
GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE



GUÍA DE BOLSILLO PARA EL DIAGNÓSTICO, MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC

Una guía para profesionales de la asistencia sanitaria

Edición de 2017

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

GUÍA DE BOLSILLO PARA EL DIAGNÓSTICO, MANEJO
Y PREVENCIÓN DE LA EPOC

Una guía para profesionales de la asistencia sanitaria
Edición de 2017



© 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

CONSEJO DE DIRECCIÓN DE GOLD (2016)

Alvar Agusti, MD, *Presidente*
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona,
Ciberes
Barcelona, España

Marc Decramer, MD, *Presidente (hasta 05/16)*
University of Leuven
Lovaina, Bélgica

Bartolome R. Celli, MD
Brigham and Women's Hospital Boston,
Massachusetts, Estados Unidos

Rongchang Chen, MD
Guangzhou Institute of Respiratory Disease
Guangzhou, República Popular de China

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Filadelfia, Pennsylvania, Estados Unidos

Peter Frith, MD
Repatriation General Hospital, Adelaide
South Australia, Australia

David Halpin, MD
Royal Devon and Exeter Hospital
Devon, Reino Unido

M. Victorina López Varela, MD
Universidad de la República Montevideo,
Uruguay

Masaharu Nishimura, MD
Hokkaido University School of Medicine
Sapporo, Japón

Roberto Rodriguez-Roisin, MD
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona
Barcelona, España

Claus Vogelmeier, MD
University of Gießen and Marburg
Marburg, Alemania

DIRECTOR DEL PROGRAMA DE GOLD

Rebecca Decker, MSJ
Fontana, Wisconsin, Estados Unidos

Suzanne S. Hurd, PhD (hasta 12/2015)
Vancouver, Washington, Estados Unidos

ASISTENCIA EDITORIAL

Ruth Hadfield, PhD
Sydney, Australia

LÍDERES NACIONALES DE GOLD

El Consejo de Dirección de GOLD expresa su agradecimiento a los múltiples Líderes Nacionales de GOLD que han participado en los debates sobre los conceptos que aparecen en los informes de GOLD.

AUTORES INVITADOS

Prof. Richard Beasley, NZ; Peter M A Calverley, MD, Reino Unido; Ciro Casanova, MD, España; James Donohue, MD, Estados Unidos; MeiLan

Han, MD, Estados Unidos; Nicola Hanania, MBBS, Estados Unidos; Maria Montes de Oca, MD, Venezuela; Takahide Nagase, MD, Japón; Alberto Papi, MD, Italia; Ian Pavord, MD, Reino Unido; David Price, FRCGP, Reino Unido.

COMITÉ CIENTÍFICO DE GOLD (2016)

Claus Vogelmeier, MD, *Presidente*
University of Marburg
Marburg, Alemania

Alvar Agusti, MD,
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona,
Ciberes,
Barcelona, España

Antonio Anzueto, MD,
University of Texas Health Science Center
San Antonio, Texas, Estados Unidos

Peter Barnes, MD
National Heart and Lung Institute
Londres, Reino Unido

Jean Bourbeau, MD
McGill University Health Centre
Montreal, Canadá

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Filadelfia, Pennsylvania, Estados Unidos

Leonardo M. Fabbri, MD
University of Modena & Reggio Emilia
Módena, Italia

Fernando Martinez, MD
University of Michigan School of Medicine
Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos

Nicolas Roche, MD
Hôpital Cochin
París, Francia

Roberto Rodriguez-Roisin, MD
Instituto del Tórax, Hospital Clínic
Universitat de Barcelona
Barcelona, España

Donald Sin, MD
St. Paul's Hospital
Vancouver, Canadá

Dave Singh, MD
University of Manchester
Manchester, Reino Unido

Robert Stockley, MD
University Hospital
Birmingham, Reino Unido

Jørgen Vestbo, MD,
University of Manchester
Manchester, Inglaterra, Reino Unido

Jadwiga A. Wedzicha, MD
University College London
Londres, Reino Unido

ÍNDICE

ÍNDICE	III
ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC	1
INTRODUCCIÓN	1
DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES	1
<i>PUNTOS CLAVE GENERALES</i>	1
¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)?	2
¿CUÁL ES LA CAUSA DE LA EPOC?	2
DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA EPOC	5
<i>PUNTOS CLAVE GENERALES</i>	5
DIAGNÓSTICO	5
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	6
EVALUACIÓN	8
Clasificación de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo	8
Evaluación de los síntomas	8
Versión revisada de la evaluación de la EPOC	10
EVIDENCIA QUE RESPALDA EL TRATAMIENTO DE PREVENCIÓN Y DE MANTENIMIENTO	11
<i>PUNTOS CLAVE GENERALES</i>	11
DEJAR DE FUMAR	12
VACUNACIONES	13
Vacuna antigripal	13
Vacuna antineumocócica	13
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC ESTABLE	14
Broncodilatadores	14
Agonistas beta ₂	14
Fármacos antimuscarínicos	15
Metilxantinas	15
Tratamiento broncodilatador combinado	16
Fármacos antiinflamatorios	18
Corticosteroides inhalados (ICS)	19
Problemas relacionados con la administración por inhalación	21
Otros tratamientos farmacológicos	22
REHABILITACIÓN, EDUCACIÓN SANITARIA Y AUTOTRATAMIENTO	22
Rehabilitación pulmonar	22
CUIDADOS DE APOYO, PALIATIVOS, TERMINALES Y DE CENTROS PARA PACIENTES TERMINALES	23
Control de los síntomas y cuidados paliativos	23
OTROS TRATAMIENTOS	23
Oxigenoterapia y apoyo respiratorio	23
MANEJO DE LA EPOC ESTABLE	26
<i>PUNTOS CLAVE GENERALES</i>	26
IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A LOS FACTORES DE RIESGO	27
TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE	28
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	28

Algoritmos de tratamiento farmacológico	29
MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO	33
MANEJO DE LAS EXACERBACIONES	33
<i>PUNTOS CLAVE GENERALES</i>	33
OPCIONES DE TRATAMIENTO	34
Contexto de tratamiento	34
Tratamiento farmacológico	37
Apoyo respiratorio	37
ALTA HOSPITALARIA Y SEGUIMIENTO	39
EPOC Y COMORBILIDADES	40
<i>PUNTOS CLAVE GENERALES</i>	40
BIBLIOGRAFÍA	41

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye un importante reto de salud pública y es una causa importante de morbilidad crónica y mortalidad en todo el mundo. La EPOC es en la actualidad la cuarta causa de muerte en todo el mundo¹ pero se prevé que llegue a ser la tercera causa de muerte al llegar al año 2020. En 2012 fallecieron más de 3 millones de personas a causa de la EPOC, lo cual supone un 6% del total de muertes mundiales. Las proyecciones indican que la carga de la EPOC aumentará a nivel mundial en los próximos decenios, debido a la exposición continuada a los factores de riesgo de esta enfermedad y al envejecimiento de la población.²

Esta Guía de bolsillo se ha elaborado a partir del documento de *Estrategia Global para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la EPOC* (Informe de 2017), que tiene como objetivo presentar una revisión no sesgada de la evidencia actualmente existente respecto a la evaluación, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con EPOC que pueda ser de utilidad a los clínicos. En el documento de origen, al que puede accederse en www.goldcopd.org, se incluyen los comentarios relativos a la EPOC y el manejo de la EPOC, los niveles de evidencia y las referencias específicas de la literatura científica. Las tablas y figuras incluidas en esta Guía de bolsillo siguen la numeración del Informe de Estrategia Mundial de 2017 para asegurar su uniformidad.

DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- *La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se caracteriza por unos síntomas respiratorios y una limitación del flujo aéreo persistentes, que se deben a anomalías de las vías respiratorias o alveolares causadas generalmente por una exposición importante a partículas o gases nocivos.*
- *Los síntomas respiratorios más frecuentes son la disnea, la tos y/o la producción de esputo. Puede haber una infranotificación de estos síntomas por parte de los pacientes.*

- *El principal factor de riesgo para la EPOC es el tabaquismo, pero hay otras exposiciones ambientales, como la exposición a combustibles de biomasa y la contaminación atmosférica que pueden desempeñar también un papel. Además de las exposiciones, hay factores del huésped que predisponen a los individuos a desarrollar una EPOC. Entre ellos se encuentran las anomalías genéticas, el desarrollo pulmonar anormal y el envejecimiento acelerado.*
- *La EPOC puede cursar con periodos puntuales de empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios, denominados exacerbaciones.*
- *En la mayor parte de los pacientes, la EPOC se asocia a enfermedades crónicas concomitantes importantes, que aumentan su morbilidad y mortalidad.*

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)?

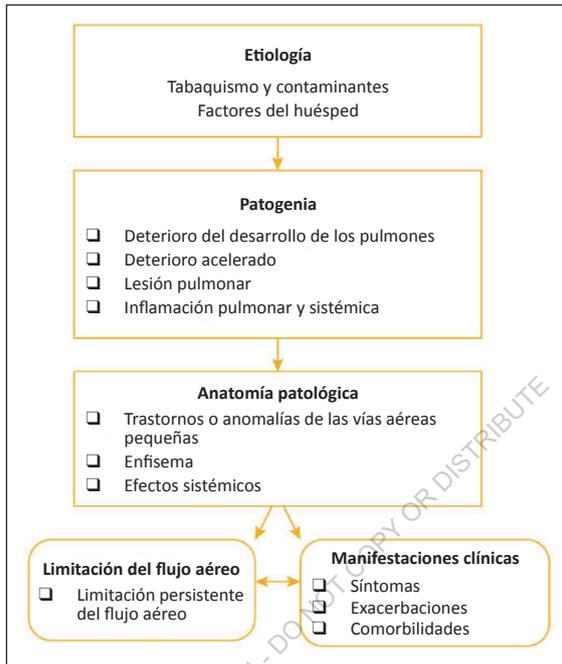
La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se caracteriza por unos síntomas respiratorios y una limitación del flujo aéreo persistentes, que se deben a anomalías de las vías respiratorias o alveolares causadas generalmente por una exposición importante a partículas o gases nocivos. La limitación crónica del flujo aéreo que es característica de la EPOC es producida por una combinación de enfermedad de vías aéreas pequeñas (por ejemplo, bronquiolitis obstructiva) y destrucción del parénquima (enfisema), cuyas contribuciones relativas varían de un individuo a otro (**Figura 1.1**).

¿CUÁL ES LA CAUSA DE LA EPOC?

En todo el mundo, el factor de riesgo más comúnmente observado para la EPOC es **fumar tabaco**. Otros tipos de consumo de tabaco (por ejemplo, pipa, puros, pipa de agua) y de marihuana son también factores de riesgo para la EPOC. La contaminación atmosférica ambiental en el exterior, laboral y de espacios interiores (esta última como consecuencia de la combustión de combustibles de biomasa) constituyen también factores de riesgo importantes para la EPOC.

