el levofloxacino (500 mg/24 h por vía oral durante 5 días) o el moxifloxacino (400 mg/24 h por vía oral durante 5 días). En la EPOC moderada-grave sin criterios de ingreso, se recomienda tratamiento con ciprofloxacino (750 mg/12 h por vía oral durante 10 días) o levofloxacino (500 mg/24 h por vía oral durante 5 días).

- ✓ Los antibióticos no deben utilizarse de forma sistemática en las exacerbaciones de los pacientes con EPOC.
- Los antibióticos no deben utilizarse en la exacerbación del paciente con EPOC leve, a no ser que exista una clínica evidente de infección bronquial con sospecha de infección bacteriana (evidencia moderada, recomendación fuerte en contra).
- Los antibióticos deben utilizarse en los pacientes con EPOC moderada-grave que presenten exacerbaciones con esputo purulento y alguno de los otros dos criterios de Anthonisen (aumento de la disnea, aumento del volumen del esputo) (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).

Tabla 8.1. Nivel de evidencia y grado de recomendación de los componentes y beneficios de la rehabilitación respiratoria

		Nivel de evidencia y grado de recomendación
Componente	Entrenamiento de piernas	Evidencia alta, recomendación fuerte
	Entrenamiento de brazos	Evidencia alta, recomendación fuerte
	Entrenamiento de músculos respiratorios	Evidencia moderada, recomendación fuerte
	Educación, fisioterapia	Evidencia moderada, recomendación fuerte
	Soporte psicosocial	Evidencia débil, recomendación débil
Beneficios	Disnea	Evidencia alta, recomendación fuerte
	Capacidad de esfuerzo	Evidencia alta, recomendación fuerte
	CVRS	Evidencia alta, recomendación fuerte
	Beneficios psicosociales	Evidencia alta, recomendación débil
	Recursos económicos	Evidencia moderada, recomendación débil
	Supervivencia	No hay evidencia actualmente

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

Fuente: adaptado de ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel²⁸¹.

8.4. Intervenciones complementarias

8.4.1. Rehabilitación respiratoria

La rehabilitación respiratoria (RR) es fundamental en el tratamiento integral del paciente con EPOC. Su empleo sirve para mejorar el rendimiento físico y la autonomía del paciente. La RR se realiza en forma de programas interdisciplinarios durante un período de tiempo definido. El beneficio de estos programas de RR sólo perduran durante 6-12 meses²⁸¹, por lo que debería aconsejarse al paciente realizarlos de manera indefinida en su domicilio al finalizar el programa inicial supervisado²⁸². Un reciente estudio realizado en nuestro ámbito muestra que la duración necesaria de los programas de RR con supervisión profesional para pacientes con EPOC es de tres sesiones a la semana durante 8 semanas²⁸³.

Actualmente, puede afirmarse con seguridad que los programas de RR que incluyen el entrenamiento muscular mejoran la disnea, la capacidad de esfuerzo y la CVRS, tanto en la EPOC como en otras enfermedades respiratorias^{281,284-286}. Sin embargo, no todos los componentes de la RR producen los mismos beneficios (tabla 8.1).

Una revisión de 31 ECA²⁸⁷ apoya la hipótesis de que, la RR es un aspecto fundamental en el tratamiento de la EPOC. Para conseguir resultados favorables, los programas de RR deben contener siempre el entrenamiento muscular como componente fundamental, con o sin educación y soporte psicológico. Los beneficios se centran en una mejoría de los síntomas, fundamentalmente disnea y fatiga, así como de la función emocional y del control de la enfermedad.

Otra RS²⁸⁸ concluye que la estimulación eléctrica neuromuscular, la vibración de la pared torácica y los dispositivos para ayudar a caminar pueden favorecer en el alivio de la disnea en fases avanzadas de la enfermedad.

En pacientes con EPOC y exacerbaciones, también se han establecido los beneficios de la RR. Una RS reciente (6 ECA de moderada calidad metodológica y 219 pacientes) concluye que la RR es efectiva y segura en términos de reducción de ingresos hospitalarios, disminución de la mortalidad y mejoría de la CVRS en pacientes con EPOC tras una exacerbación²⁸⁹. Un ECA posterior, sin embargo, no muestra una reducción estadísticamente significativa en la utilización de los servicios sanitarios²⁹⁰.

Tabla 8.2. Indicaciones de la oxigenoterapia continua a domicilio

Paciente con EPOC estable (en reposo y a nivel del mar)	PaO ₂ < 55 mmHg
	PaO ₂ entre 55-60 mmHg con: • hipertensión arterial pulmonar (HTP)/cor pulmonale • Insuficiencia cardíaca congestiva/arritmias • Hematocrito > 55%
Situación especial	Indicación transitoria postagudización

Fuente: adaptado de ATS^{298,300}.

- La rehabilitación respiratoria debe ofrecerse a todos los pacientes con EPOC, priorizando, según los recursos disponibles, a aquellos que, tras adecuar el tratamiento farmacológico, presenten síntomas que limiten sus actividades cotidianas (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- El programa de rehabilitación respiratoria debe incluir entrenamiento muscular, tanto de extremidades inferiores como superiores (evidencia alta, recomendación fuerte).
- Se debe aconsejar a los pacientes en programas de rehabilitación respiratoria que, tras su finalización, sigan realizando ejercicios de rehabilitación de forma indefinida en su domicilio (evidencia alta, recomendación fuerte).

8.4.2. Oxigenoterapia

La oxigenoterapia continua a domicilio (OCD) es un tratamiento que ha demostrado que incrementa la supervivencia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria²⁹¹⁻²⁹⁴. También parece reducir el número de exacerbaciones y hospitalizaciones y mejorar la capacidad de esfuerzo y la CVRS²⁹⁴.

Las indicaciones convencionales de oxigenoterapia, mundialmente aceptadas, se basan en dos estudios: Nocturnal Oxygen Therapy Trial²⁹⁵ y Medical Research Council²⁹⁶. Recientemente, The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) y el Grupo de Trabajo on LTOT in COPD han trabajado para identificar las áreas específicas en las que se debe investigar para mejorar el coste-eficacia del tratamiento con oxígeno en pacientes con EPOC. Uno de los aspectos tratados por este grupo plantea estrategias para optimizar la prescripción de la OCD²⁹⁷.

El objetivo de la oxigenoterapia es mantener una PaO₂ ≥ 60 mmHg o una saturación de oxígeno SpO₂ ≥ 90% en situación de reposo y a nivel del mar. Cuando en la fase estable de la enfermedad se decide prescribir oxígeno domiciliario, lo importante es confirmar con gasometría arterial que existe la indicación por insuficiencia respiratoria con al menos dos muestras de gases separadas por un mes. Para ajustar debidamente el flujo de oxígeno, que se admi-

nistra a través de gafas nasales, se debe ir incrementando dicho flujo a partir de 0,5 litros, controlando mediante pulsioximetría hasta obtener una SpO₂ ≥ 90%. Posteriormente se debe realizar una gasometría arterial para confirmar la adecuada corrección de la hipoxemia y descartar que se produzca mayor hipercapnia^{1,2,298-300}. En la tabla 8.2 se presentan las indicaciones de la OCD.

La prescripción de oxígeno debe ser de al menos 16 horas al día. El flujo de oxígeno durante el sueño debe asimismo adecuarse para conseguir una óptima corrección de la desaturación sin provocar hipercapnia. Algunas guías^{1,300} sugieren que durante la noche debería aumentarse el flujo diurno en 1 litro sin que por ello haya riesgo de hipercapnia. Sin embargo, diversos estudios han observado que un porcentaje no despreciable de pacientes (26-43%) presentan hipercapnia y acidosis respiratoria durante el sueño, sin que presenten el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)³⁰¹⁻³⁰³. Durante el esfuerzo se debe ajustar debidamente el flujo y para ello se incrementará el mismo de forma progresiva durante la realización de una prueba de esfuerzo, como la prueba de 6 minutos de marcha, hasta alcanzar una SpO₂ ≥ 90%. El valor obtenido será el que el paciente deberá utilizar durante el tiempo que realice ejercicio.

A partir de las conclusiones de las diversas RS Cochrane que han evaluado la eficacia del tratamiento con oxígeno, podemos afirmar lo siguiente: la oxigenoterapia domiciliar a largo plazo mejora la supervivencia de un grupo seleccionado de pacientes con EPOC con hipoxemia grave (PaO₂ arterial <55 mmHg [8,0 kPa])²⁹¹; la oxigenoterapia domiciliar no ha mostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con hipoxemia leve a moderada o de aquellos que sólo presentan desaturación arterial nocturna²⁹¹; el oxígeno ambulatorio mejora la capacidad para realizar ejercicio en pacientes con EPOC moderada a grave, aunque son necesarios nuevos estudios que permitan establecer el nivel del beneficio del oxígeno ambulatorio en subgrupos específicos de personas con EPOC²⁹²; y la oxigenoterapia durante el entrenamiento físico en la EPOC proporciona poco beneficio³⁰⁴.

Una RS indica que no se han publicado ECA que evalúen si la oxigenoterapia en el ámbito extrahospitalario tiene algún efecto beneficioso en personas con exacerbaciones de la EPOC³⁰⁵.

Las normativas de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre oxigenoterapia aportan información adicional sobre las fuentes de oxígeno y dispositivos de aplicación^{2,299}.

La oxigenoterapia se considera uno de los tratamientos ambulatorios que consume más recursos económicos. Sin embargo, el uso de la oxigenoterapia, cuando está indicada, es una de las medidas más útiles para prolongar la supervivencia de los pacientes con EPOC. Según un reciente estudio de coste-efectividad, existe un gran margen de mejora en la utilización de la oxigenoterapia a largo plazo³⁰⁶. Para reducir al mínimo los gastos asociados a la oxigenoterapia, se debe mejorar la selección de los pacientes y optimizar el soporte que proporcionan los servicios implicados en su seguimiento y mantenimiento. Los datos de un estudio realizado en diversos países de Europa y América del Norte muestran que existen diferencias locales sustanciales en la prescripción de oxígeno entre los países³⁰⁷.

- La oxigenoterapia continua a domicilio debe utilizarse en todos los pacientes con EPOC en fase estable que presentan $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg o con PaO_2 entre 55 y 60 mmHg, si cursan con poliglobulia, cardiopatía o cor pulmonale asociados (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- La oxigenoterapia continua a domicilio se debe administrar al menos durante 16-18 horas al día, incluyendo las horas del sueño (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).
- La oxigenoterapia continua a domicilio no se debería administrar a los pacientes con EPOC e hipoxemia moderada, aunque presenten desaturaciones nocturnas o inducidas por el ejercicio (evidencia moderada, recomendación débil en contra).

8.4.3. Ventilación mecánica

La ventilación mecánica (VM) se utiliza casi exclusivamente en el ámbito hospitalario. La ventila-

ción mecánica a domicilio (VMD) es una técnica que se puede utilizar en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipercápnica en fase estable. Se ha observado que la VMD nocturna consigue una mejoría de la gasometría arterial durante el día. En la mayoría de los casos, la VMD se lleva a cabo conectando el ventilador al paciente a través de una mascarilla nasal (no invasiva), aunque a veces puede realizarse a través de una traqueotomía (invasiva).

A pesar de que la VMD se emplea con mayor frecuencia en la EPOC grave con insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica, su papel es controvertido³⁰⁸⁻³¹⁰. La mayoría de ECA disponibles presenta problemas metodológicos. A corto plazo se ha demostrado que la VMD proporciona una ventilación eficaz, con mejoría de las alteraciones fisiopatológicas y de los síntomas y de la CVRS. Sin embargo, no ha mostrado mejorar la supervivencia a largo plazo.

En la tabla 8.3 se describen las indicaciones convencionales para el uso de la ventilación no invasiva, según el consenso internacional de 1999³¹¹.

- La ventilación mecánica no invasiva debe utilizarse en los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada que presenten hipercapnia y acidosis respiratoria (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- La ventilación mecánica no invasiva no debería emplearse en los pacientes con EPOC estable (evidencia moderada, recomendación débil a favor).

8.4.4. Hospitalización a domicilio y programas de alta precoz

La hospitalización a domicilio (HD) representa una alternativa asistencial para pacientes con EPOC que sufren exacerbaciones sin presentar acidosis. Bajo el concepto de HD se identifican tres posibles esquemas: 1) alta inmediata desde urgencias, como alternativa a la hospitalización convencional; 2) programas de alta precoz tras un breve período de tiempo en el hospital, y 3) programas de apoyo domiciliario para pacientes estables, aunque frágiles. Un metaanálisis³¹² confirma que este tipo de aproximaciones son seguras

Tabla 8.3. Indicaciones de la ventilación mecánica no invasiva

Síntomas como fatiga muscular respiratoria, disnea y/o cefalea matutina y uno de los siguientes criterios fisiopatológicos:
a. $\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg
b. Oximetría nocturna con períodos de saturación de oxígeno $\leq 88\%$ durante 5 minutos consecutivos
c. Presión inspiratoria máxima < 60 cm H_2O o FVC $< 50\%$ de lo predicho (para una persona sana)

Fuente: adaptado de la American Thorax Society (ATS)³¹².

al compararlas con la hospitalización convencional. Los pacientes con alteraciones del estado mental, cambios radiológicos o electrocardiográficos agudos, comorbilidades significativas y bajo apoyo social no deben ser incluidos en estos programas.

8.4.5. Estimulantes respiratorios

Los datos sobre la eficacia de los estimulantes respiratorios son limitados, ya que no se dispone de estudios bien realizados en pacientes con EPOC. Su uso ha sido ampliamente reemplazado por la VM. Sin embargo, en algunos casos muy seleccionados, cuando la VM invasiva no está indicada y la VM no invasiva no se tolera (p. ej., fase final de la vida), se puede añadir algún tipo de estimulante para mantener un mejor estado de conciencia³¹³.

La acetazolamida, inhibidor de la anhidrasa carbónica, produce una leve acidosis metabólica que puede estimular la respiración. En pacientes con EPOC grave que desarrollan insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica, se ha observado que este fármaco reduce el nivel de dióxido de carbono (PaCO_2) y aumenta el de oxígeno (PaO_2). Los escasos estudios realizados³¹³ parecen confirmar los cambios metabólicos comentados, pero no ofrecen datos que permitan establecer si produce algún beneficio clínico.

El doxapram ha mostrado su acción metabólica aumentando el oxígeno arterial y reduciendo el CO_2 ³¹⁴. Un estudio que comparaba el doxapram con la VM no invasiva mostró que el efecto sobre el intercambio pulmonar de gases respiratorios fue similar para ambos tratamientos. En este mismo estudio no se encontraron diferencias en relación con la mortalidad de los pacientes.

- Los estimulantes respiratorios no deberían utilizarse como fármacos de primera línea para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en la EPOC (evidencia baja, recomendación fuerte en contra).
- La administración de estimulantes respiratorios sólo se debería plantear cuando la ventilación mecánica esté contraindicada o en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica en fase de letargo o coma (evidencia baja, recomendación débil a favor).

8.5. Intervenciones quirúrgicas

La bullectomía, la reducción de volumen pulmonar y el trasplante pulmonar son las intervenciones quirúrgicas que se practican en pacientes con EPOC. Estos tratamientos pueden proporcionar mejoras en algunos casos, incluyendo una mejora de la capacidad funcional y de la CVRS.

8.5.1. Bullectomía

La bullectomía es un procedimiento quirúrgico antiguo para el enfisema bulloso. Actualmente hay evidencias que demuestran que en algunos pacientes con EPOC grave y bullas gigantes la bullectomía³¹⁵ resulta beneficiosa. Resecar una bulla gigante, que no contribuye a mejorar el intercambio pulmonar de gases, descomprime el parénquima pulmonar adyacente y permite reducir la disnea y mejorar la función pulmonar.