Los individuos no fumadores pueden desarrollar también una EPOC. La EPOC es el resultado de una compleja interrelación de la exposición acumulativa a largo plazo a gases y partículas nocivos, combinada con diversos factores del huésped, entre los que se encuentran las características genéticas, la hipersensibilidad de las vías aéreas y el mal desarrollo pulmonar durante la infancia.³⁻⁵

Figura 1.1. Etiología, patogenia y anatomía patológica de la EPOC causantes de la limitación del flujo aéreo y las manifestaciones clínicas



Con frecuencia, la prevalencia de la EPOC está directamente relacionada con la prevalencia del tabaquismo, aunque en muchos países, la contaminación atmosférica ambiental en el exterior, laboral y de espacios interiores (como consecuencia de la combustión de madera y de otros combustibles de biomasa) constituyen también factores de riesgo importantes para la EPOC.^{6,7}

El riesgo de desarrollar una EPOC está relacionado con los siguientes factores:

- **Humo del tabaco** - incluido el de los cigarrillos, pipa, puros, pipa de agua y otros tipos de tabaco populares en muchos países, así como el humo de tabaco ambiental (HTA).
- **Contaminación atmosférica en espacios interiores** - como consecuencia del combustible de biomasa utilizada para cocinar y para la calefacción en viviendas mal ventiladas, que es un factor de riesgo que afecta especialmente a las mujeres en los países en desarrollo.

- **Exposiciones laborales** - incluidos los polvos orgánicos e inorgánicos, los productos químicos y los humos, que son factores de riesgo insuficientemente considerados para la EPOC.^{6,8}
- **Contaminación atmosférica ambiental exterior** - contribuye también a la carga total de partículas inhaladas de los pulmones, aunque parece tener un efecto relativamente pequeño como causa de la EPOC.
- **Factores genéticos** - como el déficit hereditario grave de alfa-1 antitripsina (DAAT).⁹
- **Edad y sexo** - el envejecimiento y el sexo femenino aumentan el riesgo de EPOC.
- **Crecimiento y desarrollo pulmonares** - cualquier factor que afecte al crecimiento pulmonar durante la gestación y la infancia (bajo peso al nacer, infecciones respiratorias, etc.) tiene la posibilidad de aumentar el riesgo que tiene un individuo de desarrollar una EPOC.
- **Posición socioeconómica** - existen evidencias claras que indican que el riesgo de desarrollar una EPOC está inversamente relacionado con la posición socioeconómica.¹⁰ Sin embargo, no está claro si este patrón refleja o no las exposiciones a los contaminantes atmosféricos de espacios interiores y ambientales exteriores, el hacinamiento, la mala nutrición, las infecciones y otros factores relacionados con una baja posición socioeconómica.
- **Asma e hiperreactividad de las vías aéreas** - el asma puede ser un factor de riesgo para la aparición de una limitación del flujo aéreo y de la EPOC.
- **Bronquitis crónica** - puede aumentar la frecuencia total de exacerbaciones y la de las exacerbaciones graves.
- **Infecciones** - los antecedentes de infección respiratoria grave en la infancia se ha asociado a una reducción de la función pulmonar y un aumento de los síntomas respiratorios en la edad adulta.¹¹

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA EPOC

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- Debe contemplarse la posibilidad de una EPOC en todo paciente que presente disnea, tos crónica o producción de esputo y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad.
- Es necesaria una espirometría para establecer el diagnóstico; la presencia de un valor de FEV_1/FVC posbroncodilatador $< 0,70$ confirma la presencia de una limitación persistente del flujo aéreo.
- Los objetivos de la evaluación de la EPOC son determinar la gravedad de la enfermedad, incluida la de la limitación del flujo aéreo, sus repercusiones en el estado de salud del paciente y el riesgo de episodios futuros (como exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte) como guía para el tratamiento.
- En los pacientes con EPOC se dan con frecuencia enfermedades crónicas concomitantes, como enfermedades cardiovasculares, disfunción del músculo esquelético, síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, ansiedad y cáncer de pulmón. Estas comorbilidades deben buscarse de forma activa y deben tratarse adecuadamente cuando se dan, puesto que pueden influir de manera independiente en la mortalidad y en las hospitalizaciones.

DIAGNÓSTICO

Debe contemplarse la posibilidad de una EPOC en todo paciente que presente disnea, tos crónica o producción de esputo y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad. Es esencial una anamnesis detallada de todo nuevo paciente en el que se conozca o se sospeche la presencia de una EPOC. Es necesaria una espirometría para establecer el diagnóstico en este contexto clínico;¹² la presencia de un valor de FEV_1/FVC posbroncodilatador $< 0,70$ confirma la presencia de una limitación persistente del flujo aéreo y, por tanto de la EPOC en los pacientes con los síntomas apropiados y exposiciones relevantes a los estímulos nocivos. La espirometría es la medición más reproducible y objetiva de la limitación del flujo aéreo. Es una prueba no invasiva y ampliamente accesible. A pesar de su buena sensibilidad, la medición del flujo espiratorio máximo no puede usarse por sí sola de manera fiable como única prueba diagnóstica, debido a su débil especificidad.¹³

Tabla 2.1 Indicadores clave para contemplar un diagnóstico de EPOC

Considerar la posibilidad de EPOC, y realizar una espirometría, si está presente alguno de estos indicadores en un individuo de más de 40 años de edad. Estos indicadores no son diagnósticos de por sí, pero la presencia de múltiples indicadores clave aumenta la probabilidad de un diagnóstico de EPOC. La espirometría es necesaria para establecer un diagnóstico de EPOC.

Disnea que es:	Progresiva a lo largo del tiempo. Es característico que empeore con el ejercicio. Persistente.
Tos crónica:	Puede ser intermitente y puede ser no productiva. Sibilancias recurrentes.
Producción crónica de esputo:	Cualquier patrón de producción de esputo puede indicar una EPOC.
Infecciones recurrentes de vías respiratorias bajas:	
Antecedentes de factores de riesgo:	Factores del huésped (como factores genéticos, anomalías congénitas/del desarrollo, etc.). Humo de tabaco (incluidos los preparados locales populares). Humo de la cocina del hogar y de los combustibles utilizados para calefacción. Polvos, vapores, humos, gases y otras sustancias químicas del entorno laboral.
Antecedentes familiares de EPOC y/o factores de la infancia:	Por ejemplo, bajo peso al nacer, infecciones respiratorias en la infancia, etc.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un diagnóstico diferencial importante es el asma. En algunos pacientes con asma crónica, no es posible establecer una distinción clara respecto a la EPOC con el empleo de las exploraciones de imagen y las técnicas de evaluación fisiológica actualmente existentes. En esos pacientes, el manejo actual de la enfermedad es similar al del asma. Otros posibles diagnósticos suelen ser más fáciles de diferenciar de la EPOC (**Tabla 2.7**).

Tabla 2.7 Diagnóstico diferencial de la EPOC

Diagnóstico	Características que lo sugieren
EPOC	Inicio a una edad media de la vida. Síntomas lentamente progresivos. Antecedentes de tabaquismo o exposición a otros tipos de humos.
Asma	Inicio a una edad temprana de la vida (a menudo en la infancia). Los síntomas varían ampliamente de un día a otro. Los síntomas empeoran por la noche/primer hora de la mañana. También hay alergia, rinitis y/o eccema. Antecedentes familiares de asma. Coexistencia de obesidad.
Insuficiencia cardíaca congestiva	La radiografía de tórax muestra dilatación cardíaca, edema pulmonar. Las pruebas de la función pulmonar indican una restricción de volumen y no una limitación del flujo aéreo.
Bronquiectasias	Volúmenes elevados de esputo purulento. Se asocia con frecuencia a infección bacteriana. La radiografía/TC de tórax muestra dilatación bronquial, engrosamiento de la pared bronquial.
Tuberculosis	Inicio a todas las edades. La radiografía de tórax muestra un infiltrado pulmonar. Confirmación microbiológica. Prevalencia local elevada de tuberculosis.
Bronquiolitis obliterante	Inicio a una edad más temprana, no fumadores. Puede haber antecedentes de artritis reumatoide o de exposición aguda a humos. Se observa después de trasplante de pulmón o de médula ósea. La TC a la espiración muestra áreas hipodensas.
Panbronquiolitis difusa	Se observa predominantemente en pacientes de origen asiático. La mayor parte de los pacientes son varones y no fumadores. Casi todos tienen sinusitis crónica. La radiografía y la TC de alta resolución del tórax muestran opacidades nodulares centrolobulillares pequeñas y difusas, así como hiperinsuflación.
<i>Estas manifestaciones tienden a ser características de las respectivas enfermedades, pero no son obligatorias. Por ejemplo, una persona que no ha fumado nunca puede desarrollar una EPOC (sobre todo en los países en desarrollo en los que otros factores de riesgo pueden ser más importantes que el consumo de cigarrillos); el asma puede aparecer en el adulto e incluso en pacientes ancianos.</i>	

Tamizaje del déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT). La Organización Mundial de la Salud recomienda que en todos los pacientes con un diagnóstico de EPOC se realice en una ocasión un tamizaje del diagnóstico de EPOC, sobre todo en las zonas con una prevalencia elevada del DAAT.¹⁴ Una concentración baja (< 20% del valor normal) sugiere claramente un déficit homocigoto. Se debe examinar también a los familiares.

EVALUACIÓN

Los objetivos de la evaluación de la EPOC son determinar la gravedad de la limitación del flujo aéreo, sus repercusiones en el estado de salud del paciente y el riesgo de episodios futuros (como exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte) con objeto de que ello pueda servir luego de guía para el tratamiento. Para alcanzar estos objetivos, la evaluación de la EPOC debe tener en cuenta por separado los siguientes aspectos de la enfermedad:

- La presencia e intensidad de la anomalía espirométrica
- La naturaleza y magnitud de los síntomas actuales del paciente
- Los antecedentes y el riesgo futuro de exacerbaciones
- La presencia de comorbilidades

Clasificación de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo

En la **Tabla 2.4** se presenta la clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo en la EPOC. En aras de una mayor simplicidad, se utilizan valores de corte espirométricos específicos. La espirometría debe realizarse después de la administración de una dosis suficiente de al menos un broncodilatador inhalado de acción corta, con objeto de reducir al mínimo la variabilidad.

Tabla 2.4. Clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo en la EPOC (basada en el FEV ₁ posbroncodilatador)		
En pacientes con un valor de FEV ₁ /FVC < 0,70:		
GOLD 1:	Leve	FEV ₁ ≥ 80% del valor predicho
GOLD 2:	Moderada	50% ≤ FEV ₁ < 80% del valor predicho
GOLD 3:	Grave	30% ≤ FEV ₁ < 50% del valor predicho
GOLD 4:	Muy grave	FEV ₁ < 30% del valor predicho

Debe señalarse que la correlación existente entre el FEV₁, los síntomas y el deterioro del estado de salud del paciente es tan solo débil.^{15,16} Por este motivo, es necesaria también una evaluación formal de los síntomas.

Evaluación de los síntomas

En el pasado, la EPOC se consideraba una enfermedad caracterizada en gran parte por la dificultad respiratoria. Una medida sencilla de la dificultad respiratoria, como la del Cuestionario del *British Medical Research Council* modificado (mMRC)¹⁷ (**Tabla 2.5**) se consideraba adecuada, puesto que la mMRC muestra una buena relación con otras medidas del estado de salud y predice el riesgo futuro de mortalidad.^{18,19}

Tabla 2.5 Escala de valoración de la disnea del MRC modificada*	
MARQUE EL RECUADRO QUE PROCEDA EN SU CASO (UN SOLO RECUADRO) (Grados 0-4)	
Grado 0 de mMRC. Tan solo me falta el aire al realizar ejercicio intenso.	<input type="checkbox"/>
Grado 1 de mMRC. Me falta el aire al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada.	<input type="checkbox"/>
Grado 2 de mMRC. No puedo mantener el paso de otras personas de mi misma edad en llano o tengo que detenerme para respirar al andar en llano a mi propio paso.	<input type="checkbox"/>
Grado 3 de mMRC. Me detengo para respirar después de andar unos 100 metros después de andar pocos minutos en llano.	<input type="checkbox"/>
Grado 4 de mMRC. Tengo demasiada dificultad respiratoria para salir de casa o me cuesta respirar al vestirme o desvestirme.	<input type="checkbox"/>

* Fletcher CM. BMJ 1960; 2: 1662.

Figura 2.3. Evaluación del CAT

Para cada ítem, marque (X) el recuadro que mejor describa su situación actual. Asegúrese de elegir una sola respuesta para cada pregunta

Ejemplo: Estoy muy contento (0) (X) (1) (2) (3) (4) (5) Estoy muy triste **PUNTUACIÓN**

Nunca toso	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Siempre estoy tosiendo	<input type="checkbox"/>
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	<input type="checkbox"/>
No siento ninguna opresión en el pecho	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Siento mucha opresión en el pecho	<input type="checkbox"/>
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	<input type="checkbox"/>
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	<input type="checkbox"/>
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	<input type="checkbox"/>
Duermo sin problemas	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	<input type="checkbox"/>
Tengo mucha energía	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	No tengo ninguna energía	<input type="checkbox"/>

Referencia: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54. **PUNTUACIÓN TOTAL**

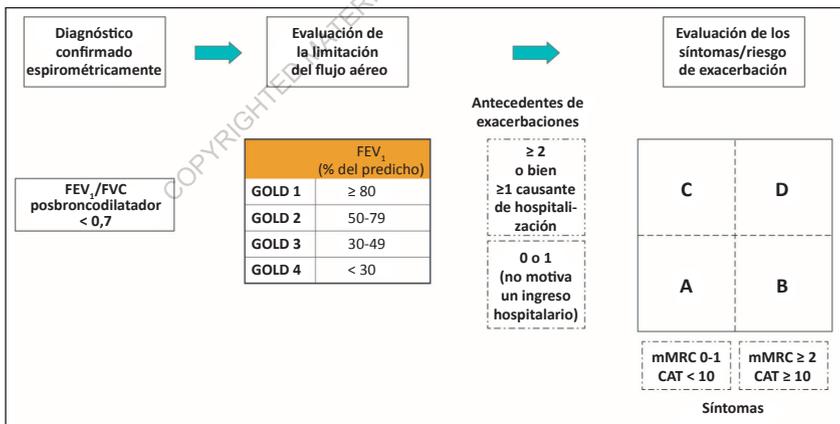
Sin embargo, actualmente se acepta que la EPOC tiene repercusiones en los pacientes que van más allá de la disnea.²⁰ Por este motivo, se recomienda una evaluación detallada de los síntomas con el empleo de instrumentos de medida apropiados como el *COPD Assessment Test* (CAT™)* (Figura 2.3) y el *COPD Control Questionnaire* (CCQ®).

* El *COPD assessment test* fue desarrollado por un grupo multidisciplinario de expertos internacionales en EPOC, con el apoyo de GSK. El *COPD Assessment Test* y el logo del CAT son marcas comerciales registradas del grupo de compañías GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Reservados todos los derechos. Las actividades de GSK respecto al *COPD Assessment Test* son supervisadas por un consejo de gobernanza del que forman parte expertos externos independientes, uno de los cuales preside el consejo.

Versión revisada de la evaluación de la EPOC

La valoración de las repercusiones de la EPOC en un paciente individual combina la evaluación de los síntomas con la clasificación espirométrica del paciente y/o su riesgo de exacerbaciones. El instrumento de evaluación "ABCD" de la actualización de GOLD de 2011 constituyó un importante avance respecto al sistema de simples grados espirométricos de las versiones anteriores de GOLD, ya que incorporó los resultados percibidos por los pacientes y resaltó la importancia de la prevención de las exacerbaciones en el manejo de la EPOC. Sin embargo, tenía algunas limitaciones importantes. En primer lugar, el instrumento de evaluación ABCD no daba mejores resultados que los grados espirométricos por lo que respecta a la predicción de la mortalidad u otros resultados de salud importantes en la EPOC.²¹⁻²³ Además, los resultados del grupo "D" eran modificados por dos parámetros: la función pulmonar y/o los antecedentes de exacerbación, lo cual era causa de confusión.¹⁶ Con objeto de abordar estas y otras preocupaciones (al tiempo que se mantenía la uniformidad y la sencillez para el médico clínico), se propuso un perfeccionamiento del instrumento de evaluación ABCD que separa los grados espirométricos de los grupos "ABCD". Para algunas recomendaciones terapéuticas, los grupos ABCD se basarán exclusivamente en los síntomas de los pacientes y en sus antecedentes de exacerbaciones. La espirometría, conjuntamente con los síntomas del paciente y los antecedentes de exacerbaciones, continúa siendo vital para el diagnóstico, el pronóstico y la consideración de otros abordajes terapéuticos importantes. Este nuevo enfoque de la evaluación se ilustra en la **Figura 2.4**.

Figura 2.4. El instrumento de evaluación ABCD perfeccionado



En el esquema de evaluación perfeccionado, debe realizarse una espirometría para determinar la gravedad de la limitación del flujo aéreo del paciente (es decir, el grado espirométrico). A continuación, se realiza una evaluación de la disnea con el empleo de la escala mMRC o bien de

los síntomas con la aplicación del CAT™. Por último, deben registrarse los antecedentes de exacerbaciones (incluidas las hospitalizaciones previas).

Ejemplo: Considérense dos pacientes - ambos con un FEV₁ < 30% del valor predicho, una puntuación de CAT de 18 y uno de ellos sin exacerbaciones en el año anterior y el otro con tres exacerbaciones en el año anterior. Ambos hubieran sido clasificados como GOLD D según el esquema de clasificación anterior. Sin embargo, con el nuevo esquema propuesto, el paciente con 3 exacerbaciones en el año anterior sería clasificado como grado GOLD 4, grupo D; el otro paciente sin exacerbaciones sería clasificado como GOLD grado 4, grupo B.

Este esquema de clasificación puede facilitar la consideración de los diversos tratamientos (prevención de las exacerbaciones frente a alivio de los síntomas como se pone de relieve en el ejemplo anterior) y puede ser útil también para guiar las estrategias terapéuticas de escalada y desescalada del tratamiento en un paciente concreto.

EVIDENCIA QUE RESPALDA EL TRATAMIENTO DE PREVENCIÓN Y DE MANTENIMIENTO

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- *Dejar de fumar es una cuestión clave. La farmacoterapia y la terapia sustitutiva de nicotina aumentan los porcentajes de abandono del tabaco a largo plazo.*
- *La efectividad y la seguridad de los cigarrillos electrónicos como ayuda para dejar de fumar son inciertas en este momento.*
- *Un tratamiento farmacológico puede reducir los síntomas de la EPOC, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, y mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio.*
- *Cada pauta de tratamiento farmacológico debe ser individualizada y debe basarse en la gravedad de los síntomas, el riesgo de exacerbaciones, los efectos secundarios, las comorbilidades, la disponibilidad y coste de los fármacos y la respuesta del paciente, así como su preferencia y capacidad de utilizar los diversos dispositivos de administración de medicación.*
- *Es preciso evaluar de manera regular la técnica de uso del inhalador.*
- *La vacunación antigripal reduce la incidencia de infecciones de vías respiratorias bajas.*
- *La vacunación antineumocócica reduce la incidencia de infecciones de vías respiratorias bajas.*

- *La rehabilitación pulmonar mejora los síntomas, la calidad de vida y la participación física y emocional en las actividades cotidianas.*
- *En los pacientes con una hipoxemia crónica grave en reposo, la oxigenoterapia a largo plazo mejora la supervivencia.*
- *En los pacientes con una EPOC estable y una desaturación moderada en reposo o inducida por el ejercicio, la oxigenoterapia a largo plazo no debe prescribirse de forma sistemática. Sin embargo, es preciso tener en cuenta los factores específicos de cada paciente al evaluar la necesidad de oxigenoterapia.*
- *En los pacientes con una hipercapnia crónica grave y antecedentes de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda, la ventilación no invasiva a largo plazo puede reducir la mortalidad y prevenir la rehospitalización.*
- *En ciertos pacientes seleccionados que presentan un enfisema avanzado, refractario al tratamiento médico optimizado, puede aportar un efecto beneficioso una intervención quirúrgica o broncoscópica.*
- *Los abordajes paliativos son eficaces para controlar los síntomas en la EPOC avanzada.*

DEJAR DE FUMAR

Dejar de fumar es la medida que tiene una mayor capacidad de influencia en la evolución natural de la EPOC. Si se dedican recursos eficaces y tiempo a dejar de fumar, puede conseguirse un abandono del tabaco en hasta un 25% de los casos.²⁴

Un programa de intervención en cinco pasos (**Tabla 3.1**)²⁵⁻²⁷ proporciona un marco de referencia estratégico que sirve de guía a los profesionales de la salud para ayudar a sus pacientes a dejar de fumar.^{25,27,28}

Tabla 3.1. Estrategias breves para ayudar al paciente que desea dejar de fumar

• PREGUNTAR:	Identificar sistemáticamente a todos los consumidores de tabaco en cada visita. <i>Aplicar un sistema a nivel general en la consulta que asegure que, a CADA paciente y en CADA visita en la clínica, se le pregunte por el consumo de tabaco y que se documente la respuesta.</i>
• ACONSEJAR:	Recomendar vivamente a los consumidores de tabaco que dejen de fumar. <i>De un modo claro, intenso y personalizado, recomendar a todos los consumidores de tabaco que dejen de fumar.</i>

<ul style="list-style-type: none"> • EVALUAR: 	<p>Determinar la voluntad y el fundamento del deseo del paciente de hacer un intento de dejar de fumar.</p> <p><i>Preguntar a cada consumidor de tabaco si desea hacer un intento de dejar de fumar en esta ocasión (por ejemplo, en los próximos 30 días).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • AYUDAR: 	<p>Prestar ayuda al paciente que deja de fumar.</p> <p><i>Ayudar al paciente con el plan para dejar de fumar; proporcionar consejos prácticos; proporcionar un apoyo social dentro del tratamiento; ayudar al paciente a obtener un apoyo social fuera del tratamiento; recomendar el uso de una farmacoterapia aprobada, excepto en circunstancias especiales; proporcionar materiales de apoyo.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • ORGANIZAR: 	<p>Programar el contacto de seguimiento.</p> <p><i>Programar el contacto de seguimiento, en persona o telefónicamente.</i></p>

Asesoramiento. El asesoramiento proporcionado por médicos y otros profesionales de la salud aumenta el porcentaje de casos en los que se logra dejar de fumar por encima del que se da con las estrategias iniciadas por el propio paciente.²⁹ Incluso los periodos breves (3 minutos) de consejo a un fumador recomendándole que deje de fumar mejoran los porcentajes de éxito en el abandono del tabaco.²⁹ Existe una relación entre la intensidad del consejo y el éxito en el abandono del tabaco.³⁰