8.5.2. Cirugía reductora de volumen (neumectomía)

Una vez optimizado el tratamiento médico, la cirugía de reducción de volumen pulmonar puede ser una opción terapéutica en pacientes seleccionados con EPOC y predominio de enfisema.

Una RS que incluye el National Emphysema Treatment Trial (NETT)³¹⁶ y otros ECA de pequeño tamaño concluye que los pacientes que sobreviven un mínimo de 3 meses después de la intervención quirúrgica presentan mejor estado de salud y una mejora de la función pulmonar³¹⁷. Los pacientes identificados retrospectivamente (análisis *post-hoc*), con mayor riesgo de morir como consecuencia de la intervención quirúrgica fueron los que presentaban mayor deterioro basal de la función pulmonar, escasa capacidad de difusión o enfisema pulmonar homogéneo. Los mejores candidatos para la cirugía de reducción de volumen son aquellos con enfisema de predominio en lóbulos superiores y con baja capacidad de ejercicio.

Los resultados del estudio NETT (1.218 pacientes con enfisema grave) muestran que la cirugía de reducción de volumen tiene un efecto significativo sobre la variable compuesta (ocurrencia de muerte o empeoramiento de la CVRS), lo que indica un importante papel paliativo, particularmente en los pacientes con enfisema predominante en lóbulos superiores³¹⁸.

Desafortunadamente, la mayoría de pacientes con EPOC grave no cumplen los rigurosos criterios establecidos en el estudio NETT.

8.5.3. Trasplante de pulmón

El trasplante pulmonar se viene realizando desde hace más de 30 años en pacientes con EPOC en fase terminal. La EPOC es la indicación principal para el trasplante del pulmón. Pero aunque esta intervención haya mostrado en pacientes con EPOC un impacto claramente positivo en la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la CVRS, el beneficio en términos de aumento de supervivencia es incierto, ya que no se dispone de ECA³¹⁹.

Sin embargo, evidencias indirectas y convincentes muestran que cuando se aplican criterios apropiados de selección de pacientes para el trasplante, mejora la CVRS tras el trasplante y también la supervivencia. De acuerdo con los resultados de la International Society for Heart and Lung Transplantation Registry (ISHLT)³²⁰, base de datos que incluye 10.000 pacientes desde 1987 a 2006, la supervivencia lograda en los últimos 10 años es del 81,5% en el primer año, del 64% a los tres años y de alrededor del 50% a los cinco años. También de acuerdo con el análisis de esta base de datos³²¹, la supervivencia del trasplante bilateral en pacientes menores de 60 años es superior a la del trasplante unilateral.

Las complicaciones del trasplante pulmonar son: rechazo, bronquiolitis obliterante, infecciones bacterianas por hongos o por citomegalovirus, linfoma y enfermedades linfoproliferativas.

Los criterios que debe reunir el paciente candidato a trasplante pulmonar según la *Guía internacional* son: índice BODE de 7 a 10, o algunos de los siguientes: historia de hospitalizaciones por exacerbaciones asociadas a hipercapnia aguda ($\text{PCO}_2 > 50 \text{ mmHg}/6,7 \text{ kPa}$), hipertensión pulmonar o cor pulmonale, o ambos, a pesar del tratamiento con oxígeno, FEV_1 y capacidad de difusión pulmonar $< 20\%$ de los predichos o distribución homogénea del enfisema³²².

- ✓ Los procedimientos quirúrgicos pueden proporcionar mejoría clínica en algunos subgrupos seleccionados de pacientes con EPOC grave.
- La bullectomía debería utilizarse en pacientes con EPOC grave y bullas gigantes (evidencia baja, recomendación débil a favor).
- La cirugía reductora de volumen pulmonar debería emplearse en pacientes con enfisema de predominio en lóbulos superiores (evidencia alta, recomendación débil a favor).
- El trasplante de pulmón debería utilizarse en pacientes de menos de 65 años y EPOC avanzada (evidencia moderada, recomendación débil a favor).

8.6. Intervenciones en pacientes con EPOC y comorbilidades

Este apartado se ha elaborado a partir de una revisión no sistemática de la literatura científica.

8.6.1. Ansiedad y depresión

8.6.1.1. Ansiedad

Muy pocos estudios han investigado la efectividad de los ansiolíticos en la EPOC. La buspirona, un agonista del receptor de la serotonina, ha mostrado resultados controvertidos³²³⁻³²⁵. La nortriptilina, un

antidepresivo tricíclico, ha demostrado reducir la ansiedad y también la depresión en pacientes con EPOC. No obstante, sólo hay datos de un único estudio sobre 30 pacientes³²⁶. Finalmente, el citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, no ha demostrado beneficios en los pacientes con EPOC³²⁷.

Las benzodiacepinas se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la disnea de origen maligno³²⁸. Sin embargo, los estudios existentes en EPOC, con diazepam y alprazolam, no han demostrado alivio en casos de disnea. Las benzodiacepinas pueden estar indicadas cuando la disnea sea una manifestación de una crisis de pánico o cuando exista ansiedad grave asociada. No obstante, siempre se debe contraponer el efecto depresor sobre el centro respiratorio en pacientes con hipercapnia³²⁸.

Las crisis de pánico respiratorio son episodios de agudización grave de una disnea crónica, a veces espontáneos, pero habitualmente precipitados por la actividad física. Para su tratamiento, es útil el lorazepam a una dosis de 0,5-1 mg oral o sublingual³²⁸. En casos más graves, se puede utilizar un bolo de 2,5 mg de midazolam por vía subcutánea y, si es eficaz, se puede continuar con una perfusión de 0,4 mg/hora (10 mg/24 horas por vía subcutánea), que mejora la ansiedad sin producir pérdida de conciencia³²⁹. Más tarde, si persiste la disnea, se puede continuar con lorazepam oral.

Entre las aproximaciones no farmacológicas, la psicoterapia y la relajación muscular progresiva se han evaluado en pocos estudios, y en éstos se han obtenido resultados controvertidos. La rehabilitación respiratoria (RR) ha demostrado en varios estudios su capacidad para reducir la ansiedad, incluso en ausencia de intervención psicológica alguna³³⁰. Por otro lado, las técnicas educativas han mostrado cierto beneficio siempre que se asocian a entrenamiento muscular supervisado, lo que sugiere que dicho beneficio pudiera deberse fundamentalmente a este último aspecto³³¹.

8.6.1.2. Depresión

El tratamiento farmacológico debe considerarse en presencia de depresión mayor. La elección del antidepresivo dependerá del patrón de depresión y especialmente de las condiciones respiratorias crónicas del paciente, evitando los que tengan acción sedante³³¹. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los nuevos antidepresivos (venlafaxina, duloxetine y mirtazapina) no han mostrado este efecto secundario³³¹. En un estudio con poco número de participantes, y por tanto con baja potencia estadística, la paroxetina demostró ser altamente efectiva en la EPOC, con diferencias significativas en

la función emocional y en el área de control de la enfermedad del Chronic Respiratory Disease Questionnaire, aunque no se llegaron a mostrar diferencias sobre la disnea o en los dominios de fatiga³³². Este cuestionario está validado al español^{333,334}.

Entre las aproximaciones no farmacológicas, la RR puede mejorar los síntomas de depresión³³⁰. El programa debe incluir tres sesiones a la semana de ejercicio progresivo y supervisado, junto con apoyo educativo y psicosocial^{335,336}.

8.6.2. Cardiopatía isquémica

Los agonistas beta-2 son fármacos seguros en pacientes con cardiopatía isquémica (CI), ya que no incrementan el riesgo de angina o de arritmias³³⁷. Los posibles efectos adversos de los anticolinérgicos se han comentado en el apartado 8.3.1.1.2.

Respecto al tratamiento de la CI y su posible repercusión sobre la EPOC, los betabloqueantes cardioselectivos (atenolol, acebutolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol, nebivolol) pueden utilizarse con seguridad, tanto en el tratamiento de base como en el síndrome coronario agudo³³⁸.

A partir de diversos estudios observacionales, se ha hipotetizado sobre el papel de las estatinas en la supervivencia de los pacientes con EPOC^{339,340}. Dos RS recientes^{341,342} muestran un posible efecto beneficioso de las estatinas sobre la morbilidad de los pacientes con EPOC, apuntando hacia un mecanismo antiinflamatorio como causa de este efecto. Sin embargo, son necesarios ECA específicos antes de recomendar el uso de estatinas en pacientes con EPOC que no presenten las indicaciones habituales para su utilización.

8.6.3. Insuficiencia cardíaca

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), fundamentales en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) con disfunción ventricular izquierda, no están contraindicados en pacientes con EPOC. La incidencia de tos es similar a la de la población general y, en caso de producirse, se pueden sustituir los IECA por antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II)³⁴³.

Los ARA II también se pueden emplear conjuntamente con los IECA, los betabloqueantes cardioselectivos y los diuréticos en los casos en que estén indicados. Los betabloqueantes cardioselectivos, como se comentó en el caso de la CI, pueden administrarse a los pacientes con IC en los que estén indicados, sin que aumenten el riesgo de broncoconstricción, inhi-

ban el efecto de los agonistas beta-2 inhalados o aumenten el riesgo de exacerbaciones³³⁸.

Los diuréticos pueden emplearse en pacientes con EPOC, considerando la posibilidad de que los diuréticos de asa utilizados de manera continuada puedan producir alcalosis metabólica, que originaría un incremento de la PaCO_2 .

Actualmente, no están contraindicados los broncodilatadores inhalados (agonistas beta-2 y anticolinérgicos) en pacientes con IC y EPOC. Tampoco existe contraindicación para el uso de corticoides inhalados cuando coinciden las dos patologías y están indicados.

Respecto a la teofilina, no está contraindicada expresamente, pero, dados sus efectos secundarios cardíacos y su estrecho margen terapéutico, sería conveniente evitarla en pacientes con IC y, en caso de utilizarla, hacerlo a dosis bajas y con extrema precaución.

La IC es un factor que prioriza la indicación de oxígeno a domicilio en pacientes con EPOC (véase apartado 8.4.1.2).

8.7. Intervenciones en pacientes en fase terminal. Medidas paliativas

8.7.1. Comunicación con el paciente y su familia

Un aspecto muy importante en la fase final del paciente con EPOC es la comunicación de éste con los profesionales sanitarios y con su familia. Esta comunicación es necesaria para facilitar el manejo de la enfermedad y mejorar la CVRS del enfermo en su etapa final³⁴⁴.

Las dificultades para determinar el pronóstico, entre otras cosas, interfieren en el establecimiento de una comunicación sincera y efectiva³⁴⁵.

Diversos estudios en los que se ha comparado la atención a los pacientes con EPOC grave en fase final con la administrada a los pacientes con cáncer de pulmón en fases similares indican que la atención a los pacientes con EPOC es más deficiente, y ello repercute negativamente sobre su CVRS y sobre su capacidad para realizar las actividades de la vida diaria³⁴⁶.

Los profesionales sanitarios deben realizar un esfuerzo para estar atentos a las situaciones que adviertan sobre el mal pronóstico de los pacientes con EPOC y aplicar lo antes posible las medidas oportunas para optimizar la CVRS de estos enfermos en su fase final.

8.7.2. Opiáceos y otros fármacos útiles en la fase terminal

Una de las medidas que se ha mostrado efectiva en el manejo del paciente con EPOC en estadio avanzado es el uso de opiáceos. Éstos son útiles para el control de síntomas del paciente con EPOC, fundamentalmente la disnea y la tos, sin influir negativamente sobre su supervivencia³⁴⁷⁻³⁴⁹. La disnea puede presentarse hasta en el 95% de los pacientes con EPOC en fase terminal y puede ser el síntoma más debilitante e invalidante³⁵⁰.

El uso de la morfina para el alivio de la disnea en el paciente terminal se realizará con las mismas pautas empleadas para el control del dolor³⁵¹.

En líneas generales, se puede resumir su uso en los siguientes puntos:

- En un paciente con disnea que no toma opiáceos puede iniciarse el tratamiento con morfina de liberación rápida a dosis de 5 mg/4 horas por vía oral, doblando la dosis nocturna.
- En pacientes caquéticos o ancianos se recomienda empezar con 2,5 mg/4 horas.
- En caso de insuficiencia renal se debe espaciar la dosificación cada 6 horas.

Si la disnea es muy aguda o muy grave, se usará la vía parenteral, a dosis de 2,5 mg intravenosa cada 15 minutos o 5 mg subcutánea cada 20 minutos, hasta que ceda la disnea.

Una vez controlada la disnea, se debe pasar a la administración de morfina de liberación sostenida, con dosis extra de morfina rápida oral, si se precisa. La morfina de liberación sostenida se administra cada 12 o 24 horas, según presentación. Para el cálculo de la dosis de morfina de liberación sostenida, se sumarán las dosis de morfina rápida que han sido administradas en las últimas 24 horas y se dará esta dosis

en una o dos tomas de morfina de liberación sostenida, según presentación.

Cuando el paciente ha pasado a tomar opiáceos de liberación sostenida, si aparece una etapa en que la disnea no se controla, se administrarán dosis de rescate de opiáceos de liberación rápida. La cantidad de morfina de estas dosis se calculará sumando las dosis totales de morfina (de liberación sostenida y rápida) de las últimas 24 horas, dividiendo luego entre 6 (para calcular cuál sería la dosis conveniente si se administrara cada 4 horas) y volviendo a dividir entre 2 (para calcular el 50% de la dosis habitual). La dosis calculada será la que se usará como rescate cada 4 horas.

Si las dosis de rescate son muy frecuentes, se deberá ajustar la dosis de morfina de liberación sostenida en función, de nuevo, de la cantidad total consumida en las últimas 24 horas.

Si los pacientes no pueden tomar morfina por vía oral, la vía alternativa preferente es la subcutánea.

La relación de equivalencia para el paso de morfina oral a morfina subcutánea es de 3:1 (30 mg de morfina por vía oral equivale a 10 mg de morfina subcutánea)³⁵².

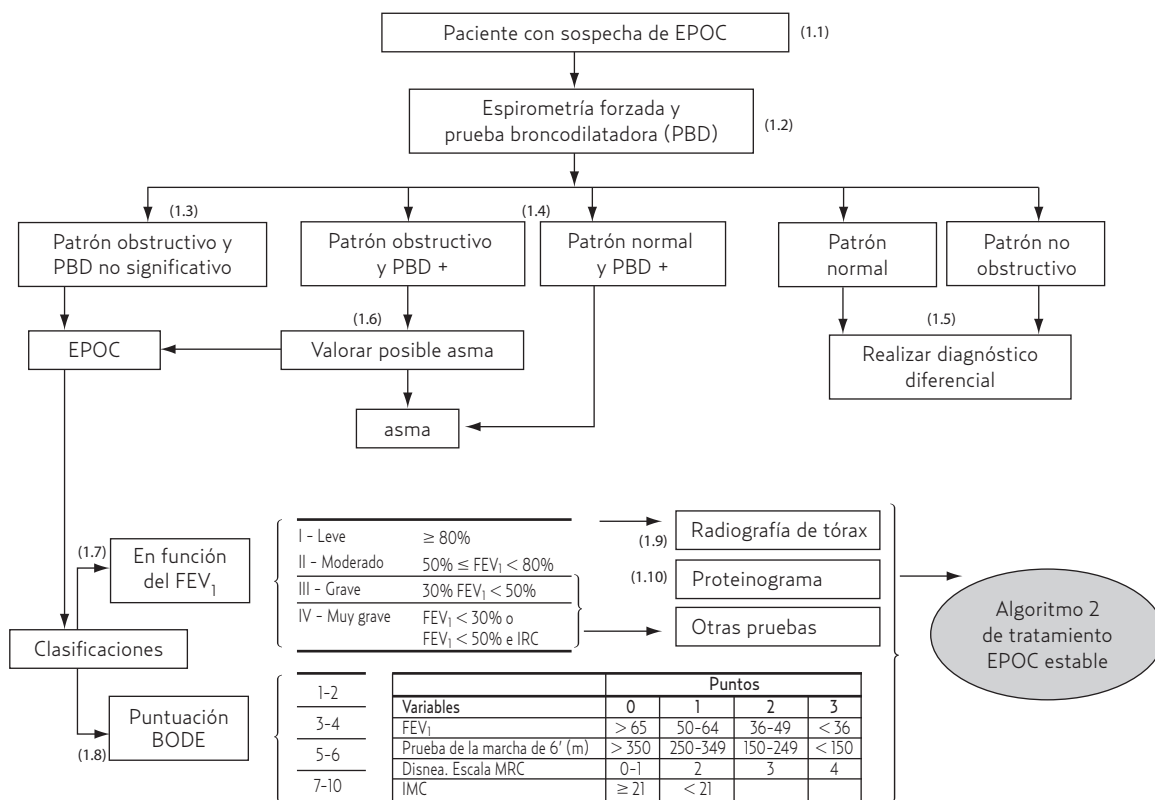
En pacientes que necesitan morfina parenteral continua, el método preferido de administración es la infusión subcutánea.