VACUNACIONES

Vacuna antigripal

La vacunación contra la gripe puede reducir las enfermedades graves (como las infecciones de vías respiratorias bajas que requieren hospitalización)³¹ y la muerte en los pacientes con EPOC.³²⁻³⁵

Vacuna antineumocócica

Se recomienda el empleo de vacunas antineumocócicas, PCV13 y PPSV23, en todos los pacientes de edad ≥ 65 años (**Tabla 3.2**). La PPSV23 se recomienda también en los pacientes con EPOC de menor edad que tienen una comorbilidad importante, incluidas las enfermedades crónicas cardíacas o pulmonares.³⁶ Se ha demostrado que la PPSV23 reduce la incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes con EPOC de < 65 años de edad, con un FEV₁ $< 40\%$ del valor predicho, o con comorbilidades (sobre todo las comorbilidades cardíacas).³⁷

Tabla 3.2. Vacunación en la EPOC estable

- La vacunación antigripal puede reducir la enfermedad grave y la muerte en los pacientes con EPOC (**Nivel de evidencia B**).
- Se ha demostrado que la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente (PPSV23) reduce la incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes con EPOC de < 65 años de edad, en los que tienen un $FEV_1 < 40\%$ del valor predicho y en los que presentan comorbilidades (**Nivel de evidencia B**).
- En la población general de adultos de edad ≥ 65 años, la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13) ha mostrado una eficacia significativa en la reducción de la bacteriemia y la enfermedad neumocócica invasiva grave (**Nivel de evidencia B**).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC ESTABLE

El tratamiento farmacológico de la EPOC se emplea para reducir los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, y mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado de salud. Hasta la fecha, no hay una evidencia concluyente derivada de ensayos clínicos que indique que ninguna de las medicaciones existentes para la EPOC modifique el deterioro a largo plazo de la función pulmonar.³⁸⁻⁴²

Las clases de medicaciones comúnmente utilizadas para tratar la EPOC se presentan en la **Tabla 3.3**.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores son medicaciones que aumentan el FEV_1 y/o modifican otras variables espirométricas.

- Las medicaciones broncodilatadoras se utilizan con mucha frecuencia en la EPOC de manera regular para prevenir o reducir los síntomas.
- La toxicidad está relacionada también con la dosis (**Tabla 3.3**).
- En general, no se recomienda el uso de broncodilatadores de acción corta de manera regular.

Agonistas beta₂

- La acción principal de los agonistas beta₂ consiste en relajar el músculo liso de las vías aéreas mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos beta₂, lo cual aumenta el nivel de AMP cíclico y produce un antagonismo funcional frente a la broncoconstricción.
- Existen agonistas beta₂ de acción corta (SABA) y de acción prolongada (LABA).
- El formoterol y el salmeterol son LABA administrados dos veces al día que proporcionan una mejora significativa en cuanto al FEV_1 y los volúmenes pulmonares, la disnea, el estado de salud, la tasa de

exacerbaciones y el número de hospitalizaciones,⁴³ pero carecen de efecto sobre la mortalidad o la rapidez del deterioro de la función pulmonar.

- El indacaterol es un LABA administrado una vez al día que aporta una mejora en cuanto a la dificultad respiratoria,^{44,45} el estado de salud⁴⁵ y la tasa de exacerbaciones.⁴⁵
- El oladaterol y el vilanterol son otros LABA administrados una vez al día que mejoran la función pulmonar y los síntomas.^{46,47}
- **Efectos adversos.** La estimulación de los receptores adrenérgicos beta₂ puede producir taquicardia sinusal en reposo y existe la posibilidad de que desencadene alteraciones del ritmo en pacientes susceptibles. El temblor somático exagerado resulta preocupante en algunos pacientes de edad avanzada tratados con dosis altas de agonistas beta₂, sea cual sea la vía de administración.

Fármacos antimuscarínicos

- Los fármacos antimuscarínicos bloquean los efectos broncoconstrictores de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos M3 que se expresan en el músculo liso de las vías aéreas.⁴⁸
- Los antimuscarínicos de acción corta (SAMA), es decir, ipratropio y oxitropio, y los antagonistas antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA), como tiotropio, aclidinio, bromuro de glicopirronio y umecclidinio, actúan sobre los receptores de maneras diferentes.⁴⁸
- En una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados se observó que el ipratropio en monoterapia aportaba un pequeño efecto beneficioso respecto a un agonista beta₂ de acción corta, por lo que respecta a la función pulmonar, el estado de salud y la necesidad de corticoides orales.⁴⁹
- Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto un efecto superior sobre las tasas de exacerbación con el empleo de un tratamiento con LAMA (tiotropio) en comparación con un tratamiento de LABA.^{50,51}
- **Efectos adversos.** Los fármacos anticolinérgicos inhalados se absorben mal y ello limita los efectos sistémicos molestos que se observan con la atropina.^{48,52} Un uso amplio de esta clase de fármacos en una gran variedad de dosis y contextos clínicos ha demostrado que son muy seguros. El principal efecto secundario es la sequedad de boca.^{53,54}

Metilxantinas

- Continúa habiendo una controversia respecto a los efectos exactos de los derivados de la xantina.
- La teofilina, que es la metilxantina más comúnmente utilizada, es metabolizada por oxidasas de función mixta del citocromo P450. La eliminación del fármaco disminuye con la edad.

- Existen evidencias que indican un efecto broncodilatador modesto en comparación con un placebo en la EPOC estable.⁵⁵
- La adición de teofilina al salmeterol produce un mejoría del FEV₁ y de la dificultad respiratoria superior a la que se observa con el salmeterol solo.^{56,57}
- La evidencia existente respecto al efecto de la teofilina a dosis bajas sobre las tasas de exacerbación es limitada y contradictoria.^{58,59}
- **Efectos adversos.** La toxicidad está relacionada con la dosis, y ello resulta especialmente problemático con los derivados de la xantina, debido a que su margen terapéutico es bajo y la mayor parte del efecto beneficioso se produce tan solo cuando se alcanzan dosis próximas a las tóxicas.^{55,60}

Tratamiento broncodilatador combinado

- La combinación de broncodilatadores con mecanismos y duraciones de acción diferentes puede aumentar el grado de broncodilatación con un menor riesgo de efectos secundarios, en comparación con lo que se observa al aumentar la dosis de un único broncodilatador.⁶¹
- Las combinaciones de SABA y SAMA son superiores a las de uno u otro tipo de medicación utilizados solos, para mejorar el FEV₁ y los síntomas.⁶²
- El tratamiento con formoterol y tiotropio en *inhaladores separados* tiene una influencia en el FEV₁ superior a la de cada componente por sí solo.⁶³
- Existen numerosas combinaciones de un LABA y un LAMA en un *único inhalador (Tabla 3.3)*.
- También se ha observado que una pauta de administración dos veces al día, a una dosis inferior, con una combinación de LABA/LAMA mejora los síntomas y el estado de salud en los pacientes con EPOC⁶⁴ (**Tabla 3.4**).

Tabla 3.3. Medicaciones de mantenimiento utilizadas con frecuencia en la EPOC*					
Fármaco	Inhalador (mcg)	Solución para nebulizador (mg/ml)	Oral	Viales para inyección (mg)	Duración de la acción (horas)
Agonistas beta₂					
<i>De acción corta</i>					
Fenoterol	100-200 (MDI)	1	2,5 mg (comprimidos), 0,05% (jarabe)		4-6
Levalbuterol	45-90 (MDI)	0,1, 0,21, 0,25, 0,42			6-8
Salbutamol (albuterol)	90, 100, 200 (MDI y DPI) [†]	1, 2, 2,5, 5 mg/ml	2, 4, 5 mg (comprimidos), 8 mg (comprimidos de liberación prolongada) 0,024%/0,4 mg (jarabe)	0,1, 0,5 mg	4-6, 12 (liberación prolongada)

Terbutalina	500 (DPI)		2,5, 5 mg (comprimidos)	0,2, 0,25, 1 mg	4-6
<i>De acción prolongada</i>					
Arformoterol		0,0075 [†]			12
Formoterol	4,5-9 (DPI)	0,01 [†]			12
Indacaterol	75-300 (DPI)				24
Olodaterol	2,5, 5 (SMI)				24
Salmeterol	25-50 (MDI y DPI)				12
Anticolinérgicos					
De acción corta					
Bromuro de ipratropio	20, 40 (MDI)	0,2			6-8
Bromuro de oxitropio	100 (MDI)				7-9
<i>De acción prolongada</i>					
Bromuro de aclidinio	400 (DPI), 400 (MDI)				12
Bromuro de glicopirronio	15,6 y 50 (DPI) [†]		1 mg (solución)	0,2 mg	12 - 24
Tiotropio	18 (DPI), 2,5 y 5 (SMI)				24
Umeclidinio	62,5 (DPI)				24
Combinación de un agonista beta, de acción corta y un anticolinérgico en un solo dispositivo					
Fenoterol/ ipratropio	50/20 (SMI)	1,25, 0,5 mg en 4 ml			6-8
Salbutamol/ ipratropio	100/20 (SMI), 75/15 (MDI)	0,5, 2,5 mg en 3 ml			6-8
Combinación de un agonista beta, de acción prolongada y un anticolinérgico en un solo dispositivo					
Formoterol/ aclidinio	12/400 (DPI)				12
Formoterol/ glicopirronio	9,6/14,4 (MDI)				12
Indacaterol/ glicopirronio	27,5/15,6 y 110/50 (DPI) [‡]				12 - 24
Vilanterol/ umeclidinio	25/62,5 (DPI)				24
Olodaterol/ tiotropio	5/5 (SMI)				24
Metilxantinas					
Aminofilina			105 mg/ml Solución	250, 500 mg	Variable, hasta 24
Teofilina (SR)			100-600 mg (comprimidos)	250, 400, 500 mg	Variable, hasta 24
Combinación de un agonista beta, de acción prolongada y corticosteroides en un solo dispositivo					
Formoterol/ beclometasona	6/100 (MDI y DPI)				

Formoterol/ budesónida	4,5/160 (MDI), 4,5/80 (MDI), 9/320 (DPI), 9/160 (DPI)				
Formoterol/ mometasona	10/200, 10/400 (MDI)				
Salmeterol/ fluticasona	5/100, 50/250, 5/500 (DPI), 21/45, 21/115, 21/230 (MDI)				
Vilanterol/ furoato de fluticasona	25/100 (DPI)				
Inhibidores de fosfodiesterasa-4					
Roflumilast			500 mcg (comprimidos)		

Tabla 3.4. Broncodilatadores en la EPOC estable

- En la EPOC, los broncodilatadores inhalados desempeñan un papel central en el control de los síntomas y se administran con frecuencia de manera regular para prevenirlos o reducirlos (**Nivel de evidencia A**).
- El uso regular y según las necesidades de SABA o SAMA produce una mejoría del FEV₁ y de los síntomas (**Nivel de evidencia A**).
- Las combinaciones de SABA y SAMA son superiores a las de uno u otro tipo de medicación utilizados solos, para mejorar el FEV₁ y los síntomas (**Nivel de evidencia A**).
- Los LABA y los LAMA producen una mejoría significativa de la función pulmonar, la disnea y el estado de salud y reducen las tasas de exacerbaciones (**Nivel de evidencia A**).
- Los LAMA tienen un efecto de reducción de las exacerbaciones superior al de los LABA (**Nivel de evidencia A**) y reducen las hospitalizaciones (**Nivel de evidencia B**).
- El tratamiento combinado con un LABA y un LAMA aumenta el FEV₁ y reduce los síntomas en comparación con la monoterapia (**Nivel de evidencia A**).
- El tratamiento combinado con un LABA y un LAMA reduce las exacerbaciones en comparación con la monoterapia (**Nivel de evidencia B**) o el tratamiento con ICS/LABA (**Nivel de evidencia B**).
- El tiotropio mejora la efectividad de la rehabilitación pulmonar con un aumento de la capacidad de ejercicio (**Nivel de evidencia B**).
- La teofilina ejerce un pequeño efecto broncodilatador en la EPOC estable (**Nivel de evidencia A**) y ello se asocia a un modesto beneficio sintomático (**Nivel de evidencia B**).

Fármacos antiinflamatorios

- Hasta la fecha, las exacerbaciones (por ejemplo, la tasa de exacerbaciones, los pacientes con al menos una exacerbación, el tiempo hasta la primera exacerbación) constituyen el principal criterio de valoración clínicamente relevante utilizado para determinar la eficacia de los fármacos con efectos antiinflamatorios (**Tabla 3.5**).

Corticosteroides inhalados (ICS)

- **ICS en combinación con un tratamiento broncodilatador de acción prolongada.** En pacientes con una EPOC de moderada a muy grave y exacerbaciones, la combinación de un ICS con un LABA es más eficaz que cualquiera de estos dos componentes por sí solos para mejorar la función pulmonar y el estado de salud y para reducir las exacerbaciones.^{65,66}
- **Efectos adversos.** Existe evidencia de alta calidad basada en ensayos controlados y aleatorizados (ECA) que indica que el uso de ICS se asocia a una prevalencia superior de candidiasis oral, ronquera, hematomas cutáneos y neumonía.⁶⁷
- **Retirada de los ICS.** Los resultados de los estudios de retirada de medicación han producido resultados equívocos respecto a las consecuencias de la retirada en la función pulmonar, los síntomas y las exacerbaciones.⁶⁸⁻⁷² Las diferencias existentes entre los estudios pueden deberse a diferencias de metodología, incluido el uso de un tratamiento de fondo con una o varias medicaciones broncodilatadoras, que puede reducir al mínimo cualquier efecto de la retirada de los ICS.

Tabla 3.5. Tratamiento antiinflamatorio en la EPOC estable
Corticosteroides inhalados
<ul style="list-style-type: none">• La combinación de un ICS con un LABA es más eficaz que cada uno de los componentes por sí solos para mejorar la función pulmonar y el estado de salud y reducir las exacerbaciones en los pacientes que presentan exacerbaciones y una EPOC de moderada a muy grave (Nivel de evidencia A).• El tratamiento regular con ICS aumenta el riesgo de neumonía, en especial en los pacientes con una enfermedad grave (Nivel de evidencia A).• El tratamiento inhalado triple con una combinación de ICS/LAMA/LABA mejora la función pulmonar, los síntomas y el estado de salud (Nivel de evidencia A) y reduce las exacerbaciones (Nivel de evidencia B) en comparación con lo observado con el tratamiento con ICS/LABA o con un LAMA en monoterapia.
Glucocorticoides orales
<ul style="list-style-type: none">• El uso a largo plazo de glucocorticoides orales tiene numerosos efectos secundarios (Nivel de evidencia A) sin que haya evidencia de la obtención de un beneficio (Nivel de evidencia C).
Inhibidores de PDE4
<ul style="list-style-type: none">• En los pacientes con bronquitis crónica, una EPOC de grave a muy grave y antecedentes de exacerbaciones:<ul style="list-style-type: none">➤ Un inhibidor de PDE4 mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones moderadas o graves (Nivel de evidencia A).➤ Un inhibidor de PDE4 mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones en los pacientes que están siendo tratados con asociaciones a dosis fijas de LABA/ICS (Nivel de evidencia B).

Antibióticos
<ul style="list-style-type: none"> El tratamiento a largo plazo con azitromicina y eritromicina reduce las exacerbaciones a lo largo de un año (Nivel de evidencia A). El tratamiento con azitromicina se asocia a un aumento de la incidencia de resistencias bacterianas (Nivel de evidencia A) y a un deterioro en las pruebas de audición (Nivel de evidencia B).
Mucolíticos/antioxidantes
<ul style="list-style-type: none"> El uso regular de NAC y carbocisteína reduce el riesgo de exacerbaciones en determinadas poblaciones (Nivel de evidencia B).
Otros fármacos antiinflamatorios
<ul style="list-style-type: none"> La simvastatina no previene las exacerbaciones en los pacientes con EPOC que tienen un aumento del riesgo de exacerbaciones y en los que no hay indicaciones para el uso de un tratamiento con estatinas (Nivel de evidencia A). Sin embargo, hay estudios observacionales que sugieren que las estatinas pueden tener efectos positivos sobre algunos de los resultados clínicos en los pacientes con EPOC a los que se administran por indicaciones cardiovasculares o metabólicas (Nivel de evidencia C). Los modificaciones de leucotrieno no se han evaluado suficiente en pacientes con EPOC.

- Tratamiento inhalado triple
 - El aumento del tratamiento inhalado para pasar al empleo de un LABA más un LAMA más un ICS (terapia triple) puede aplicarse mediante diversos enfoques.⁷³
 - Su empleo puede mejorar la función pulmonar y los resultados percibidos por el paciente.⁷⁴⁻⁷⁷
 - La adición de un LAMA a un tratamiento ya utilizado de LABA/ICS mejora la función pulmonar y los resultados percibidos por el paciente, en especial el riesgo de exacerbación.^{75,78-80}
 - Un ECA no mostró beneficio alguno con la adición de un ICS a una combinación de LABA más LAMA por lo que respecta a las exacerbaciones.⁸¹
 - Globalmente, son necesarias más evidencias para poder extraer conclusiones respecto a los efectos beneficiosos de un tratamiento triple con LABA/LAMA/ICS en comparación con el de LABA/LAMA.
- Glucocorticoides orales
 - Los glucocorticoides orales tienen numerosos efectos secundarios, incluida la miopatía por corticoides⁸² que puede contribuir a producir debilidad muscular, una menor capacidad funcional e insuficiencia respiratoria en los pacientes con una EPOC muy grave.
 - Aunque los glucocorticoides orales desempeñan un papel en el manejo agudo de las exacerbaciones, no tienen aplicación en el tratamiento crónico diario de la EPOC, dada la falta de beneficio si se compara con la tasa elevada de complicaciones sistémicas que producen.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4)
 - El roflumilast reduce las exacerbaciones moderadas o graves tratadas con corticosteroides sistémicos en los pacientes con

bronquitis crónica, EPOC de grave a muy grave y antecedentes de exacerbaciones.⁸³

- **Efectos adversos.** Los inhibidores de la PDE4 tienen más efectos adversos que las medicaciones para la EPOC inhaladas.⁸⁴ Los más frecuentes consisten en náuseas, reducción del apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, alteración del sueño y cefalea.
- **Antibióticos**
 - Estudios más recientes han puesto de manifiesto que el uso regular de antibióticos macrólidos puede reducir la tasa de exacerbaciones.^{85,86}
- **Mucolíticos (mucocinéticos, mucorreguladores) y antioxidantes (NAC, carbocisteína)**
 - En los pacientes con EPOC que no reciben tratamiento con corticosteroides inhalados, un tratamiento regular con mucolíticos como la carbocisteína y la N-acetilcisteína puede reducir las exacerbaciones y mejorar de manera modesta el estado de salud.^{87,88}

Problemas relacionados con la administración por inhalación

- Los factores determinantes de la mala técnica de uso del inhalador en los pacientes con asma o EPOC son, entre otros, los siguientes: edad avanzada, uso de múltiples dispositivos y falta de enseñanza previa sobre la técnica de uso del inhalador.⁸⁹
- Los principales errores en el uso del dispositivo de administración corresponden a problemas de la rapidez de inhalación, la duración de la inhalación, la coordinación, la preparación de la dosis, la maniobra de espiración previa a la inhalación y el mantenimiento de la respiración tras la inhalación de la dosis (**Tabla 3.6**).⁹⁰

Tabla 3.6. La vía inhalatoria

- Cuando se administra un tratamiento por inhalación, nunca se resaltarán lo suficiente la importancia de la educación sanitaria y la capacitación en la técnica de uso del dispositivo de administración.
- La elección del dispositivo inhalador debe individualizarse y dependerá del acceso, el coste, el prescriptor y, lo más importante, la capacidad y preferencia del paciente.
- Es esencial proporcionar las instrucciones adecuadas y mostrar al paciente la técnica de inhalación correcta cuando se prescribe un dispositivo, con objeto de garantizar que la técnica de uso del inhalador sea correcta, y deberá volver a verificarse en cada visita que los pacientes continúan utilizando el inhalador adecuadamente.
- La técnica de uso del inhalador (y la adherencia al tratamiento) deben evaluarse antes de llegar a la conclusión de que el tratamiento actual es insuficiente.

Otros tratamientos farmacológicos

En la **Tabla 3.7** se resumen otros tratamientos farmacológicos para la EPOC.

Tabla 3.7. Otros tratamientos farmacológicos
Tratamiento de potenciación de alfa-1 antitripsina
<ul style="list-style-type: none">El tratamiento de potenciación por vía intravenosa puede retardar la progresión del enfisema (Nivel de evidencia B).
Antitusígenos
<ul style="list-style-type: none">No hay una evidencia concluyente respecto al papel favorable de los antitusígenos en los pacientes con EPOC (Nivel de evidencia C).
Vasodilatadores
<ul style="list-style-type: none">Los vasodilatadores no mejoran los resultados clínicos y pueden empeorar la oxigenación (Nivel de evidencia B).

REHABILITACIÓN, EDUCACIÓN SANITARIA Y AUTOTRATAMIENTO

Rehabilitación pulmonar

- Los efectos beneficiosos de la rehabilitación pulmonar para los pacientes con EPOC son considerables (**Tabla 3.8**), y se ha demostrado que la rehabilitación es la estrategia terapéutica más eficaz para obtener una mejora en cuanto a la dificultad respiratoria, el estado de salud y la tolerancia al ejercicio.⁹¹

Tabla 3.8. Rehabilitación pulmonar, autotratamiento y asistencia integral en la EPOC
Rehabilitación pulmonar
<ul style="list-style-type: none">La rehabilitación pulmonar aporta una mejora en cuanto a la disnea, el estado de salud y la tolerancia al ejercicio en los pacientes estables (Nivel de evidencia A).La rehabilitación pulmonar reduce las hospitalizaciones en los pacientes que han tenido una exacerbación reciente (≤ 4 semanas tras la hospitalización previa) (Nivel de evidencia B).
Educación sanitaria y autotratamiento
<ul style="list-style-type: none">No se ha demostrado que la educación sanitaria por sí sola sea eficaz (Nivel de evidencia C).Una intervención de autotratamiento con comunicación con un profesional de la salud mejora el estado de salud y reduce las hospitalizaciones y las visitas en servicios de urgencias (Nivel de evidencia B).
Programas de asistencia integrada
<ul style="list-style-type: none">Hasta el momento no se ha demostrado que la asistencia integrada y la teleasistencia de salud tengan un efecto beneficioso (Nivel de evidencia B).