No se recomiendan las vías bucal, sublingual y nebulizada para la administración de morfina, puesto que actualmente no existen evidencias de un beneficio clínico frente a las vías convencionales³⁵³.

El fentanilo también puede ser útil en el tratamiento de la disnea del paciente en situación terminal³⁵⁴. En casos de disnea aguda, se utiliza nebulizado, a una dosis de 25 µg diluidos en 2,5 ml de suero fisiológico, cada 2-3 horas.

9. Manejo del paciente con EPOC

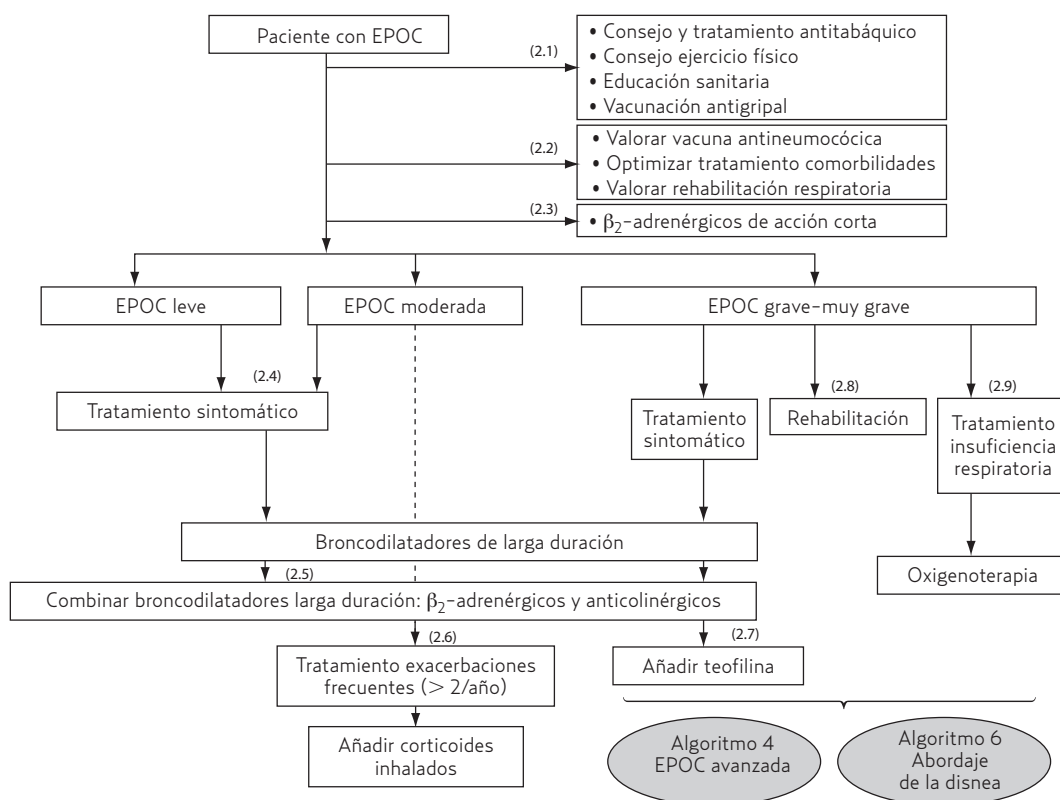
1. Algoritmo del diagnóstico de la EPOC



- 1.1. La EPOC se debe sospechar en los pacientes mayores de 40 años con síntomas respiratorios (tos, disnea expectoración) y antecedentes de hábito tabáquico (≥ 10 paquetes/año [paquetes/año: (n.º cigarrillos al día/20) $\times$ n.º años de consumo de tabaco]).
- 1.2. La espirometría es necesaria para establecer el diagnóstico de EPOC y documentar la presencia de una limitación al flujo aéreo escasamente reversible ($FEV_1/FVC < 70\%$ tras la administración de un agente broncodilatador). En la valoración inicial se deberá realizar una espirometría basal y una prueba posbroncodilatación (PBD). La PBD se considera positiva cuando existe un aumento del FEV_1 posbroncodilatado mayor o igual al 12% respecto al valor basal junto a un incremento mayor o igual a 200 ml en valores absolutos. Los valores en la espirometría se consideran normales si están dentro de los de referencia en la población con la que se comparan (misma etnia, sexo, edad, talla y peso). La espirometría se realizará idealmente en atención primaria, de acuerdo siempre con los criterios de calidad establecidos.
- 1.3. Para diagnosticar a un paciente de EPOC, es necesario que presente criterios de patrón respiratorio obstructivo con resultados de la PBD no significativos.
- 1.4. Un patrón respiratorio obstructivo o un patrón respiratorio normal, con una PBD muy positiva, obliga a descartar asma.
- 1.5. Un patrón respiratorio normal o un patrón respiratorio no obstructivo, con una PBD normal, debe hacerlos descartar bronquiectasias, insuficiencia cardíaca, bronquiolitis y tuberculosis y requiere de un diagnóstico diferencial.
- 1.6. Los factores que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial entre asma y EPOC son los antecedentes familiares y/o personales de atopia, el inicio de la clínica antes de los 30 años y un aumento muy importante en el FEV_1 posbroncodilatación (> 400 ml).
- 1.7. El valor del FEV_1 es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción y se utiliza como primer parámetro para clasificar la enfermedad.
- 1.8. El índice BODE es una clasificación multidimensional en los pacientes con EPOC avanzada, que tiene en cuenta cuatro factores: B: IMC; O: obstrucción bronquial; D: disnea y E: distancia caminada en 6 minutos.

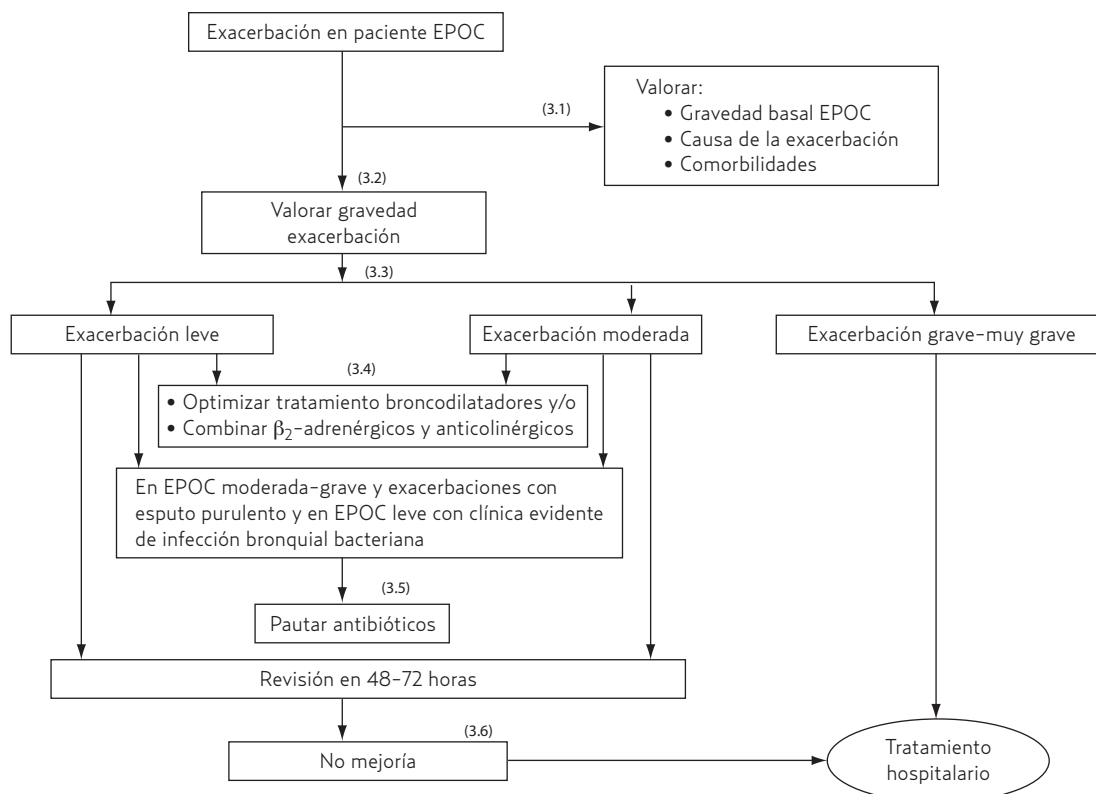
- 1.9. La radiografía de tórax normalmente sólo se solicitará en el diagnóstico inicial de EPOC. Durante el seguimiento sólo se debe realizar si se sospechan complicaciones (neumonía, cáncer de pulmón, derrame pleural, etc.).
- 1.10. En todo paciente con EPOC se determinará la concentración plasmática de alfa-1-antitripsina, al menos en una ocasión. El proteinograma permite realizar el cribado del déficit de alfa-1-antitripsina. Esta proteína constituye el mayor porcentaje de la fracción de alfa-globulinas. Un valor inferior al 2,3% en ausencia de hipoalbuminemia obliga a realizar la determinación específica del fenotipo.

2. Algoritmo del tratamiento de la EPOC estable



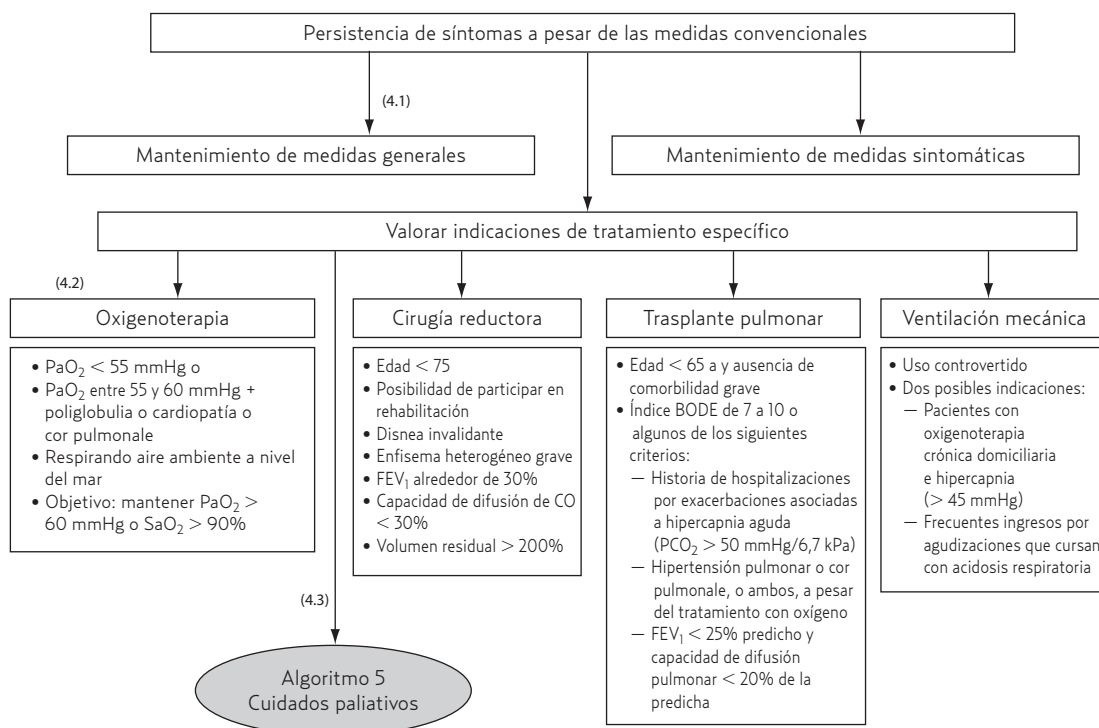
- 2.1. A todos los pacientes con EPOC, con independencia de si es leve, moderada, grave o muy grave, se les debe dar consejo sobre abandono del hábito tabáquico, actividad física regular, seguimiento de una dieta bien balanceada y consumo de variedad de alimentos, y la necesidad de la vacunación antigripal anual. Al mismo tiempo, es conveniente que participen en programas de educación encaminados a enseñar las habilidades necesarias en el manejo de la enfermedad.
- 2.2. Administrar la vacuna antineumocócica cada 5 años a los pacientes con EPOC grave o muy grave y valorar su administración en pacientes con EPOC leve-moderada. En pacientes que presentan comorbilidades, se debe optimizar el tratamiento. La rehabilitación respiratoria debería ofrecerse a todos los pacientes con EPOC, priorizando, según los recursos disponibles, a aquellos que tras adecuar el tratamiento farmacológico presenten síntomas que limiten sus actividades cotidianas.
- 2.3. Los broncodilatadores inhalados (agonistas beta-2, anticolinérgicos) son la base del tratamiento sintomático. El tratamiento con broncodilatadores de acción corta debería utilizarse a demanda para el alivio inmediato de los síntomas en los pacientes con EPOC.
- 2.4. El tratamiento farmacológico ha de ser progresivo, adecuándose a la gravedad de la limitación y de los síntomas, así como a la respuesta del paciente a los diversos tratamientos (mejora de la sintomatología y de la tolerancia al ejercicio). Los broncodilatadores de acción larga deben utilizarse en pacientes con EPOC que presentan síntomas frecuentes y/o permanentes.
- 2.5. Cuando los pacientes, a pesar de emplear un broncodilatador de acción larga, persistan sintomáticos, se puede añadir un segundo broncodilatador de acción larga, ya que mejora la eficacia y disminuye el riesgo de efectos adversos.
- 2.6. En los pacientes con EPOC moderada-grave que presentan 2 o más exacerbaciones por año, la combinación de un corticoide inhalado y un agonista beta-2 de acción larga produce una mejoría adicional de la función pulmonar, los síntomas, la calidad de vida y una reducción de las exacerbaciones.
- 2.7. Las teofilinas están indicadas en los pacientes que sigan sintomáticos tras haber realizado tratamiento escalonado según gravedad o en los pocos casos en que no se pueda utilizar la vía inhalatoria.
- 2.8. La rehabilitación respiratoria se debe indicar a todo paciente con EPOC grave-muy grave, que tras tratamiento farmacológico escalonado siga estando limitado por la disnea para realizar sus actividades cotidianas.
- 2.9. La oxigenoterapia crónica domiciliaria debe utilizarse en todos los pacientes con EPOC en fase estable con $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg o con PaO_2 entre 55 y 60 mmHg si cursan con poliglobulia, cardiopatía o cor pulmonale asociado. La oxigenoterapia se debe administrar al menos durante 16-18 horas al día (incluyendo las horas del sueño).