CUIDADOS DE APOYO, PALIATIVOS, TERMINALES Y DE CENTROS PARA PACIENTES TERMINALES

Control de los síntomas y cuidados paliativos

- La EPOC es una enfermedad muy sintomática y tiene muchos elementos, como la fatiga, la disnea, la depresión, la ansiedad y el insomnio, que requieren tratamientos paliativos de carácter sintomático.
- Los enfoques paliativos son esenciales en el contexto de los cuidados terminales o en un centro para pacientes terminales (un modelo de prestación de cuidados paliativos para pacientes con una enfermedad terminal en los que se prevé que la supervivencia será inferior a 6 meses).

Los puntos clave de los cuidados paliativos, terminales y de centros para pacientes terminales en la EPOC se resumen en la **Tabla 3.9**.

Tabla 3.9. Cuidados paliativos, terminales y de centros para pacientes terminales en la EPOC

Rehabilitación pulmonar

- Los opiáceos, la estimulación neuromuscular eléctrica (NMES), la oxigenoterapia y los ventiladores que impulsan aire hacia la cara pueden aliviar la dificultad respiratoria (**Nivel de evidencia C**).
- En los pacientes desnutridos, los suplementos alimenticios pueden mejorar la fuerza de los músculos respiratorios y el estado de salud global (**Nivel de evidencia B**).
- La fatiga puede aliviarse con la educación sanitaria del autotratamiento, la rehabilitación pulmonar, el apoyo nutricional y las intervenciones psicósomáticas (**Nivel de evidencia B**).

OTROS TRATAMIENTOS

Oxigenoterapia y apoyo respiratorio

Oxigenoterapia.

- Se ha demostrado que la administración de oxígeno a largo plazo (> 15 horas al día) en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica aumenta la supervivencia en los pacientes con una hipoxemia grave en reposo (**Tabla 3.10**).⁹²

Tabla 3.10. Oxigenoterapia y apoyo respiratorio en la EPOC estable

Oxigenoterapia
<ul style="list-style-type: none">• Se ha demostrado que la administración de oxígeno a largo plazo aumenta la supervivencia en los pacientes con una hipoxemia arterial crónica grave en reposo (Nivel de evidencia A).• En los pacientes con una EPOC estable y una desaturación arterial moderada en reposo o con el ejercicio, la prescripción de oxigenoterapia a largo plazo no aumenta el tiempo transcurrido hasta la muerte o la primera hospitalización, ni aporta un beneficio sostenido en cuanto al estado de salud, la función pulmonar o la distancia recorrida en 6 minutos (Nivel de evidencia A).• La oxigenación en reposo al nivel del mar no descarta la aparición de una hipoxemia grave al viajar en avión (Nivel de evidencia C).
Apoyo respiratorio
<ul style="list-style-type: none">• La ventilación de presión positiva no invasiva (NPPV) mejora la supervivencia sin hospitalización en algunos pacientes seleccionados tras una hospitalización reciente, sobre todo en los que tienen una hipercapnia diurna pronunciada persistente ($\text{PaCO}_2 \geq 52$ mmHg) (Nivel de evidencia B).

Apoyo respiratorio

- La ventilación no invasiva (VNI) en forma de NPPV es el método de tratamiento estándar para reducir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes hospitalizados por una exacerbación de la EPOC e insuficiencia respiratoria aguda.⁹³⁻⁹⁵

Paciente estable

- La NPPV mejora la supervivencia sin hospitalización en algunos pacientes seleccionados tras una hospitalización reciente, sobre todo en los que tienen una hipercapnia diurna pronunciada persistente.⁹⁶⁻⁹⁸
- En los pacientes que presentan una EPOC junto con una apnea obstructiva del sueño se obtiene un beneficio claro con el empleo de una presión de vías aéreas positiva continua (CPAP) para mejorar tanto la supervivencia como el riesgo de ingreso hospitalario.⁹⁹

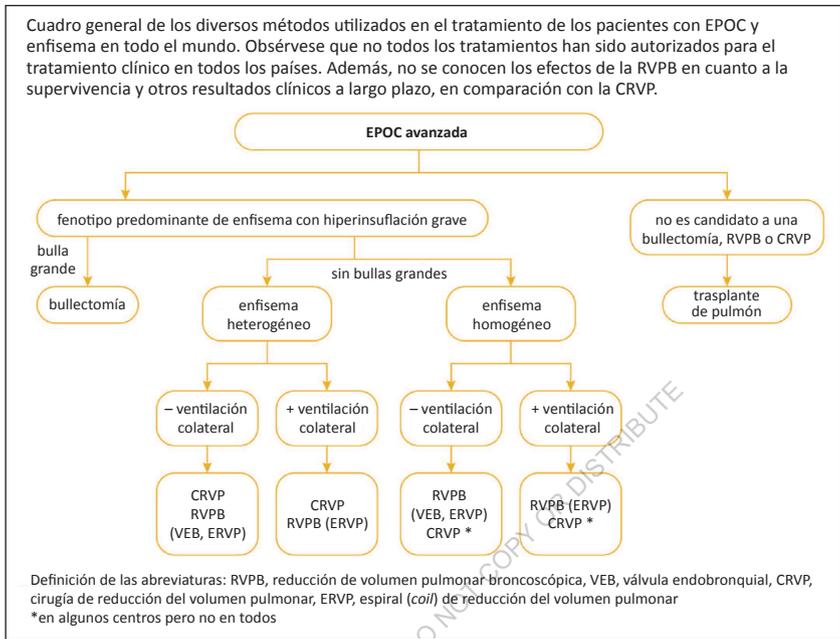
Tratamientos intervencionistas

- La ventaja aportada por la cirugía de reducción del volumen pulmonar (CRVP) respecto al tratamiento médico es más significativa en los pacientes con un enfisema de predominio en lóbulo superior y una baja capacidad de ejercicio después de la rehabilitación, si bien la CRVP es un tratamiento costoso en comparación con los programas de asistencia sanitaria que no incluyen la cirugía.

- Las técnicas de reducción del volumen pulmonar broncoscópicas, no quirúrgicas, pueden mejorar la tolerancia al ejercicio, el estado de salud y la función pulmonar en algunos pacientes seleccionados que presentan un enfisema avanzado refractario al tratamiento médico.
- En pacientes adecuadamente seleccionados, con una EPOC muy grave, se ha demostrado que el trasplante de pulmón mejora la calidad de vida y la capacidad funcional.
- Los puntos clave para el tratamiento intervencionista en la EPOC estable se resumen en la **Tabla 3.11**, y en la **Figura 4.3** se presenta un algoritmo general de diversas intervenciones.

Tabla 3.11. Tratamiento intervencionista en la EPOC estable
Cirugía de reducción del volumen pulmonar
<ul style="list-style-type: none"> • La cirugía de reducción del volumen pulmonar mejora la supervivencia en los pacientes con un enfisema grave de lóbulo superior y con una baja capacidad de ejercicio tras la rehabilitación (Nivel de evidencia A).
Bullectomía
<ul style="list-style-type: none"> • En algunos pacientes seleccionados, la bullectomía se asocia a una disminución de la disnea y una mejora de la función pulmonar y la tolerancia al ejercicio (Nivel de evidencia C).
Trasplante
<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes adecuadamente seleccionados, con una EPOC muy grave, se ha demostrado que el trasplante de pulmón mejora la calidad de vida y la capacidad funcional (Nivel de evidencia C).
Intervenciones broncoscópicas
<ul style="list-style-type: none"> • En algunos pacientes seleccionados con enfisema avanzado, las intervenciones broncoscópicas reducen el volumen pulmonar teleespiratorio y mejoran la tolerancia al ejercicio, el estado de salud y la función pulmonar a los 6-12 meses tras el tratamiento. Válvulas endobronquiales (Nivel de evidencia B); Espirales (<i>coils</i>) pulmonares (Nivel de evidencia B).

Figura 4.3. Tratamientos intervencionistas broncoscópicos y quirúrgicos para la EPOC



MANEJO DE LA EPOC ESTABLE

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- La estrategia de tratamiento específica para la EPOC estable debe basarse predominantemente en la evaluación individualizada de los síntomas y el riesgo futuro de exacerbaciones.
- A todos los individuos fumadores se les debe recomendar vivamente que dejen de fumar.
- Los objetivos terapéuticos principales son la reducción de los síntomas y del riesgo futuro de exacerbaciones.
- Las estrategias de tratamiento no se limitan a los tratamientos farmacológicos y deben complementarse con las intervenciones no farmacológicas adecuadas.

Una vez diagnosticada la EPOC, el manejo efectivo deberá basarse en una evaluación individualizada para reducir tanto los síntomas actuales como el riesgo futuro de exacerbaciones (**Tabla 4.1**).

Tabla 4.1. Objetivos del tratamiento de la EPOC estable

<ul style="list-style-type: none">• Aliviar los síntomas• Mejorar la tolerancia al ejercicio• Mejorar el estado de salud	
y	
<ul style="list-style-type: none">• Prevenir la progresión de la enfermedad• Prevenir y tratar las exacerbaciones• Reducir la mortalidad	

IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A LOS FACTORES DE RIESGO

La identificación y reducción de la exposición a los factores de riesgo (Tabla 4.2 y 4.3) es importante en el tratamiento y la prevención de la EPOC. El consumo de cigarrillos es el factor de riesgo para la EPOC que se encuentra con más frecuencia y es fácilmente identificable; y debe alentarse de manera continua a los fumadores que dejen de fumar. Debe abordarse también la reducción de la exposición personal total a polvos, humos y gases en el ámbito laboral, así como a contaminantes atmosféricos de espacios interiores y del exterior.

Tabla 4.2. Tratamiento del tabaquismo y la dependencia: Una guía de práctica clínica - observaciones y recomendaciones principales

<ul style="list-style-type: none">• La dependencia del tabaco es un trastorno crónico que justifica un tratamiento repetido hasta que se alcanza una abstinencia a largo plazo o permanente• Existen tratamientos eficaces para la dependencia del tabaco que se deben ofrecer a todos los fumadores.• Los clínicos y los sistemas de prestación de la asistencia sanitaria deben aplicar de manera uniforme una identificación, documentación y tratamiento de todos los fumadores en cada visita.• Un consejo breve para dejar de fumar es eficaz y debe ofrecerse a todos los fumadores en cada contacto con un profesional de la salud.• Existe una intensa relación dosis-respuesta entre la intensidad del consejo sobre la dependencia del tabaco y su efectividad.• Hay tres tipos de consejo que han resultado especialmente eficaces: consejos prácticos, apoyo social de la familia y amigos como parte del tratamiento, y apoyo social organizado fuera del tratamiento.• La farmacoterapia de primera línea para la dependencia del tabaco (vareniclina, bupropión de liberación sostenida, chicle de nicotina, inhalador de nicotina, spray nasal de nicotina y parche de nicotina) son eficaces y debe prescribirse como mínimo una de estas medicaciones si no hay contraindicaciones para ello.• Los programas de incentivos económicos para dejar de fumar pueden facilitar el abandono del tabaco.• Los tratamientos para la dependencia del tabaco son intervenciones con una relación coste-efectividad favorable.