3. Algoritmo del tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC



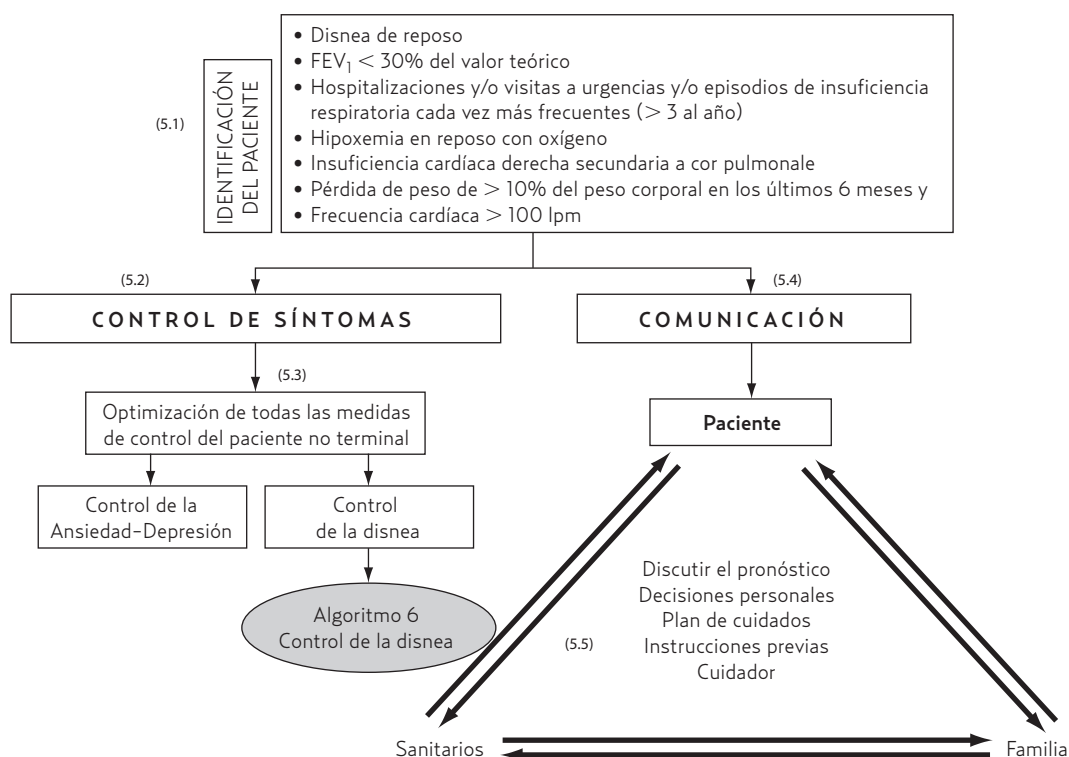
- 3.1. Una exacerbación se define como un cambio agudo en la situación basal del paciente más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, o de la expectoración o con la aparición de expectoración purulenta, o con cualquier combinación de estos tres síntomas y que hace que sea necesario un cambio terapéutico. La identificación de la causa de la exacerbación es importante para un adecuado tratamiento. Hay que excluir otras causas de deterioro de los síntomas.
- 3.2. La evaluación de un paciente con una posible exacerbación de EPOC debe centrarse en valorar la gravedad del episodio.
- 3.3. El paciente con EPOC grave-muy grave tiene mayor probabilidad de presentar exacerbaciones graves-muy graves, pero en ocasiones también puede cursar con una exacerbación leve que no requiere ingreso hospitalario.
- 3.4. El pilar de tratamiento en las exacerbaciones sigue siendo el aumento de la dosis y la frecuencia de los broncodilatadores agonistas beta-2 y los anticolinérgicos de acción corta.
- 3.5. Generalmente, los antibióticos son pautados en las exacerbaciones asociadas con un cambio de las características de esputo. Se recomienda iniciar la pauta antibiótica en pacientes con EPOC moderada-grave cuya exacerbación presenta esputo purulento y en la EPOC leve con clínica evidente de infección bronquial bacteriana.
- 3.6. Si transcurridas 48-72 horas no existe mejoría se valorará la derivación del paciente al hospital. En las exacerbaciones de tratamiento hospitalario se deben utilizar los corticoides vía sistémica.

4. Algoritmo del tratamiento de la EPOC grave o muy grave



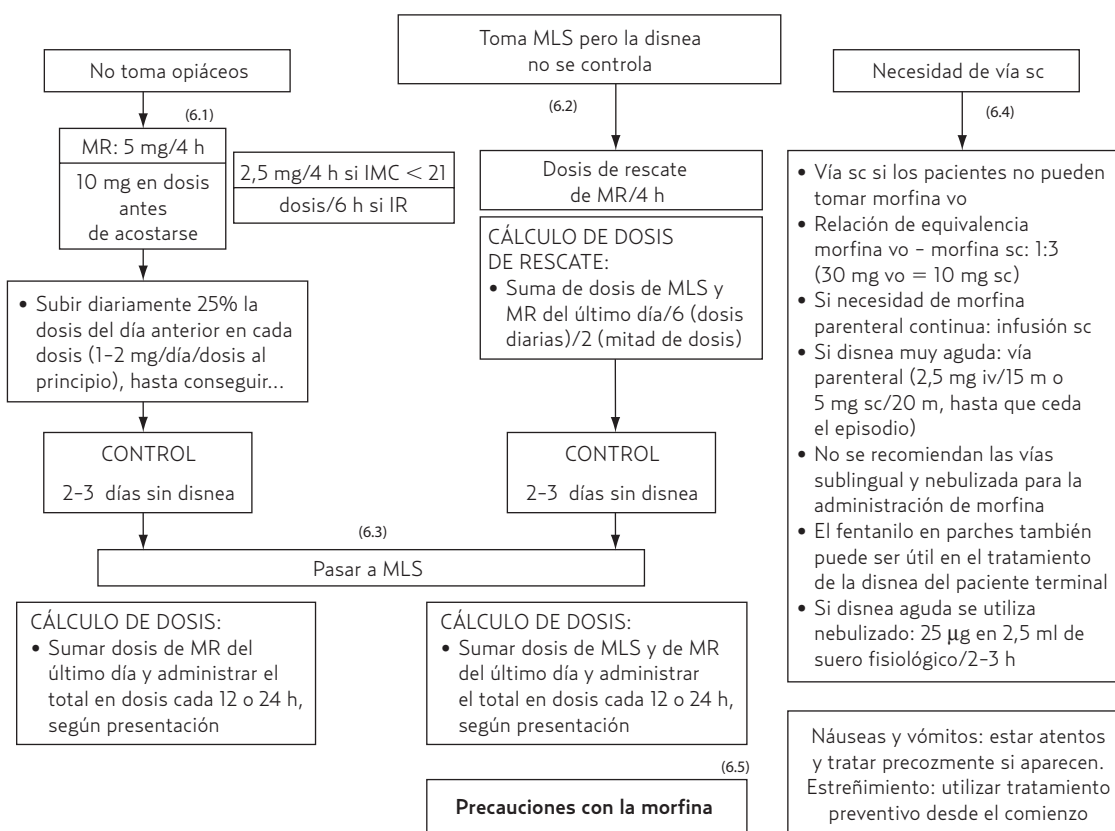
- 4.1 El paciente con EPOC grave o muy grave que continúa con síntomas deberá ser revaluado para que el equipo que le atiende se asegure de que se han agotado todas las medidas generales y todas las medidas sintomáticas que se recomiendan en todos los pacientes con EPOC.
- 4.2 Seguidamente, se valorará si el paciente presenta indicaciones para beneficiarse de los tratamientos específicos de los pacientes con enfermedad avanzada: oxigenoterapia, cirugía reductora, trasplante pulmonar, ventilación mecánica.
- 4.3 Al mismo tiempo, se pondrán en marcha las medidas paliativas oportunas que, dependiendo de la situación del paciente, servirán de apoyo transitoriamente al resto de las medidas o adquirirán un protagonismo esencial en caso de que las demás medidas sean poco o nada útiles.

5. Algoritmo de los cuidados paliativos



- 5.1. Una vez identificado el paciente con EPOC susceptible de someterse a medidas paliativas, se atenderán dos aspectos esenciales de su situación: el control de los síntomas que presente y los aspectos relacionados con la comunicación del paciente con su entorno.
- 5.2. Respecto al control de síntomas, se recomienda la consulta de los manuales de cuidados paliativos existentes. El tratamiento de la disnea en pacientes con EPOC en situación terminal se presenta en el algoritmo 6 (control de la disnea).
- 5.3. Atender las cuestiones que tienen que ver con la comunicación del paciente y contemplar las expectativas y las necesidades de los pacientes en estas circunstancias es algo esencial.
- 5.4. La discusión del pronóstico con el paciente, cuando sea posible, puede ayudar a descargar su angustia y a emprender las siguientes medidas de cuidados paliativos.
- 5.5. Si la discusión del pronóstico se ha llevado a cabo con éxito, el paciente estará en condiciones de establecer y administrar sus asuntos personales pendientes con mayor eficacia. De este modo, también se podrá decidir, de acuerdo con el paciente, el mejor plan de cuidados, incluyendo en el mismo las denominadas «instrucciones previas» o medidas excepcionales que el paciente está dispuesto a soportar en caso de situación extrema. Por último, el cuidador o cuidadores, generalmente un familiar, figura fundamental en esta etapa de la evolución de la enfermedad, debe también participar en la estrategia de comunicación, pues es una pieza clave en la que recaerá el peso de muchas de las medidas que se tomen y servirá de apoyo para el equipo sanitario y, fundamentalmente, para el propio paciente.

6. Algoritmo del control de la disnea en fases terminales



IMC: índice de masa corporal. IR: insuficiencia renal. MLS: morfina de liberación sostenida. MR: morfina rápida. sc: subcutánea. vo: vía oral. iv: intravenoso

- 6.1. En un paciente con disnea que no toma opiáceos puede iniciarse el tratamiento con morfina de liberación rápida a dosis de 5 mg/4 horas por vía oral, doblando la dosis nocturna.
- 6.2. Cuando el paciente ha pasado a tomar opiáceos de liberación sostenida, si aparece una etapa en que la disnea no se controla, se administrarán dosis de rescate de opiáceos de liberación rápida. La cantidad de morfina de estas dosis se calculará sumando las dosis totales de morfina (de liberación sostenida y rápida) de las últimas 24 horas, dividiendo entre 6 (para calcular la cantidad conveniente a la dosis que correspondería si se administrara cada 4 h) y volviendo a dividir entre 2 (para calcular el 50% de la dosis habitual). La dosis calculada será la que se usará como rescate cada 4 horas. Si las dosis de rescate son muy frecuentes, se deberá ajustar la dosis de morfina de liberación sostenida en función, de nuevo, de la cantidad total consumida en las 24 horas.
- 6.3. Una vez controlada la disnea, se debe pasar a morfina de liberación sostenida, con dosis extra de morfina rápida oral, si se precisa. La morfina de liberación sostenida se administra cada 12 o 24 horas, según presentación. Para calcular la dosis de morfina de liberación sostenida, se sumarán las dosis de morfina rápida que han sido administradas en las últimas 24 horas y se administrará esa dosis en una o dos tomas de morfina de liberación sostenida, según presentación.
- 6.4. Si los pacientes no pueden tomar morfina por vía oral, la vía alternativa preferente es la subcutánea. Si la disnea es muy aguda o muy grave, se usará la vía parenteral, a dosis de 2,5 mg por vía intravenosa cada 15 minutos o de 5 mg por vía subcutánea cada 20 minutos, hasta que ceda la disnea.
- 6.5. Se advierte de la necesidad de considerar los efectos secundarios más importantes por su frecuencia en el uso de la morfina: las náuseas y vómitos —hay que estar alerta para atajarlos antes de que aparezcan y puedan empeorar el estado del paciente— y el estreñimiento, que hay que tratar con laxantes desde el primer momento de iniciar el uso de los opiáceos.

Anexos

Anexo 1. Descripción de la revisión sistemática de la literatura realizada para la elaboración de la guía

Para realizar la guía de práctica clínica (GPC) del manejo del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura mediante una estrategia diseñada previamente para este propósito, y ha contado con una documentalista de apoyo independiente. Las búsquedas comprenden el período entre enero de 1990 y octubre de 2009.

En una primera etapa, las búsquedas fueron restringidas a revisiones sistemáticas, metaanálisis y GPC. Únicamente se seleccionaron estudios correspondientes a pacientes adultos. Las búsquedas se hicieron en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library. Se aplicaron los filtros de búsqueda de GPC del Centre for Health Evidence de Canadá y el de revisiones sistemáticas del NHS Centre for Reviews and Dissemination del Reino Unido. Se rastrearon las direcciones de GPC en Internet (véase anexo 8), se realizaron búsquedas en publicaciones secundarias (*Bandolier*, *ACP Journal Club*, *Clinical Evidence*, etc.) y en los buscadores de Internet TRIP database y SumSearch. La selección de artículos y materiales la hicieron dos personas de manera independiente, y se estudiaron y valoraron las referencias relevantes de los diferentes documentos que aportaron los miembros del grupo de trabajo (artículos, comunicaciones, informes de congresos, etc.).

En una segunda etapa, se recuperaron estudios para cada apartado de la guía. Para cada uno de los apartados, se diseñaron estrategias de búsqueda que permitieran localizar los estudios más convenientes, teniendo en cuenta los estudios observacionales para las intervenciones ligadas a prevalencia, factores de riesgo, diagnóstico y pronóstico. Las búsquedas se llevaron a cabo en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library.

A continuación se describen las estrategias de búsqueda para cada condición.

Términos de búsqueda para la condición

Prevención primaria revisiones sistemáticas y metaanálisis y guías de práctica clínica

("PRIMARY PREVENTION"[MESH] OR prevent* OR chemoprevent* OR phytoprevent* OR "NUTRITION THERAPY"[MESH] OR nutrition* OR diet* OR "GROWTH SUBSTANCES"[MESH] OR micronutrient* OR macronutrient* OR calcium OR vitamin* OR antioxidant* OR "MOTOR ACTIVITY"[MESH] OR "EXERCISE"[MESH] OR physical activit* OR exercise* OR "TOBACCO"[MESH] OR "SMOKING"[MESH] OR smok* OR tobacco OR "ALCOHOL DRINKING"[MESH] OR alcohol* OR drink*) AND COPD AND (((meta-analysis [pt] OR meta-analysis [tw] OR metanalysis [tw]) OR ((review [pt] OR guideline [pt] OR consensus [ti] OR guideline* [ti] OR literature [ti] OR overview [ti] OR review [ti]) AND ((Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw])) OR (handsearch* [tw] OR search* [tw] OR searching [tw]) AND (hand [tw] OR manual [tw] OR electronic [tw] OR bibliographi* [tw] OR database* OR (Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw]))))) OR ((synthesis [ti] OR overview [ti] OR review [ti] OR survey [ti]) AND (systematic [ti] OR critical [ti] OR methodologic [ti] OR quantitative [ti] OR qualitative [ti] OR literature [ti] OR evidence [ti] OR evidence-based [ti]))) BUTNOT (case* [ti] OR report [ti] OR editorial [pt] OR letter [pt]) OR (practice guideline[pt] OR "guidelines as topic"[mesh] OR "practice guidelines as topic"[mesh] OR guideline*[ti] OR "clinical protocols"[mesh] OR "consensus development conferences as topic"[mesh] OR recommend*[ti] OR consensus[ti] OR protocol*[ti]))

Cribado revisiones sistemáticas y metaanálisis y guías de práctica clínica (*)

("Mass Screening"[Mesh] OR screen*) AND COPD AND (((meta-analysis [pt] OR meta-analysis [tw] OR metanalysis [tw]) OR ((review [pt] OR guideline [pt] OR consensus [ti] OR guideline* [ti] OR literature [ti] OR overview [ti] OR review [ti]) AND ((Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw])) OR (handsearch* [tw] OR search* [tw] OR searching [tw]) AND (hand [tw] OR manual [tw] OR electronic [tw] OR bibliographi* [tw] OR database* OR (Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw]))))) OR ((synthesis [ti] OR overview [ti] OR review [ti] OR survey [ti]) AND (systematic [ti] OR critical [ti] OR methodologic [ti] OR quantitative [ti] OR qualitative [ti] OR literature [ti] OR evidence [ti] OR evidence-based [ti]))) BUTNOT (case* [ti] OR report [ti] OR editorial [pt] OR comment [pt] OR letter [pt]) OR (practice guideline[pt] OR "guidelines as topic"[mesh] OR "practice guidelines as topic"[mesh] OR guideline*[ti] OR "clinical protocols"[mesh] OR "consensus development conferences as topic"[mesh] OR recommend*[ti] OR consensus[ti] OR protocol*[ti]))