Tabla 4.3. Identificar y reducir la exposición a los factores de riesgo

- Las intervenciones para dejar de fumar deben aplicarse de forma activa en todos los pacientes con pacientes con EPOC (**Nivel de evidencia A**).
- Debe recomendarse una ventilación eficiente, el empleo de hornos de cocina no contaminantes y otras intervenciones similares (**Nivel de evidencia B**).
- Los clínicos deben aconsejar a los pacientes que eviten una exposición continuada a posibles sustancias irritantes, si ello es posible (**Nivel de evidencia D**).

TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los tratamientos farmacológicos pueden reducir los síntomas y el riesgo y la gravedad de las exacerbaciones, así como mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio.

La mayor parte de los fármacos se administran por inhalación, por lo que la técnica de uso del inhalador es una cuestión de gran relevancia. En la **Tabla 4.4** se presentan los puntos clave respecto a la inhalación de fármacos. En la **Tabla 4.5** se presentan los puntos clave respecto al uso de los broncodilatadores. En la **Tabla 4.6** se presentan los puntos clave respecto al uso de los antiinflamatorios. En la **Tabla 4.7** se presentan los puntos clave respecto al uso de otros tratamientos farmacológicos.

Tabla 4.4. Puntos clave respecto a la inhalación de fármacos

- La elección del dispositivo inhalador debe individualizarse y dependerá del acceso, el coste, el prescriptor y, lo más importante, la capacidad y preferencia del paciente.
- Es esencial proporcionar las instrucciones adecuadas y mostrar al paciente la técnica de inhalación correcta cuando se prescribe un dispositivo, con objeto de garantizar que la técnica de uso del inhalador sea correcta, y deberá volver a verificarse en cada visita que los pacientes continúan utilizando el inhalador adecuadamente.
- La técnica de uso del inhalador (y la adherencia al tratamiento) deben evaluarse antes de llegar a la conclusión de que el tratamiento actual debe ser modificado.

Tabla 4.5 Puntos clave respecto al uso de los broncodilatadores

- Se prefieren los LABA y los LAMA a los fármacos de acción corta, excepto en los pacientes que presentan tan solo disnea ocasional (**Nivel de evidencia A**).
- El tratamiento puede iniciarse con un solo broncodilatador de acción prolongada o con el empleo de una terapia broncodilatadora de acción prolongada doble. En los pacientes con disnea persistente cuando son tratados con un solo broncodilatador debe aumentarse el tratamiento a dos fármacos (**Nivel de evidencia A**).
- Se recomienda el empleo de broncodilatadores inhalados con preferencia a los broncodilatadores orales (**Nivel de evidencia A**).
- No se recomienda el uso de teofilina a menos que no se disponga o no se tenga acceso a un tratamiento broncodilatador a largo plazo (**Nivel de evidencia B**).

Tabla 4.6. Puntos clave respecto al uso de los antiinflamatorios

- No se recomienda una monoterapia con ICS a largo plazo (**Nivel de evidencia A**).
- Puede contemplarse el uso de un tratamiento a largo plazo con ICS en asociaciones con LABA en los pacientes con antecedentes de exacerbaciones a pesar de recibir un tratamiento apropiado con broncodilatadores de acción prolongada (**Nivel de evidencia A**).
- No se recomienda un tratamiento a largo plazo con corticosteroides orales (**Nivel de evidencia A**).
- En los pacientes que presentan exacerbaciones a pesar del tratamiento con LABA/ICS o con LABA/LAMA/ICS, bronquitis crónica y una obstrucción del flujo aéreo grave o muy grave, puede considerarse la adición de un inhibidor de PDE4 (**Nivel de evidencia B**).
- En los exfumadores que presentan exacerbaciones a pesar de recibir un tratamiento apropiado, puede considerarse el uso de macrólidos (**Nivel de evidencia B**).
- No se recomienda el tratamiento con estatinas para la prevención de las exacerbaciones (**Nivel de evidencia A**).
- Se recomienda el empleo de mucolíticos antioxidantes tan solo en ciertos pacientes seleccionados (**Nivel de evidencia A**).

Tabla 4.7. Puntos clave respecto al uso de otros tratamientos farmacológicos

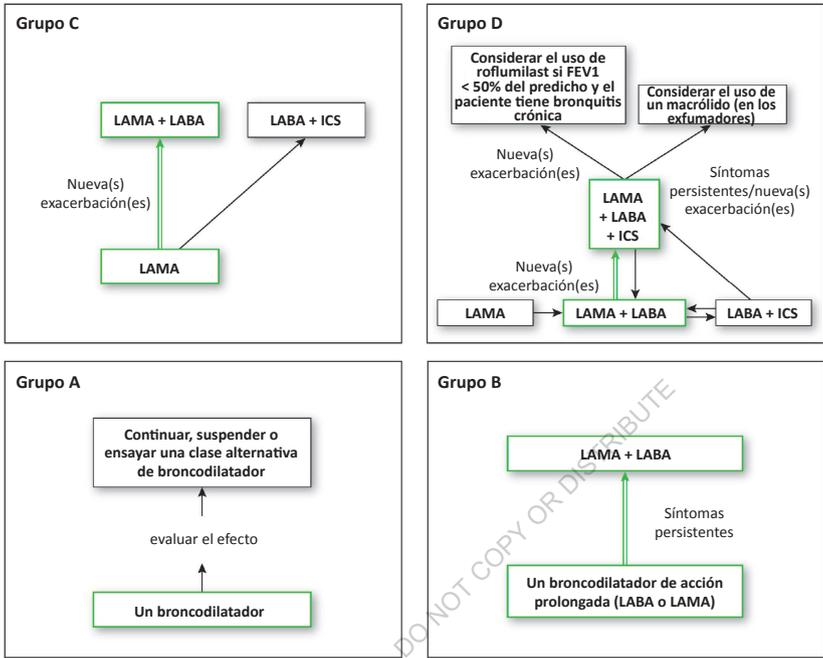
- Los pacientes con un déficit hereditario grave de alfa-1 antitripsina y un enfisema establecido pueden ser candidatos a un tratamiento de potenciación de alfa-1 antitripsina (**Nivel de evidencia B**).
- No puede recomendarse el uso de antitusígenos (**Nivel de evidencia C**).
- Los fármacos autorizados para la hipertensión pulmonar primaria no se recomiendan en los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a una EPOC (**Nivel de evidencia B**).
- Puede considerarse el empleo de fármacos opioides orales y parenterales de acción prolongada para el tratamiento de la disnea en los pacientes con EPOC que tienen una enfermedad grave (**Nivel de evidencia B**).
- Debe revisarse la adecuada comprensión de la pauta de tratamiento.

Algoritmos de tratamiento farmacológico

En la **Figura 4.1** se presenta un modelo propuesto para el inicio y la posterior escalada y/o desescalada del tratamiento farmacológico de la EPOC en función de una evaluación individualizada de los síntomas y del riesgo de exacerbación.

En las versiones previas del informe GOLD, tan solo se hacían recomendaciones respecto al tratamiento inicial. Sin embargo, muchos pacientes con EPOC están recibiendo ya tratamiento y regresan con síntomas persistentes tras el tratamiento inicial o, con menos frecuencia, con una resolución de algunos síntomas que más tarde pueden requerir menor tratamiento. En consecuencia, ahora sugerimos estrategias de escalada (y desescalada) del tratamiento. Estas recomendaciones se basan en los datos disponibles de eficacia y de seguridad. Somos plenamente conscientes de que la escalada del tratamiento no se ha

Figura 4.1. Algoritmos de tratamiento farmacológico según el grado GOLD [los recuadros resaltados y las flechas indican las vías de tratamiento preferidas]



Tratamiento preferido = →

En pacientes en los que hay una discrepancia importante entre el nivel percibido de los síntomas y la gravedad de la limitación del flujo aéreo, está justificada una evaluación adicional.

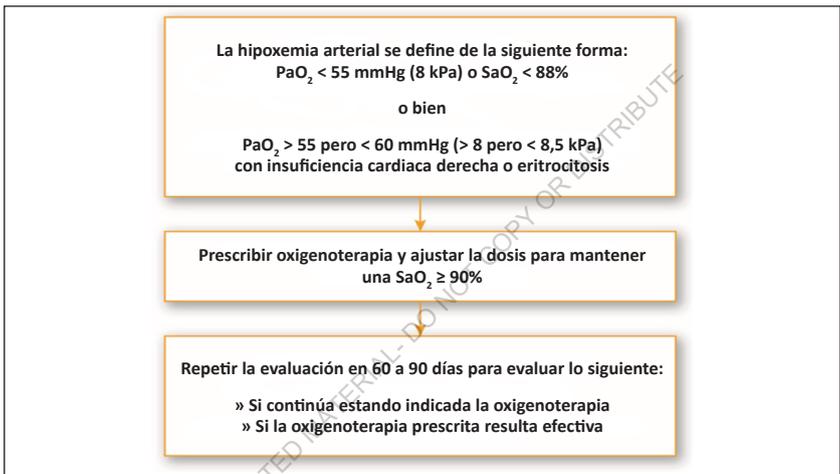
evaluado de manera sistemática; los ensayos de la desescalada son también limitados e incluyen tan solo la de los ICS.

Estas recomendaciones serán reevaluadas a medida que se disponga de nuevos datos.

En la **Tabla 4.8** se recogen algunas medidas no farmacológicas relevantes para los pacientes de los grupos A a D. Se presenta un algoritmo apropiado para la prescripción de oxígeno a los pacientes con EPOC en la **Figura 4.2**.

Tabla 4.8. Manejo no farmacológico de la EPOC			
Grupo de pacientes	Esencial	Recomendado	Según lo indicado en las guías locales
A	Dejar de fumar (puede incluir un tratamiento farmacológico)	Actividad física	Vacunación antigripal Vacunación antineumocócica
B-D	Dejar de fumar (puede incluir un tratamiento farmacológico) Rehabilitación pulmonar	Actividad física	Vacunación antigripal Vacunación antineumocócica

Figura 4.2. Prescripción de oxigenoterapia a pacientes con EPOC



En la **Tabla 4.9** se presentan los puntos clave respecto al uso de los tratamientos no farmacológicos.

Tabla 4.9 Puntos clave respecto al uso de los tratamientos no farmacológicos
<p>Educación sanitaria, autotratamiento y rehabilitación pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> La educación sanitaria es necesaria para cambiar el conocimiento que tiene el paciente, pero no hay evidencias que indiquen que si se usa sola modifique el comportamiento del paciente. La educación sanitaria para el autotratamiento, con el apoyo de un coordinador asistencial, con o sin el empleo de un plan de acción escrito, se recomienda para la prevención de las complicaciones de exacerbaciones como los ingresos hospitalarios (Nivel de evidencia B). La rehabilitación está indicada en todos los pacientes que presentan síntomas relevantes y/o tienen un riesgo alto de exacerbación (Nivel de evidencia A). La actividad física es un predictor potente de la mortalidad (Nivel de evidencia A). Debe alentarse a los pacientes a que aumenten su nivel de actividad física, aunque todavía no sabemos cuál es la mejor forma de asegurar una mayor probabilidad de éxito.