(copd) AND (sensitivity*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) AND (((meta-analysis [pt] OR meta-analysis [tw] OR metanalysis [tw]) OR ((review [pt] OR guideline [pt] OR consensus [ti] OR guideline* [ti] OR literature [ti] OR overview [ti] OR review [ti]) AND ((Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw]))) OR (handsearch* [tw] OR search* [tw] OR searching [tw]) AND (hand [tw] OR manual [tw] OR electronic [tw] OR bibliographi* [tw] OR database* OR (Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw])))) OR ((synthesis [ti] OR overview [ti] OR review [ti] OR survey [ti]) AND (systematic [ti] OR critical [ti] OR methodologic [ti] OR quantitative [ti] OR qualitative [ti] OR literature [ti] OR evidence [ti] OR evidence-based [ti]))) BUTNOT (case* [ti] OR report [ti] OR editorial [pt] OR comment [pt] OR letter [pt]) OR (practice guideline[pt] OR "guidelines as topic"[mesh] OR "practice guidelines as topic"[mesh] OR guideline*[ti] OR "clinical protocols"[mesh] OR "consensus development conferences as topic"[mesh] OR recommend*[ti] OR consensus[ti] OR protocol*[ti]))

Tratamiento revisiones sistemáticas y metaanálisis y guías de práctica clínica (*)

Filtre del Clinical Queries —therapy-sensitive-

http://www.acponline.org/clinical_information/journals_publications/ecp/julaugo1/shojania.htm

((meta-analysis [pt] OR meta-analysis [tw] OR metanalysis [tw]) OR ((review [pt] OR guideline [pt] OR consensus [ti] OR guideline* [ti] OR literature [ti] OR overview [ti] OR review [ti]) AND ((Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw])) OR (handsearch* [tw] OR search* [tw] OR searching [tw]) AND (hand [tw] OR manual [tw] OR electronic [tw] OR bibliographi* [tw] OR database* OR (Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw]))))) OR ((synthesis [ti] OR overview [ti] OR review [ti] OR survey [ti]) AND (systematic [ti] OR critical [ti] OR methodologic [ti] OR quantitative [ti] OR qualitative [ti] OR literature [ti] OR evidence [ti] OR evidence-based [ti]))) BUTNOT (case* [ti] OR report [ti] OR editorial [pt] OR comment [pt] OR letter [pt])

practice guideline[pt] OR “guidelines as topic”[mesh] OR “practice guidelines as topic”[mesh] OR guideline*[ti]
OR “clinical protocols”[mesh] OR “consensus development conferences as topic”[mesh] OR recommend*[ti] OR
consensus[ti] OR protocol*[ti]

<http://www.york.ac.uk/inst/crd/intertasc/filters.htm>

<http://www.pediatricbasadaenpruebas.com/search/label/filtros%20de%20ob%20C3%BAqueda>

Anexo 2. Niveles de evidencia y fuerza de la recomendación

Para categorizar los niveles de evidencia y la fuerza de las recomendaciones, se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group)⁷⁻¹¹. El objetivo del sistema GRADE es clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones con un enfoque sistemático y explícito, siguiendo, a la hora de hacer los juicios, una serie de criterios que permitan prevenir errores, resolver desacuerdos, facilitar la lectura crítica y comunicar la información.

Desde la perspectiva GRADE, la calidad de la evidencia indica hasta qué punto podemos confiar en que el estimador del efecto es correcto para apoyar una recomendación. La fuerza de una recomendación significa hasta qué punto podemos confiar en que poner en práctica la recomendación conllevará más beneficios que riesgos.

GRADE propone realizar juicios secuenciales. Las etapas son:

1) Definición de las variables del resultado de interés para cada una de las preguntas formuladas. Para cada una de las variables definidas, de beneficio y de riesgo, se asigna una puntuación de 1 a 9 según la importancia. A menudo, clínicos y pacientes pueden valorar estas variables de manera diferente y es necesario consensuar o, en caso de desacuerdo, explicitarlo.

- 7-9: variables clave para la toma de decisiones.
- 4-6: variables importantes, pero no claves para la toma de decisiones.
- 1-3: variables no importantes. En principio, son variables que no se incluyen en la tabla de resumen de las evidencias y no tienen ningún papel a la hora de formular las recomendaciones.

Como ejemplo en el tratamiento con corticoides sistémicos en las agudizaciones: las variables de resultado identificadas serían: mortalidad, fracaso del tratamiento (ingresos hospitalarios o visitas a urgencias), duración de la estancia hospitalaria, CVRS, FEV₁, gasometría y efectos adversos. De ellas, las variables de mortalidad, el fracaso de tratamiento y los efectos adversos se podrían considerar claves para la toma de decisiones. El FEV₁, la duración de la estancia hospitalaria y la CVRS se podrían considerar variables importantes, pero no claves. Los resultados de la gasometría se podrían considerar variables no importantes.

2) Evaluación de la calidad de la evidencia. La evaluación de la calidad se realiza para cada una de las variables, y dependiendo del número de estudios y de sus características, ésta puede ser distinta para cada una de ellas. La calidad de la evidencia se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Estas categorías representan el gradiente de confianza que tenemos de que la estimación del efecto observado sea cierta. Para juzgar la calidad de la evidencia, los ensayos clínicos aleatorios tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales baja. Diversos aspectos que se sintetizan en la tabla 1 y se describen a continuación pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.

Tabla 1. Calidad de la evidencia. Sistema GRADE

Calidad de la evidencia	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si*
Alta	ECA	Importante (−1) o muy importante (−2) limitación de la calidad del estudio	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)
Moderada		Inconsistencia importante (−1)	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)
Baja	Estudio observacional	Alguna (−1) o gran (−2) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa	Gradiente dosis respuesta (+1)
Muy baja	Cualquier otra evidencia	Datos escasos o imprecisos (−1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (−1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)

* 1: subir o bajar un nivel (p. ej., de alto a moderado); 2: subir o bajar dos niveles (p. ej., de alto a bajo); ** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 2 ($< 0,5$), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.

*** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 5 ($< 0,2$), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.
ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Aspectos que pueden disminuir la calidad:

- *Limitaciones en el diseño o la ejecución:* ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento inadecuado, pérdidas de seguimiento importantes, ausencia de análisis por intención de tratar, finalización prematura del estudio por razones de beneficio.
- *Resultados inconsistentes:* las estimaciones muy diferentes del efecto del tratamiento (heterogeneidad o variabilidad en los resultados) entre los estudios disponibles sugieren diferencias reales en dichas estimaciones. Éstas pueden deberse a diferencias en la población, la intervención, las variables de resultado o a la calidad de los estudios. Cuando exista heterogeneidad y no se identifique una potencial explicación, la calidad disminuye.
- *Ausencia de evidencia directa:* puede presentarse en varias circunstancias. Por ejemplo, por ausencia de comparaciones directas entre dos tratamientos, la evidencia disponible puede provenir de una comparación indirecta de cada uno de ellos frente a placebo. La extrapolación de los resultados de un estudio con un determinado fármaco al resto de fármacos de su misma familia en ausencia de un efecto de clase demostrado también se considera evidencia indirecta. Por último, la forma más clásica de evidencia indirecta se da cuando existen grandes diferencias entre la población donde se aplicará la GPC y la incluida en los estudios evaluados.
- *Imprecisión:* cuando los estudios disponibles incluyen relativamente pocos eventos o pocos pacientes y, por tanto, presentan intervalos de confianza amplios, la evidencia puede considerarse como de menor calidad.
- *Sesgo de notificación:* la calidad, y por tanto nuestra confianza, puede disminuir si se tiene la duda razonable de que los autores no hayan incluido todos los estudios (p. ej., en el contexto de una revisión sistemática) o todas las variables de resultado relevantes. Por ejemplo, esto puede ocurrir en el caso de disponer de unos pocos ensayos de pequeño tamaño y financiados por la industria.

Aspectos que pueden aumentar la calidad:

- Efecto importante: cuando el efecto observado muestra una asociación fuerte (riesgo relativo, $RR > 2$ o $< 0,5$) o muy fuerte ($RR > 5$ o $< 0,2$) y consistente, basada en estudios sin factores de confusión, es improbable que dicho efecto sólo sea debido al diseño más débil del estudio. En estas ocasiones podemos considerar la calidad como moderada o incluso alta.
- La presencia de un gradiente dosis respuesta.
- Situaciones en las cuales todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado. Por ejemplo si los pacientes que reciben la intervención de interés presentan un peor pronóstico y, aun así, tienen mejores resultados que el grupo control, es probable que el efecto real sea mayor.

3) Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado clave. Si las variables clave incluyen riesgos o daños, éstas deberían tenerse en cuenta, aunque haya incertidumbre sobre si la evidencia es directa. Si la evidencia para todas las variables claves favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede considerar alta. Las evidencias débiles sobre riesgos y daños poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.

Tabla 2. Fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada, pero un número importante de ellas no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

4) Asignación de la fuerza de la recomendación. La fuerza de las recomendaciones en el sistema GRADE sólo considera dos categorías: recomendaciones fuertes y débiles (ambas pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención). En el caso de una recomendación fuerte, el grupo elaborador confía en que los efectos beneficiosos superen a los perjudiciales. En el caso de una recomendación débil, el grupo concluye que los efectos beneficiosos de llevar a cabo la recomendación probablemente superen a los perjudiciales, aunque no está completamente seguro (tabla 2).

Los factores que se deben tener en cuenta son:

- Balance entre beneficios y riesgos.
- Calidad global de la evidencia.
- Valores y preferencias de la población.
- Costes.

Anexo 3. Términos y definiciones relacionados con la EPOC

Bronquitis crónica	Se define como un cuadro clínico caracterizado por una alteración inflamatoria con secreciones bronquiales excesivas con tos productiva durante tres meses al año durante dos años consecutivos
Capacidad vital forzada (FVC)	Volumen total que expulsa el paciente desde la inspiración máxima hasta la espiración máxima. Su valor normal es mayor del 80% del valor teórico. Se expresa en mililitros
Enfisema	Se define como una dilatación de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales que se asocia a la destrucción de las paredes alveolares. Es una destrucción lenta y progresiva de los sacos alveolares que forman los pulmones
Espirometría	Prueba que permite diagnosticar y hacer seguimiento de las enfermedades respiratorias crónicas, entre ellas la EPOC y el asma
Espirometría simple	Consiste en solicitar al paciente que, tras una inspiración máxima, expulse todo el aire de sus pulmones durante el tiempo que necesite para ello
Espirometría forzada	Tras una inspiración máxima, se le pide al paciente que realice una espiración de todo el aire, en el menor tiempo posible. Es imprescindible para establecer el diagnóstico de EPOC y valorar la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo
Fracaso terapéutico	Se considerará que, en el transcurso de una exacerbación, se produce un fracaso terapéutico cuando los síntomas empeoran hasta tal punto que se precisa una nueva intervención (nuevo antibiótico, nueva hospitalización, etc.)
Hiperreactividad bronquial	Se define como una respuesta exagerada constrictora y espástica frente a estímulos, físicos o químicos
Monoterapia	Tratamiento con un solo medicamento
Recaída	Se define como la presencia de un nuevo empeoramiento en los síntomas propios de la exacerbación después de una mejoría inicial, sin que en ningún momento se haya producido una resolución completa del cuadro
Recurrencia	Por recurrencia se entiende la aparición de una nueva exacerbación, cercana al episodio previo, con un período intermedio con relativo buen estado de salud. Un aspecto clave para diferenciar recaída de recurrencia es el tiempo de recuperación. Se estima que el tiempo adecuado de recuperación debe ser de dos semanas tras finalizar el tratamiento de la anterior exacerbación (o bien cuatro semanas desde el inicio de la agudización previa)
Reingreso	Es un término que habitualmente se utiliza para definir una exacerbación recurrente que precisa una nueva hospitalización
Relación FEV_1/FVC	Indica el porcentaje del volumen total espirado que lo hace en el primer segundo. Su valor normal es mayor del 70%
Tratamiento combinado	Administración conjunta de dos o más medicamentos, ya sea en un dispositivo único o separado
Volumen espiratorio máximo en 1 segundo (FEV_1)	Es el volumen que se expulsa en el primer segundo de una espiración forzada. Su valor normal es mayor del 80% del valor teórico. Se expresa en mililitros

Anexo 4. Descripción de la prueba de la marcha en 6 minutos

Esta prueba es útil para evaluar la capacidad de esfuerzo submáxima. También se puede utilizar combinada con la pulsioximetría para detectar la desaturación durante el esfuerzo y evaluar la respuesta al oxígeno portátil.

Para realizar la prueba de la distancia caminada en 6 minutos, se requiere:

- Espacio necesario: trayecto recto, plano, libre de obstáculos, de aproximadamente 25 metros.
- Equipamiento:
 - Reloj.
 - Pulsioxímetro.
 - Escala de Borg (evaluación subjetiva del grado de esfuerzo).
- Instrucciones previas:
 - Ropa y zapatos cómodos.
 - Explicar los objetivos de la prueba.
 - Explicar la escala de Borg.
- Desarrollo de la prueba:
 - Reposo de 15 minutos previo a la prueba.
- Obtener los parámetros basales:
 - Estimular al paciente durante la marcha.
 - Registrar distancia recorrida, saturación de oxígeno e índice de Borg cada minuto.
- Si el paciente se detiene, registrar el tiempo de detención.
- Detener la marcha si se presentan signos/síntomas que lo justifiquen.

En la tablas 3 y 4 se presentan los parámetros para evaluación de la disnea^{355,356}.

Tabla 3. Escala disnea de Borg

Grado	Sensación del paciente
0	Sin disnea
0,5	Muy, muy leve
1	Muy leve
2	Leve
3	Moderada
4	Algo severa
5	Severa
6	
7	Muy severa
8	
9	Muy, muy severa (casi máxima)
10	Máxima disnea

Tabla 4. Capacidad para realizar ejercicio. Distancia caminada en 6 minutos

Puntuación	Distancia recorrida (m)
0	≥ 350
1	250-349
2	150 a 249
3	< 149

Fuente: Enright PL, et al. 1998³⁵⁵. Enright PL, 2003³⁵⁶.

Anexo 5. Fármacos para el tratamiento de la EPOC

Tabla 5. Características de los fármacos para el tratamiento de la EPOC

	Principio activo	Presentación	Pauta habitual	Dosis máxima	Efectos adversos	
Agonistas beta-2 de acción corta	Salbutamol	ICP 100 µg/inh	100-200 µg/6 h	800 µg/día	Taquicardia, temblor, cefalea, hipopotasemia nerviosismo, insomnio	
		NZ 100 µg/inh	100-200 µg/6 h	800 µg/día		
		Solución nebulizador 0,5%	10 mg o 1-2 mg/h	40 mg		
	Terbutalina	TH 0,5 mg/inh	0,5 mg/6 h	6 mg/día		
Agonistas beta-2 de acción larga	Formoterol	ICP 12 µg/inh	12 µg/12 h	48 µg/día		
		TH 4,5-9 µg/inh	4,5-9 µg/12-24 h	36 µg/día		
		AL 12 µg/cap	12 µg/12 h	48 µg/día		
		CAP 12 µg/cap	12 µg/12 h	48 µg/día		
	Salmeterol	ICP 25 µg/inh	50 µg/12 h	200 µg/día		
		AH 50 µg/inh				
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	ICP 20 µg/inh	40 µg/6 h	240 µg/día	Sequedad y mal sabor de boca	
		CAP 40 µg/cap	40 µg/6-8 h	320 µg/día		
	Bromuro de tiotropio	HH 18 µg/cap	18 µg/24 h	18 µg/24 h		
Corticoides inhalados	Beclometasona	ICP 250 µg/inh	250-500/12 h	2.000 µg/24 h	Tos, candidiasis orofaríngea, aftas, disfonía, neumonía, catarata, glaucoma	
	Budesonida	ICP 200 µg/inh	400 µg/12 h	1.600 µg/día		
		TH 200-400 µg/inh				
		NZ 200 µg/inh				
		CAP 200-400 µg/cap				
	Fluticasona	ICP 250 µg/inh	500 µg/12 h	1.000 µg/día		
AH 500 µg/inh						
Corticoides orales	Prednisona	OR: 2, 5, 5, 10, 30 mg	0,5-1 mg/kg/día		Osteoporosis hiperglucemia, úlcera gástrica, candidiasis orofaríngea, insuficiencia adrenocortical, acné, hirsutismo	
	Metilprednisolona	OR: 4, 16, 40 mg				
Metilxantinas	Teofilina	OR: 200, 300, 350 mg/cap	200-400 mg/24 h	Si no control teofilina (en mg/kg/día) 18 en fumadores; 5 en IC y hepática	Náuseas, vómitos, alteraciones del ritmo cardíaco, alteraciones SNC	

AH: Accuhaler; AL: Aerolizer; CAP: cápsulas para inhalación; HH: Handihaler; IC: insuficiencia cardíaca; ICP: inhalador de cartucho presurizado; NZ: Novolizer; OR: oral; SNC: sistema nervioso central; TH: Turbuhaler.

Anexo 6. Indicadores. Evaluación del proceso de atención sanitaria

A continuación presentamos un resumen de indicadores identificados a partir de los estándares de calidad asistencial en la EPOC recientemente publicados³⁵⁷. Estos indicadores permiten evaluar el proceso de la atención sanitaria del paciente con EPOC e identificar situaciones mejorables.

Prevalencia de la EPOC

- Porcentaje de pacientes diagnosticados de EPOC entre la población mayor de 40 años atendida en los últimos tres años.
- Porcentaje de pacientes diagnosticados de EPOC entre la población mayor de 40 años asignada a un EAP/UBA.

Calidad en el diagnóstico

- Porcentaje de personas asignadas y atendidas en los últimos tres años con diagnóstico de EPOC, con al menos una espirometría realizada con valores $FEV_1/FVC < 70\%$ posbroncodilatación/total personas asignadas y atendidas en los últimos tres años con diagnóstico de EPOC.
- Porcentaje de personas asignadas y atendidas en los últimos tres años con diagnóstico de EPOC, en cuya historia clínica conste que son ex fumadoras o fumadoras activas/total personas asignadas y atendidas en los últimos tres años con diagnóstico de EPOC.

Periodicidad de la espirometría

- Número de pacientes con diagnóstico de EPOC y espirometría realizada con periodicidad correcta/número de personas con diagnóstico de EPOC.
- Exclusiones:
 - Incapacidad del paciente para realizar actividades (edad, condiciones físicas, etc.).

Consumo de tabaco en pacientes con EPOC

- Porcentaje de personas asignadas y atendidas en los últimos tres años mayores de 40 años con EPOC que en el momento de la evaluación no son fumadores/total de personas de 40 años o más asignadas con el diagnóstico de EPOC.

Consejo antitabáquico

- Número de personas diagnosticadas con EPOC asignadas y atendidas en los últimos tres años, con consejo mínimo antitabáquico realizado durante el período de evaluación/total de personas con diagnóstico de EPOC asignadas y atendidas en los últimos tres años, que son fumadoras.

Vacunación antigripal

- Número de pacientes con diagnóstico de EPOC vacunados de la gripe en el último año/número de personas con diagnóstico de EPOC.
- Exclusiones:
 - Negativa del paciente.
 - Alergia a los componentes de la vacuna.

Educación sanitaria

- Número de pacientes diagnosticados de EPOC asignados y atendidos en los últimos tres años con actividades educativas realizadas durante el año de la evaluación/total de pacientes diagnosticados de EPOC, asignados y atendidos en los últimos tres años.

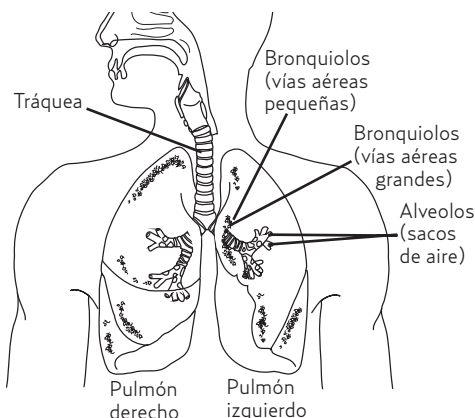
Evaluación del impacto en la utilización de servicios

- Número de visitas realizadas en el domicilio por el profesional.
- Número de ingresos urgentes.
- Medianas de días de hospitalización.
- Número de visitas a urgencias.
- Número de reingresos.

Anexo 7. Información para pacientes. Puntos clave y hoja informativa

¿Qué es la EPOC?

La EPOC hace referencia al grupo de enfermedades que causan problemas para la circulación del aire en los pulmones y dificultad para respirar como consecuencia de haber fumado.



Los pacientes con EPOC tienen dificultad para respirar porque sus vías respiratorias se inflaman y se vuelven más estrechas. Además, estas vías respiratorias se taponan por la presencia de mucosidad.

La EPOC es una de las causas principales de muerte, enfermedad e incapacidad en España.

¿Qué la causa?

En España, el uso del tabaco es la causa principal en el desarrollo y progresión de la EPOC, pero la exposición a los contaminantes del aire en el hogar y en el lugar de trabajo, los factores genéticos y las infecciones respiratorias también pueden tener un papel importante en la aparición de la enfermedad. Se piensa que en los países en vías de desarrollo la calidad del aire en hogares mal ventilados juega un papel más importante en el desarrollo y progresión de la EPOC que en España.

¿Cómo puede prevenirse la EPOC?

Evitar el humo del tabaco, los contaminantes del aire en el hogar y en el lugar de trabajo y las infecciones respiratorias es fundamental para prevenir el desarrollo inicial de la EPOC. También es importante hacer ejercicio físico.

Síntomas de la EPOC

- Tos crónica.
- Aumento de la expectoración (la mucosidad que se expulsa de las vías respiratorias por medio de la tos).
- Falta de aliento.
- Limitación de la actividad física.

¿Cómo puedo saber si tengo una EPOC?

Hable con su médico si siente cualquier síntoma de EPOC. Él le preguntará si fuma o si ha estado expuesto a cantidades excesivas de polvo, humo, emanaciones, gases, vapores o rocíos durante un período de tiempo prolongado.

La detección temprana de la EPOC puede ser importante para que la enfermedad no avance. Es posible que su médico le haga una prueba, la espirometría, para ver el funcionamiento de sus pulmones.

¿Cómo se trata la EPOC?

El tratamiento de la EPOC requiere de una cuidadosa y completa evaluación por parte de su médico. El aspecto más importante del tratamiento es evitar el humo del tabaco y eliminar otros contaminantes del aire en la casa o lugar del trabajo del paciente.

Los síntomas como la tos o la disnea pueden tratarse con medicamentos. Los broncodilatadores son medicamentos que se inhalan y van directamente a los pulmones para dilatar los bronquios. Los glucocorticoides son medicamentos administrados a través de un inhalador que contrarrestan la inflamación en las vías respiratorias y los pulmones. Las infecciones respiratorias pueden, cuando está indicado, ser tratadas con antibióticos. A los pacientes con niveles bajos de oxígeno en la sangre se les suministra a menudo oxígeno. Los programas de rehabilitación y ejercicio para personas con EPOC también pueden ser útiles.

¿Cuáles son las complicaciones de la EPOC?

Si usted tiene EPOC presenta una mayor probabilidad de contraer resfriados y gripe.

Usted debe ponerse la vacuna de la gripe cada año y si su médico se lo indica también una vacuna contra la neumonía.

En algunos casos en que la enfermedad progresa puede aumentar la tensión de la circulación de los pulmones. Esto puede forzar el corazón, produciendo un problema cardíológico llamado cor pulmonale. Los pacientes con cor pulmonale pueden sufrir fatiga o disnea, hinchazón de las piernas (edemas) por acumulación de líquido y sensación de falta de aire al tumbarse, que obliga al paciente a dormir con varias almohadas.

Anexo 8. Direcciones de interés en Internet

Información sobre cómo realizar GPC

Red Internacional de Guías de Práctica Clínica

<http://www.g-i-n.net/>

AGREE

<http://www.agreecollaboration.org/>

Instrumento AGREE (en castellano)

www.agreecollaboration.org/pdf/es.pdf

Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud.

Manual metodológico

<http://www.guiasalud.es/manual/index-02.html>

Niveles de evidencia y recomendaciones

GRADE working group

<http://www.gradeworkinggroup.org/>

Lectura crítica de la literatura

CASPe. Programa de habilidades en lectura crítica. España

www.redcaspe.org/homecaspe.asp

Almacenadores de GPC

National Guideline Clearinghouse

<http://www.guidelines.gov/>

Guiasalud

<http://www.guiasalud.es/home.asp>

Centros que elaboran GPC

National Institute for Clinical Excellence (NICE)

<http://www.nice.org.uk/nice-web>

New Zealand Guidelines

<http://www.nzgg.org.nz/>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

<http://www.sign.ac.uk/>

Revistas, revisiones secundarias y bases de datos

Pubmed

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>

Clinical Evidence

<http://www.evidence.org/>

Cochrane Library Plus

<http://www.update-software.com/clibplus/clibplus.htm>

Centro Cochrane Iberoamericano

<http://www.cochrane.es>

NHS Centre for Reviews and Dissemination University of York

<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

Buscadores y directorios especializados en medicina

SUMSearch

<http://sumsearch.uthscsa.edu/espanol.htm>

TRIPdatabase

<http://www.update-software.com/scripts/clibNG/HTML/TRIPUsernameLogon.htm>

Página de Rafa Bravo

<http://infodoctor.org/rafabravo/guidelines.htm>

Webs relacionadas con la EPOC

American Thoracic Society (ATS)

<http://www.thoracic.org/>

Center of disease, control and prevention (CDC)

<http://www.cdc.gov/>

<http://www.cdc.gov/spanish/>

European Respiratory Society (ERS)

<http://dev.ersnet.org/>

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

<http://www.goldcopd.com/>

Médicos y pacientes.com

<http://www.medicosypacientes.com/search/node/EPOC>

Organización Mundial de la Salud (OMS)

<http://www.who.int/respiratory/copd/es/index.html>

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

www.separ.es

SEPAR. Recursos para pacientes

http://www.separ.es/pacientes/recursos_pacientes.html

Vídeos YouTube de SEPAR: EPOC, Espirometría

<http://www.youtube.com/watch?v=zPd-Y3CIEJ8>

<http://www.youtube.com/watch?v=YjjUniUY2VQ&NR=1>

Anexo 9. Acrónimos

ATS	American Thoracic Society
ADO índice	Age, Dysnea, Obstruction
AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe
ACV	Accidente cerebrovascular
BODE índice	B – índice de masa corporal –IMC– (Body-mass index). O– obstrucción bronquial (airflow Obstruction). D – disnea (Dyspnea). E– distancia caminada en 6 minutos (Exercise capacity)
BMRC	British Medical Research Council
CAP	Centro de Atención Primaria
CS	Centro de Salud
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DM	Diabetes mellitus
EAP	Equipo Atención Primaria
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EMA	Agencia Europea del Medicamento
ENS	Encuesta Nacional de Salud
ERS	European Respiratory Society
FEV ₁	Volumen espiratorio máximo en 1 segundo
FVC	Capacidad vital forzada
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group
HTP	Hipertensión pulmonar
IBERPOC	Estudio epidemiológico de la EPOC en España
HZ	Hazard Ratio (razón de riesgos)
IPCRG	Internacional Primary Care Respiratory Group
IMC	Índice masa corporal (peso[kg]/talla ² [m])
NHLBI	The National Heart, Lung, and Blood Institute
OCD	Oxigenoterapia crónica domiciliaria
OMS	Organización Mundial de la Salud
RS	Revisión sistemática
SAHS	Síndrome de apnea hipopnea del sueño
SaO ₂	Saturación de O ₂ medida por gasometría arterial
SAP	Subdivisió Atenció Primària
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SNS	Sistema Nacional de Salud
SpO ₂	Saturación de O ₂ medida por pulsioxímetro
semFYC	Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria
TAAR	Tomografía axial de alta resolución
TAC	Tomografía axial computerizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
UBA	Unidad Básica Asistencial
USPSTF	Preventive Services Task Force

Referencias bibliográficas

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2008. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
2. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Arch Bronconeumol* 2008;44:271-81.
3. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2009;374:721-32.
4. Ministerio de Sanidad y Política Social. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS.pdf>.
5. Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:269-78.
6. Marzo M, Montaña A. El sistema GRADE para la toma de decisiones clínicas y la elaboración de recomendaciones y guías de práctica clínica. *Aten Primaria*. 2007;39:457-60.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is «quality of evidence» and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995-8.
9. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336:1106-10.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008;336:1170-3.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-51.
12. The GRADE working group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: A pilot study of a new system for grading the quality of evidence and the strength of recommendations. *BMC Health Serv Res*. 2005;5:25.
13. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *AJRCCM*. 2007;176:532-55.
14. Celli BR, MacNee W; ATS/ ERS Task Force. 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.
15. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-12.
16. Celli BR, Calverley PMA, Rennard SI, Wouters EFM, Agustí A, Anthonisen N, et al. Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2005;99:1546-54.
17. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692-9.
18. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374:704-11.
19. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Brit Med J*. 1977;1:1645-8.
20. Kohansal R, Soriano JB, Agustí A. Investigating the natural history of lung function: facts, pitfalls, and opportunities. *Chest*. 2009;135:1330-41.
21. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:3-10.
22. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Occupational exposure and 12-year spirometric changes among Paris area workers. *Br J Ind Med*. 1982;39:221-32.
23. Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, Zock JP, Plana E, Morell F. Impact of occupational exposure on severity of COPD. *Chest*. 2008;134:1237-43.
24. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE; for the Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:358-64.
25. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-52.

26. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:959-67.
27. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, Garau J. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002;121:1441-8.
28. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med.* 2007;101:146-53.
29. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14,5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:233-9.
30. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1791-7.
31. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:544-9.
32. García-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax.* 2003;58:100-5.
33. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Goselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:972-7.
34. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr T, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Thorax.* 2006;61:772-8.
35. García-Río F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Herranz A, López-Collazo E, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:506-12.
36. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121:1434-40.
37. García Río F. Importancia del atrapamiento aéreo en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2005;41 (Supl 3):1-8.
38. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:591-7.
39. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favourable prognosis. *Am J Med.* 1997;102:239-44.
40. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholimanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1981;36:752-8.
41. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations. 1: Epidemiology. *Thorax.* 2006; 61:164-8.
42. 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;157:1418-22.
43. 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.
44. Soriano JB, Miravittles M. Datos Epidemiológicos de EPOC en España. *Arch Bronconeumol.* 2007;43 Supl 1:2-9
45. Sobradillo-Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000;118:981-9.
46. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007; 370:741-50.
47. Gómez RM, Zabert GE, Jossen RA, Croce JD, and Adult Wheezing Study Group. Adult wheezing prevalence in Argentina: Preliminary report ATS. 2007.
48. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in five Colombian cities situated at low, medium and high altitude (PREPOCOLstudy). *Chest.* 2008;133:343-9.
49. Ancochea J, Badiola C, Duran-Taulería E, García-Río F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:41-7.
50. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009;64:863-8.
51. Raziol: Mortalidad por todas las causas. Área de Análisis Epidemiológico y Situación de Salud. <http://193.146.50.130/raziel.php>.
52. Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm>.

53. De la Fuente Cid R, González Barcala FJ, Pose Reino A, Valdés Cuadrado L. Enfermedad obstructiva crónica, un problema de salud pública. *Rev Clin Esp*. 2006;206:442-3.
54. Figueras M, Brosa M, Gisbert R. El coste de la bronquitis crónica en España. Enfoque incidencia. *Rev Esp Farmacoeconomía*. 1999;2:33-43.
55. Miravittles M, Figueras M. El coste de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España. Opciones para una optimización de recursos. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:388-93.
56. Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Ronmark E, Jonsson AC, Jonsson E, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? - Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2003;97:115-22.
57. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006;61:935-9.
58. Encuesta de salud de España. Disponible en: <http://www.msc.es>.
59. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of adults. *Scand J Work Environ Health*. 2002;28 (suppl 2): 52-70.
60. Larsson ML, Loit HM, Meren M, Pölluste J, Magnusson A, Larsson K, et al. Passive smoking and respiratory symptoms in the FinEsS Study. *Eur Respir J*. 2003;21:672-6.
61. Yin P, Jiang CO, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370:751-7.
62. Ho SY, Lam TH, Chung SF, Lam TP. Cross-sectional and prospective associations between passive smoking and respiratory symptoms at the workplace. *Ann Epidemiol*. 2007;17:126-31.
63. Chronic obstructive pulmonary disease: Risk factors and risk reduction. Disponible en: <http://www.uptodate.com/online/>. Consultado: julio de 2009.
64. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:645-59.
65. Kohnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med*. 2008;121:3-9.
66. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370:765-73.
67. Rennard SI, Stolel JK, Wilson KC. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging. Uptodate v16.1. Disponible en: <http://www.uptodate.com/online/>. Consultado: julio de 2009.
68. Medical Research Council. Committee on research into chronic bronchitis. Instructions for use of the questionnaire on respiratory symptoms. Devon. WJ. Holman, 1966.
69. Broekhuizen BD, Sachs AP, Oostvogels R, Hoes AW, Verheij TJ, Moons KG. The diagnostic value of history and physical examination for COPD in suspected or known cases: a systematic review. *Fam Pract*. 2009;26:260-8.
70. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319-38.
71. Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la espirometría en clínica. Recomendaciones SEPAR. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol*. 1989;25:132-41.
72. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J*. 2002;20:1117-22.
73. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J*. 2003;22:268-73.
74. Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax*. 2007;62:237-41.
75. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26: 948-68.
76. Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Área de Asma de SEPAR. <http://www.gemasma.com>.
77. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease - Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE 2004. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG12>.
78. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003; 58:659-64.
79. Matthay RA, Niederman MS, Wiedemann HP. Cardiovascular-pulmonary interaction in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to the pathogenesis and management of cor pulmonale. *Med Clin North Am*. 1990; 74:571.
80. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JF et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med*. 1993;94:188.
81. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(5):397-415.
82. Miravittles M, Jardí R, Rodríguez-Frias F, Torrella M; Pelegrí D, Vidal R. Utilidad de la cuantificación de la banda alfa-1 del proteinograma sérico en el cribado del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:536-40.

83. Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 1996;9:431-5.
84. ATS Statement: Guidelines for the six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-6.
85. Vilaró J. Prueba de la marcha de los 6 minutos. En: Manual de Procedimientos SEPAR n.º 4: Procedimientos de evaluación de la función pulmonar -II Coordinadores: Felip Burgos Rincón, Pere Casan Clará. 2004;100-13.
86. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1278-82.
87. Puhan MA, Mador MJ, Held U, Goldstein R, Guyatt GH, Schünemann HJ. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:637-43.
88. 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.
89. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-52.
90. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not exsmokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:358-64.
91. 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.
92. Wouters EF. Economic analysis of the confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med*. 2003;97: Suppl C:S3-14.
93. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacaín R, Álvarez-Sala JL, Masa JF, et al., for the IMPAC study group. Exacerbations impair quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A two-year follow-up study. *Thorax*. 2004;59: 387-95.
94. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Under-reporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:396-401.
95. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration*. 2000;67: 495-501.
96. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179: 369-74.
97. Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, Suissa S, Vandemheen KL, Doucette S, et al.; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax*. 2008;63:122-8.
98. Sapey E, Stockley A. COPD exacerbations: aetiology. *Thorax*. 2006;61:250-8.
99. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1114-21.
100. Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena Caamaño M, et al. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC: Documento de consenso 2007. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:100-8.
101. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL y et al. Mortality After Hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121:1441-8.
102. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:2794-800.
103. San Román CM, Guijarro R, Gómez R, Montero L. Epidemiología hospitalaria de la EPOC en España. *Rev Clin Esp*. 2007;207 Sup 1:3-7.
104. Holguin F, Folk E, Redd SC, Mannino DM. Co-morbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*. 2005;128:2005-11.
105. Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 1996; 9:431-5.
106. Soriano JB, Visick GT, Muellero H, Payvandi N and Hansell AL. Patterns of Comorbidities in Newly Diagnosed COPD and Asthma in Primary Care. *Chest*. 2005;128:2099-107.
107. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
108. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health Care Utilization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Case-Control Study in a Health Maintenance Organization. *Arch Intern Med*. 2000;160:2653-8.
109. Soriano JB, Rigo F, Guerrero D, Yáñez A, Forteza JF, Frontera G, et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest*. 2009 Sep 25.

110. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004;94:649-51.
111. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28:1245-57.
112. Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas.* 2004;16:212-5.
113. De Gennaro L, Brunetti ND, Cuculo A, Pellegrino PL, Izzo P, Roma F, et al. Increased Troponin Levels in Nonischemic Cardiac Conditions and Noncardiac Diseases. *J Intervent Cardiol.* 2008; 21:129-39.
114. Pena X, Van Den Eynde E, Mena E, Recio J. EPOC y enfermedad cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2007;207 Supl 1:14-21.
115. Ambrosetti M, Ageno W, Spanevello A, Salermo M, Pedretti RFI. Prevalence and prevention of venous thromboembolism in patients with acute exacerbations of COPD. *Thromb Res.* 2003;112:203-7.
116. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med.* 2006;144:390-6.
117. Rizkallah J, Man P, Sin DD. Prevalence of Pulmonary Embolism in Acute Exacerbations of COPD. *Chest.* 2009;135:786-93.
118. MacNee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular Injury and Repair in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:824-33.
119. Truelsen T, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Boysen G. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol.* 2001;30:145-51.
120. Hozawa A, Billings JL, Shahar E, Ohira T, Rosamond WD, Folsom AR. Lung function and ischemic stroke incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Chest.* 2006;130:1642-9.
121. De Miguel J, Izquierdo JL, Rodríguez JM, De Lucas P, Molina J. Factores determinantes del consumo de fármacos en los pacientes con EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:63-70.
122. Carrasco Garrido P, de Miguel Díez J, Rejas Gutiérrez J, Centeno AM, Gobartt Vázquez E, Gil de Miguel A, et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPOC study. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:31.
123. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JAE. Systematic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD001288.
124. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61:284-9.
125. Zimmet P, Alberti KG, Serrano M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1371-6.
126. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. The Metabolic Syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2005;25:226-32.
127. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34:209-18.
128. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and Progression of Osteoporosis in Patients With COPD. Results From TORCH. *Chest.* 2009 Jul 6.
129. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-A cross sectional study. *Respir Med.* 2007;101:177-85.
130. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, Niewoehner DE. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:704-9.
131. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight Loss Is a Reversible Factor in the Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1791-7.
132. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 2002;20:539-44.
133. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:809-13.
134. Soler-Cataluña JJ, Sánchez L, Martínez MA, Román P, Salcedo E, Navarro M. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest.* 2005;128: 2108-15.
135. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WDC, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadrieps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2007; 62:115-20.

136. Perpiñá M, Lloris A. Repercusión de la EPOC sobre el estado de salud. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(Supl 3):33-8.
137. Cully JA, Graham DP, Stanley MA, Ferguson CJ, Sharafkhaneh A, Soucek J, et al. Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Comorbid Anxiety or Depression. *Psychosomatics*. 2006;47:312-9.
138. Van Manen JG, Bindels PJE, Dekker FW, Ijzermans CJ, van der Zee JS, Schade E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*. 2002;57:412-6.
139. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive Symptoms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effect on Mortality, Hospital Readmission, Symptom Burden, Functional Status, and Quality of Life. *Arch Intern Med*. 2007;167:60-7.
140. de Voogd JN, Wempe JB, Koëter GH, Postema K, van Sonderen E, Ranchor AV, et al. Depressive Symptoms as Predictors of Mortality in Patients With COPD. *Chest*. 2009;135:619-25.
141. Ng TP, Niti M, Fones C, Yap KB, Tan WC. Comorbid association of depression and COPD: a population-based study. *Respiratory Medicine*. 2009;103:895-901.
142. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al. Anxiety and Depression in COPD: Current understanding, unanswered questions and research needs. *Chest*. 2008;134:43S-56S.
143. Brenes GA. Anxiety and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Impact, and Treatment. *Psychosom Med*. 2003;65:963-70.
144. Mikkelsen RL, Middelboe T, Pisinger C, Stage K. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review. *Nord J Psychiatry*. 2004;58:65-70.
145. Elkington H, Addington-Hall J, Higgs R. The healthcare needs of chronic obstructive pulmonary disease patients in the last year of life. *Palliative Medicine*. 2005;19:485-91.
146. Fox E, Landrum-McNiff K, Zhong Z, Dawson NV, Wu AW, Lynn J, et al. Evaluation of Prognostic Criteria for Determining Hospice Eligibility in Patients With Advanced Lung, Heart, or Liver Disease. *JAMA*. 1999;282:1638-45.
147. Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320:469-72.
148. Coventry PA, Grande GE, Richards DA, Todd CJ. Prediction of appropriate timing of palliative care for older adults with non-malignant life-threatening disease: A systematic review. *Age & Ageing*. 2005;34:218-27.
149. Jones I, Kirby A, Ormiston P, Loomba Y, Chan K-K, Rout J, et al. The needs of patients dying of chronic obstructive pulmonary disease in the community. *Family Practice*. 2004;21:310-3.
150. Pacheco A. Management of End-Stage Lung Disease. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:51-3.
151. Escarrabill J, Soler-Cataluña JJ, Hernández C, Servera E. Recomendaciones sobre la atención al final de la vida en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:297-303.
152. Abrahm JL, Hansen-Flaschen J. Hospice care for patients with advanced lung disease. *Chest*. 2002;121:1:220-9.
153. World Health Organization. WHO definition of palliative care. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.
154. Estrategia Nacional en Cuidados Paliativos. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones. 2007.
155. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2009;374:721-32.
156. Lin K, Watkins B, Johnson T, Rodriguez AJ, Barton MB. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: Summary of evidence for the US preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2008;148:533-43.
157. Clotet J, Gómez-Arbonés X, Ciria C, Albalad JM. La espirometría es un buen método para la detección y el seguimiento de la EPOC en fumadores de alto riesgo en atención primaria. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:155-9.
158. Buffels J, Degryse J, Heyrman J, Decramer M; DIDASCO Study. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study. *Chest*. 2004;125:1394-9.
159. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review for a Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2007;147:639-53.
160. United States Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008;148:529-33.
161. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336:598-600.
162. Pietinalho A, Kinnula VL, Sovijärvi ARA, Vilman S, Säynäjäkangas O, et al. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. The Finnish Action Programme, interim report. *Respir Med*. 2007;101:1419-25.
163. Derom E, van Weel C, Liistro G, Buffels J, Schermer T, Lammers E, et al. Primary care spirometry. *Eur Respir J*. 2008;31:197-203.
164. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J*. 2008;32:844-53.

165. Hylkema MN, Sterk PJ, de Boer WI, Postma DS. Tobacco use in relation to COPD and asthma. *Eur Respir J*. 2007;29:438-45.
166. Cabezas C, Robledo de Dios T, Marqués F, Ortega R, Nebot M, Megido MJ et al. Recomendaciones sobre el estilo de vida. *Aten Primaria*. 2007;39(Supl 3):27-46.
167. Fiore MC, Jaén CR, Baker TG, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: a clinical practice guideline. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. 2008. Update.
168. Wang D, Connock M, Barton P, Fry-Smith A, Aveyard P, Moore D. Cut Down to Quit with Nicotine Replacement Therapies (NRT) in Smoking Cessation: Systematic review of effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2008; 12.
169. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;2;338:b1024.
170. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:458-63.
171. Grandes G, Sánchez A, Sánchez-Pinilla RO, Torcal J, Montoya I, Lizarraga K, et al; PEPAF Group. Effectiveness of physical activity advice and prescription by physicians in routine primary care: a cluster randomized trial. *Arch Intern Med*. 2009;169:694-701.
172. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD000998.
173. Schols AM, Slagen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt1): 1791-7.
174. Zhu PQ, Luo Y, Guo XJ, Shi R, Xu XX, Xu WG. [Meta-analysis of energetic nutritional intervention for stable chronic obstructive pulmonary disease patients]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2008;31:107-11. [Abstract].
175. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD002733.
176. Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax*. 2009;64:567-72.
177. Vila-Córcoles A, Ochoa O, de Diego C, Valdivieso A, Herreros I, Bobé F, et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic pulmonary disease. *Int J Clin Pract*. 2008;62:10-7.
178. Granger R, Walters J, Poole PJ, Lasserson TJ, Mangtani P, Cates CJ, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001390.
179. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000422.
180. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180:48-58.
181. Alfageme I, Vázquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006; 61:189-95.
182. World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine [position paper]. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:373-84. Disponible en: www.who.int/wer/2008/wer8342.pdf.
183. Shim C, King M, Williams MH. Lack of effect of hydration on sputum production in chronic bronchitis. *Chest*. 1987;92:679-82.
184. Aboussouan LS. Role of mucoactive agents in the treatment of COPD. Última revision: 1 enero, 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
185. Effing T, Monninkhof EM, van der Valk PD, van der Palen J, van Herwaarden CL, Partidge MR, et al. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD002990.
186. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD001495.
187. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta-2 agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001104.
188. Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo/usual therapy: results of a meta-analysis. *Respir Res*. 2006;7:147.
189. Liesker JJW, Wijkstra PJ, Ten Hacken NHT, Koëter GH, Postma DS, Kerstjens HAM. A Systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD. *Chest*. 2002;121:597-608.
190. Shukla VK, Chen S, Boucher M, Mensinkai S, Dales R. Long-acting beta-2 agonists for the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with reversible and non-reversible airflow obstruction : a systematic review of clinical effectiveness. *CCOHTA Marzo* 2006. Disponible en: <http://www.ccohta.ca>.
191. Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol

- compared with placebo/usual therapy: results of a meta-analysis. *Respiratory Research*. 2006; 7:147 doi: 10.1186/1465-9921-7-147.
192. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med*. 2006;21:1011-9.
 193. Shafazand S. Review: long acting beta-2 adrenoceptor agonists are effective in poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Evid Based Med*. 2007;12:12.
 194. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodríguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest*. 2008;133:1079-87.
 195. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. TORCH investigators: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
 196. Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: a crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration*. 1999;66:434-9.
 197. Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. *Respir Med*. 2003;97:1014-20.
 198. Hanania NA, Kalberg C, Yates J, Emmett A, Horstman D, Knobil K. The bronchodilator response to salmeterol in maintained with regular, long term use in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18:19-22.
 199. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD001387.
 200. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD006101.
 201. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med*. 2009;7:2.
 202. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
 203. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4 Year Trial of Tiotropium (UPLIFT) in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180: 948-55.
 204. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, Cornelisson PJ. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002;19:209-16.
 205. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MPMH, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One - year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;23:241-9.
 206. Voshaar T, Lapidus R, Maleki-Yazdi R, Timmer W, Rubin E, Lowe L, Bateman E. A randomized study of tiotropium Respimat® Soft Mist™ Inhaler vs. Ipratropium pMDI in COPD. *Respiratory Medicine*. 2008;102:32-41.
 207. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Thorax*. 2006;61:854-62.
 208. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:1439-50.
 209. Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk of Death Associated with Medications for Recently Diagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 2008;149:380-90.
 210. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest*. 2006;130:1695-703.
 211. Oba Y, Zaza T, Thameem DM. Safety, tolerability, and risk benefit analysis of tiotropium in COPD. *Int J COPD*. 2008;3:575-84.
 212. Hilleman DE, Malesker MA, Morrow LE, Schuller D. A systematic review of the cardiovascular risk of inhaled anticholinergics in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:253-63.
 213. Celli B, Decramer M, Leimer I, Vogel U, Kesten S, Tashkin DP. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest*. 2009 (10 de julio).
 214. Stanbrook MB. Review: inhaled anticholinergics increase risk of major cardiovascular events in COPD. *Evid Based Med*. 2009;14:42-3.
 215. Follow-Up to the October 2008 Updated Early Communication about an Ongoing Safety Review of Tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler). Disponible en: www.fda.gov de 14-01-2010. Consultada el 12 de marzo de 2010.
 216. Ram FS, Jardim JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2005;99:135-44.
 217. Molino NA, Zhang P. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1:261-6.
 218. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*. 2002;121:1058-69.

219. Zhou Y, Wang X, Zeng X, Qiu R, Xie J, Liu S et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*. 2006;11:603-10.
220. Barnes PJ. Theophylline for COPD. *Thorax*. 2006;61:742-4.
221. van Andel AE, Reisner C, Menjoge SS, Witek TD. Analysis of inhaled corticosteroid and oral theophylline use among patients with stable COPD from 1987 to 1995. *Chest*. 1999;115:703-7.
222. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest*. 1994;105:1411-9.
223. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. *Chest*. 1997;112:1514-21.
224. Should we avoid β -agonist for moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease? *Can Fam Physician*. 2007;53:1290-2.
225. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, Cornelissen PJG. Effects of Tiotropium With and Without Formoterol on Airflow Obstruction and Resting Hyperinflation in Patients With COPD. *Chest*. 2006;129:509-17.
226. Erbland ML. Role of inhaled glucocorticoid therapy in stable COPD [Internet]. UpToDate; 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
227. Kerstjens H, Postma DS, Ten Hacken N. COPD Clin Evid (Online). 2008;pii:1502.
228. Riancho JA, Cubián I, Portero I. Effectiveness of inhaled corticosteroids in chronic obstructive lung disease: systematic review. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:446-51.
229. Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV₁ in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138:969.
230. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD002991.
231. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, Camp PG, Anderson JA, Anthonisen NR, et al. A pooled analysis of FEV₁ decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest*. 2007;131:682-9.
232. van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP, Kerstjens HA, Renkema TE, Postma DS, et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*. 1999;54:7-14.
233. Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*. 2003;58:937.
234. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med*. 2002;113:59-65.
235. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med*. 2006;4:253-62.
236. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:2407-16.
237. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169:219-29.
238. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary Management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA*. 2003;290:2301-12.
239. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2008;30:1416-25.
240. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159:941-55.
241. Uboweja A, Malhotra S, Pandhi P. Effect of inhaled corticosteroids on risk of development of cataract: a meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006;20:305-9.
242. Weatherall M, Clay J, James K, Perrin K, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2009;14:983-90.
243. Etminan M, Sadatsafavi M, Ganjizadeh Zavareh S, Takkouche B, FitzGerald JM. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2008;31:409-14.
244. Hubbard RB, Smith CJP, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture. A population based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1563-6.
245. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:855-9.
246. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD005374.

247. Schols AMWJ, Wesseling G, Kester ADM, de Vries G, Mostert R, Slangen J, et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J*. 2001;17:337-42.
248. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*. 2009;373:1905-1917.
249. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006826.
250. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006829.
251. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V. Safety and Efficacy of Combined Long-Acting beta-Agonists and Inhaled Corticosteroids vs Long-Acting beta-Agonists Monotherapy for Stable COPD: A systematic review. *Chest*. 2009;136:1029-38.
252. Welte T. Optimising treatment for COPD-new strategies for combination therapy. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1136-49.
253. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:545-55.
254. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741-50.
255. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001287.
256. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1552-60.
257. National Health Service-NHS. Regional Drug and Therapeutics Centre. Oral mucolytics in COPD. March 2005.
258. Zheng JP, Kang J, Huang SG. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2008;371:2013-18.
259. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2000;22:209-21.
260. Sutherland ER, Crapo JD, Bowler RP. N-Acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2006;3:195-202.
261. CKS safe practical clinical answers-fast. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Newcastle. NHS Institute for Innovation and Improvement; [Accesso: 15 de julio 2008]. Disponible: http://cks.library.nhs.uk/chronic_obstructive_pulmonary_disease.
262. Hurst JR, Wedzicha JA. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review. *BMC Med*. 2009;7:40.
263. McCrory DC, Brown CD. Anticholinergic bronchodilators versus beta-2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003900.
264. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1997;157:1736-44.
265. Barnes PJ, Stockley RA. COPD: current therapeutic interventions and future approaches. *Eur Respir J*. 2005;25:1084-106.
266. Di Marco F, Verga M, Santus P, Morelli N, Cazzola M, Centanni S. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir Med*. 2006;100:1925-32.
267. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002168.
268. Cosio BG, Iglesias A, Ríos A, Noguera A, Sala E, Ito K, et al. Low-dose theophylline enhances the anti-inflammatory effects of steroids during exacerbations of COPD. *Thorax*. 2009;64:424-9.
269. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest*. 2001;119:1190-209.
270. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2002;162:2527-36.
271. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD001288.
272. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:698-703.

273. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulban G, Mutly LC, In E. The role of neubled budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2007; 29: 660-7.
274. 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.
275. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;273:957-60.
276. Ram FS, Rodríguez-Roisin R, García-Aymerich J, Granados AN, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 19(2):CD004403.
277. Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, Steurer J, Steurer-Stey C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res*. 2007;8:30.
278. Puhan MA, Vollenweider D, Steurer J, Bossuyt PM, Ter Riet G. Where is the supporting evidence for treating mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with antibiotics? A systematic review. *BMC Med*. 2008; 6:28.
279. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PM. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax*. 2008;63:415-22.
280. Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena Caamaño M, Cañada Merino JL, et al. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC: Documento de consenso 2007. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:100-8.
281. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007;131 (5 Suppl):4S-42S.
282. De Lucas Ramos P. ¿Cuánto debe durar la rehabilitación respiratoria? [editorial]. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:459-61.
283. Solanes I, Güell R, Casan P, Sotomayor C, González A, Feixas T, et al. Duration of pulmonary rehabilitation to achieve a plateau in quality of life and walk test in COPD. *Respir Med*. 2009;103:722-8.
284. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2001;56: 827-34.
285. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al; ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1390-413.
286. Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, et al; British Thoracic Society Physiotherapy Guideline Development Group. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax*. 2009;64 Suppl 1:11-51.
287. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003793.
288. Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD005623.
289. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD005305.
290. Eaton T, Young P, Fergusson W, Moodie L, Zeng I, O'Kane F, et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. *Respirology*. 2009;14:230-8.
291. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD001744.
292. Bradley JM, O'Neill B. Short-term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4): CD004356.
293. Bradley JM, Lasserson T, Elborn S, Macmahon J, O'Neill B. A systematic review of randomized controlled trials examining the short-term benefit of ambulatory oxygen in COPD. *Chest*. 2007;131:278-85.
294. Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:513-8.
295. Nocturnal Oxygen Therapy Trial. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93:391-8.
296. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981;1: 681-5.
297. Croxton TL, Bailey WC. NHLBI working Group on LTOT in COPD. Long-term oxygen treatment in Chronic Obstructive Pulmonary disease: Recommendations for future research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:373-8.
298. Celli B, Snider GL, Hefner J, Tiep B, Ziment I, Make B et al. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:77-120.

299. Sánchez Agudo L, Cornudella R, Estopá Miró R, Molinos Martín L, Servera Pieras E. Indicación y empleo de la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD). *Arch Bronconeumol*. 1998;34:87-94.
300. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. 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.
301. Tárrega J, Güell R, Antón A, Mayos M, Farré A, Jerez FR, Sanchis J. Are daytime arterial blood gases a good reflection of nighttime gas exchange in patients on long term oxygen therapy? *Respir Care*. 2002;47:882-6.
302. O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Ellis EE, Grunstein RR, Pierce RJ, Rowland LS, et al; Australian trial of Noninvasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation investigators. Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J*. 2003;21:977-84.
303. Samolski D, Tárrega J, Antón A, Mayos M, Martí S, Farrero E, et al. Sleep hypoventilation due to increased nocturnal oxygen flow in hypercapnic COPD patients. *Respirology* (en prensa 2009).
304. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005372.
305. 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;(3):CD005534.
306. Oba J. Cost-Effectiveness of Long-Term Oxygen Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Manag Car*. 2009;15:97-104.
307. Wijkstra PJ, Guyatt GH, Ambrosino N, Celli BR, Güell R, Muir JF, et al. International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy. *Eur Respir J*. 2001;18:909-13.
308. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, et al. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J*. 2007;30:293-306.
309. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Casanova C, Gay PC, Meecham Jones J, et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest*. 2003;124:337-43.
310. Budweiser S, Jörres RA, Pfeifer M. Treatment of respiratory failure in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:605-18.
311. Goldberg A, Leger P, Hill N, Criner G. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. A consensus conference report. *Chest*. 1999;116:521-34.
312. Ram FS, Wedzicha JA, Wright J, Greenstone M. Hospital at home for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review of evidence. *BMJ*. 2004;329:315.
313. Jones PW, Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002881.
314. Greenstone M, Lasserson TJ. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD000223.
315. Lederer DJ, Arcasoy SM. Update in Surgical Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2007;28:639-53.
316. Fishman A, Martínez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348:2059-73.
317. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, Hensley MJ, Heworth R, Lasserson TJ, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001001.
318. Benzo R, Farrell MH, Chang CC, Martínez FJ, Kaplan R, Reilly J, et al. Integrating Health Status and Survival Data: The Palliative Effect of Lung Volume Reduction Surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:239-46.
319. Lahzami S, Aubert JD. Lung transplantation for COPD - evidence-based? *Swiss Med Wkly*. 2009;139:4-8.
320. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report - 2007. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:782-95.
321. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Brugière O, Fournier M, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet*. 2008;371:744-51.
322. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update - A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:745-55.
323. Argyropoulou P, Patakas D, Koukou A, Vasiliadis P, Georgopoulos D. Buspirone effect on breathlessness and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 1993;60:216-20.
324. Brenes GA. Anxiety and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Impact, and Treatment. *Psychosom Med*. 2003;65:963-70.
325. Singh NP, Despars JA, Stanbury DW, Avalos K, Light RW. Effects of buspirone on anxiety levels and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction and mild anxiety. *Chest*. 1993;103:800-4.

326. Sivilertooth EJ, Doraiswammy PM, Clary GL, Babyak MA, Wilkerson N, Hellegars C, et al. Citalopram and quality of life in lung transplant recipients. *Psychosomatics*. 2004; 45:271-2.
327. Borson S, McDonald GJ, Gayle T, Deffebach M, Lakshminarayan S, VanTuinen C. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics*. 1992;33:190-201.
328. Ambrosino-Wyszynski A, Wyszynski B. editores. Manual of Psychiatric Care for the Medically Ill. Primera edición ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2005.
329. Navigante AH, Cerchietti LCA, Castro MA, Luttel MA, Cabalar ME. Midazolam as Adjunct Therapy to Morphine in the Alleviation of Severe Dyspnea Perception in Patients with Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2006;31:38-47.
330. Güell R, Resqueti V, Sangenis M, Morante F, Martorell B, Casan P, et al. Impact of pulmonary rehabilitation on psychosocial morbidity in patients with severe COPD. *Chest*. 2006;129:899-904.
331. Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:667-77.
332. Lacasse Y, Beaudoin L, Rousseau L, Maltais F. Randomized trial of paroxetine in end-stage COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2004;61:140-7.
333. Guell R, Casan P, Sangenis M, Sentís J, Morante F, Borrás JM, et al. Traducción española y validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes EPOC. *Arch Bronconeumol*. 1995;31:202-10.
334. Guell R, Casan P, Belda J, Sangenis M, Morante F, Guyalt GH. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the spanish version of the chronic respiratory questionnaire, CRQ. *Eur Resp J*. 1998;11:55-60.
335. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:19-38.
336. Coventry PA, Hind D. Comprehensive pulmonary rehabilitation for anxiety and depression in adults with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2007;63:551-65.
337. Rossinen J, Partanen J, Stenius-Aarniala B, Nieminen MS. Salbutamol inhalation has no effect on myocardial ischaemia, arrhythmias and heart-rate variability in patients with coronary artery disease plus asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *J Intern Med*. 1998;243:361-6.
338. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardiorespective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003566.
339. Søyseth V, Brekke PH, Smith P, Omeland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:279-83.
340. Ishida W, Kajiwarra T, Ishii M, Fujiwara F, Taneichi H, Takebe N, Takahashi K, Kaneko Y, Segawa I, Inoue H, Satoh J. Decrease in mortality rate of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with statin use: a population-based analysis in Japan. *Tohoku J Exp Med*. 2007;212:265-73.
341. Dobler CC, Wong KK, Marks GB. Associations between statins and COPD: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;9:32.
342. Janda S, Park K, FitzGerald JM, Etminan M, Swiston J. Statins in COPD: a systematic review. *Chest*. 2009;136:734-43.
343. Packard KA, Wurdeman RL, Arouni AJ. ACE inhibitor-induced bronchial reactivity in patients with respiratory dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1058-67.
344. Curtis JR, Wenrich MD, Carline JD, Shannon SE, Ambrozy DM, Ramsey PG. Patients' perspectives on physician skill in end-of-life care. Differences between patients with COPD, cancer and AIDS. *Chest*. 2002;122:356-62.
345. Knauff ME, Nielsen EL, Engelberg RA, Patrick DL, Curtis JR. Barriers and facilitators to communication about end-of-life care for patients with COPD. *Chest*. 2005;127:2188-96.
346. Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax*. 2000;55:1000-6.
347. Jennings A-L, Davies AN, Higgins JPT, Gibbs JSR, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnea. *Thorax*. 2002;57:939-44.
348. Abernethy A, Currow DC, Frith P, Fazekas S, Mc Hugh A, Bui C. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnea. *BMJ*. 2003;327:523-28.
349. Rocker G, Horton R, Currow D, Goodridge D, Young J, Booth S. Palliation of dyspnea in advanced COPD: revisiting a role for opioids. *Thorax*. 2009;64:910-5.
350. Skilbeck J, Mott L, Page H, Smith D, Hjelmeland-Ahmedzai S, Clark D. Palliative care in chronic obstructive airways disease: a needs assessment. *Palliat Med*. 1998;12:245-54.
351. Hanks GW, De Conno F, Chernyn N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care (EAPC). Morfina y opiáceos alternativos para el tratamiento del dolor oncológico: recomendaciones de la EAPC. *Med Pal*. 2002;9:22-29.
352. Twycross RG. The therapeutic equivalence of oral and subcutaneous/intramuscular morphine sulphate in cancer patients. *J Palliat Care*. 1988; 4:67-68.
353. Ripamonti C, Bruera E. Rectal, buccal and sublingual narcotics for the management of cancer pain. *J Palliat Care*. 1991;7:30-35.

354. Coyne PJ, Viswanathan R, Smith TJ. Nebulized fentanyl citrate improves patients' perception of breathing, respiratory rate, and oxygen saturation in dyspnea. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23:157-60.
355. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1384-7.
356. Enright PL. The six-minute walk Test. *Respire Care*. 2003;48:783-5.
357. Soler-Cataluña JJ, Calle M, Cosío BG, Marín JM, Monso E, Alfageme I. Estándares de calidad asistencial en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:361-2.