Vacunación
<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda la vacunación antigripal en todos los pacientes con EPOC (Nivel de evidencia A). • Vacunación antineumocócica: se recomiendan la PCV13 y la PPSV23 en todos los pacientes de edad > 65 años, y en los de menor edad que presentan comorbilidades importantes, incluidas las enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas (Nivel de evidencia B).
Nutrición
<ul style="list-style-type: none"> • Debe contemplarse el posible empleo de suplementos alimenticios en los pacientes con EPOC desnutridos (Nivel de evidencia B).
Cuidados paliativos y terminales
<ul style="list-style-type: none"> • Todos los clínicos que tratan a pacientes con EPOC deben ser conscientes de la efectividad de los enfoques paliativos del control de los síntomas y deben usarlos en su práctica clínica (Nivel de evidencia D). • Los cuidados terminales deben incluir el comentario con los pacientes y sus familias sobre sus puntos de vista respecto a la reanimación, las voluntades anticipadas y las preferencias respecto al lugar de muerte (Nivel de evidencia D).
Tratamiento de la hipoxemia
<ul style="list-style-type: none"> • En los pacientes con una hipoxemia grave en reposo, está indicada la oxigenoterapia a largo plazo (Nivel de evidencia A). • En los pacientes con una EPOC estable y una desaturación moderada en reposo o inducida por el ejercicio, la oxigenoterapia a largo plazo no debe prescribirse de forma sistemática. Sin embargo, se pueden tener en cuenta los factores específicos de cada paciente al evaluar la necesidad de oxigenoterapia (Nivel de evidencia A). • La oxigenación en reposo al nivel del mar no descarta la aparición de una hipoxemia grave al viajar en avión (Nivel de evidencia C).
Tratamiento de la hipercapnia
<ul style="list-style-type: none"> • En los pacientes con una hipercapnia crónica grave y antecedentes de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda, puede contemplarse el uso de la ventilación no invasiva a largo plazo (Nivel de evidencia B).
Intervención broncoscópica y cirugía
<ul style="list-style-type: none"> • Debe contemplarse la posibilidad de utilizar la cirugía de reducción del volumen pulmonar en algunos pacientes seleccionados con enfisema de lóbulo superior (Nivel de evidencia A). • Puede contemplarse el uso de intervenciones broncoscópicas de reducción del volumen pulmonar en algunos pacientes seleccionados con enfisema avanzado (Nivel de evidencia B). • En algunos pacientes seleccionados que presentan una bulla grande, puede contemplarse el uso de una bullectomía quirúrgica (Nivel de evidencia C). • En pacientes con una EPOC muy grave (enfermedad progresiva, puntuación BODE de 7 a 10, y no candidatos a una reducción del volumen pulmonar), cabe considerar la derivación al trasplante si se da al menos una de las siguientes características: (1) antecedentes de hospitalización por exacerbación asociada a hipercapnia aguda ($P_{CO_2} > 50$ mm Hg); (2) hipertensión pulmonar y/o cor pulmonale, a pesar de la oxigenoterapia; o (3) $FEV_1 < 20\%$ y o bien $DLCO < 20\%$ o bien una distribución homogénea del enfisema (Nivel de evidencia C).

MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO

Es esencial un seguimiento sistemático de los pacientes con EPOC. La función pulmonar puede empeorar a lo largo del tiempo, incluso con el empleo de la mejor asistencia disponible. Debe realizarse una vigilancia de los síntomas, las exacerbaciones y las medidas objetivas de la limitación del flujo aéreo, con objeto de determinar cuándo debe modificarse el tratamiento y para identificar toda posible complicación y/o comorbilidad que pueda aparecer. Según lo indicado por la literatura médica actual, el autotratamiento completo o la monitorización sistemática no han mostrado un beneficio a largo plazo por lo que respecta al estado de salud en comparación con la asistencia habitual sola para los pacientes con EPOC en la práctica clínica general.¹⁰⁰

MANEJO DE LAS EXACERBACIONES

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- Una exacerbación de la EPOC se define como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que lleva al empleo de un tratamiento adicional.
- Las exacerbaciones de la EPOC pueden ser desencadenadas por varios factores. Las causas más frecuentes parecen ser las infecciones de la vía respiratoria.
- El objetivo del tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC es reducir al mínimo la repercusión negativa de la exacerbación actual y prevenir episodios posteriores.
- Los agonistas beta₂ de acción corta inhalados, con o sin anticolinérgicos de acción corta, se recomiendan como broncodilatadores iniciales para el tratamiento de la exacerbación aguda.
- Debe iniciarse un tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada lo más pronto posible, antes del alta del hospital.
- Los corticosteroides sistémicos pueden mejorar la función pulmonar (FEV₁), la oxigenación, y acortar el tiempo de recuperación y la duración de la hospitalización. La duración del tratamiento no debe ser superior a 5-7 días.
- Los antibióticos, cuando están indicados, pueden reducir el tiempo de recuperación, reducir el riesgo de recaída temprana, el fracaso terapéutico y la duración de la hospitalización. *La duración del tratamiento debe ser de 5-7 días.*
- No se recomienda el uso de metilxantinas debido a sus mayores efectos secundarios.

- La ventilación mecánica no invasiva debe ser el primer modo de ventilación utilizado en los pacientes con EPOC que presentan insuficiencia respiratoria aguda y no tienen ninguna contraindicación absoluta, ya que mejora el intercambio gaseoso, reduce el trabajo respiratorio y la necesidad de intubación, reduce la duración de la hospitalización y mejora la supervivencia.
- Después de una exacerbación, deben iniciarse las medidas apropiadas para la prevención de las exacerbaciones (véanse los capítulos 3 y 4 del informe completo GOLD 2017).

Las exacerbaciones de la EPOC se definen como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que lleva al empleo de un tratamiento adicional.^{101,102}

Se clasifican de la siguiente forma:

- Leves (tratadas con tan solo broncodilatadores de acción corta, SABD)
- Moderadas (tratadas con SABD más antibióticos y/o corticosteroides orales) o
- Graves (el paciente requiere hospitalización o tiene que acudir al servicio de urgencias). Las exacerbaciones graves pueden asociarse también a una insuficiencia aguda.

Las exacerbaciones de la EPOC son episodios importantes en el manejo de la EPOC ya que influyen negativamente en el estado de salud, las tasas de hospitalización y de reingreso y la progresión de la enfermedad.^{101,102} Las exacerbaciones de la EPOC son episodios complejos que suelen asociarse a un aumento de la inflamación de las vías aéreas, un aumento de la producción de moco y un notable atrapamiento de aire. Estos cambios contribuyen a aumentar la disnea que es el síntoma clave en una exacerbación. Otros síntomas son el aumento de la purulencia y el volumen del esputo, junto con un incremento de la tos y las sibilancias.¹⁰³ Dado que las comorbilidades son frecuentes en los pacientes con EPOC, las exacerbaciones deben diferenciarse clínicamente de otros episodios, como un síndrome coronario agudo, un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, una embolia pulmonar o una neumonía.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Contexto de tratamiento

Los objetivos del tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC son reducir al mínimo la repercusión negativa de la exacerbación actual y prevenir la aparición de nuevos episodios posteriores.¹⁰⁴ Según cuál sea la gravedad

de una exacerbación y/o la gravedad de la enfermedad subyacente, la exacerbación puede tratarse en régimen ambulatorio o en un contexto de ingreso hospitalario. Más del 80% de las exacerbaciones se tratan ambulatoriamente con el empleo de medicaciones como broncodilatadores, corticosteroides y antibióticos.^{15,23,24}

La forma de presentación clínica de la exacerbación de la EPOC es heterogénea, por lo que recomendamos que, en los **pacientes hospitalizados**, la evaluación de la gravedad de la exacerbación se base en los signos clínicos del paciente, y recomendamos la siguiente clasificación.¹⁰⁵

Ausencia de insuficiencia respiratoria: Frecuencia respiratoria: 20-30 respiraciones por minuto; no hay uso de los músculos respiratorios accesorios; no hay cambios en el estado mental; la hipoxemia mejora con la oxigenoterapia administrada mediante máscara Venturi con un 28-35% de oxígeno inspirado (FiO_2); no hay aumento de la $PaCO_2$.

Insuficiencia respiratoria aguda — sin peligro para la vida: Frecuencia respiratoria: > 30 respiraciones por minuto; uso de los músculos respiratorios accesorios; no hay cambios del estado mental; la hipoxemia mejora con la oxigenoterapia administrada mediante máscara Venturi con una FiO_2 del 25-30%; hipercapnia, es decir, aumento de la $PaCO_2$ en comparación con el valor basal o elevación a 50-60 mmHg.

Insuficiencia respiratoria aguda — con peligro para la vida: Frecuencia respiratoria: > 30 respiraciones por minuto; uso de los músculos respiratorios accesorios; cambios agudos del estado mental; la hipoxemia no mejora con la oxigenoterapia administrada mediante máscara Venturi con una FiO_2 > 40%; hipercapnia, es decir, aumento de la $PaCO_2$ en comparación con el valor basal o elevación a > 60 mmHg o presencia de acidosis ($pH \leq 7,25$).

Tabla 5.1. Posibles indicaciones para evaluar la hospitalización*

- Síntomas graves como el empeoramiento súbito de la disnea en reposo, frecuencia respiratoria elevada, disminución de la saturación de oxígeno, confusión, somnolencia.
- Insuficiencia respiratoria aguda.
- Aparición de nuevos signos físicos (por ejemplo, cianosis, edema periférico).
- Falta de respuesta de una exacerbación al tratamiento médico inicial.
- Presencia de comorbilidades graves (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, arritmias de nueva aparición, etc.).
- Apoyo domiciliario insuficiente.

*Es necesario considerar cuáles son los recursos locales.

Tabla 5.2. Manejo de las exacerbaciones graves pero sin peligro para la vida*

- Evaluar la gravedad de los síntomas, gasometría, radiografía de tórax.
- Administrar oxigenoterapia, realizar determinaciones secuenciales de la gasometría arterial, gasometría de sangre venosa y pulsioximetría.
- Broncodilatadores:
 - » Aumentar las dosis y/o la frecuencia de administración de los broncodilatadores de acción corta.
 - » Combinar anticolinérgicos y agonistas beta₂ de acción corta.
 - » Contemplar el posible uso de broncodilatadores de acción prolongada cuando el paciente se estabiliza.
 - » Utilizar cámaras de inhalación o nebulizadores impulsados por aire cuando sea apropiado.
- Contemplar el posible uso de corticosteroides orales.
- Contemplar el posible uso de antibióticos (por vía oral) cuando haya signos de infección bacteriana.
- Contemplar el posible uso de ventilación mecánica no invasiva (VNI).
- En todo momento:
 - » Supervisar el balance de líquidos.
 - » Contemplar el posible uso de heparina subcutánea o heparina de bajo peso molecular para la profilaxis tromboembólica.
 - » Identificar y tratar los trastornos asociados (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, arritmias, embolia pulmonar etc.).

*Es necesario considerar cuáles son los recursos locales.

Las indicaciones para evaluar la necesidad de hospitalización durante una exacerbación de la EPOC se presentan en la **Tabla 5.1**. Cuando los pacientes con una exacerbación de la EPOC acuden al servicio de urgencias, se les debe administrar oxigenoterapia y debe realizarse una evaluación para determinar si la exacerbación pone en peligro la vida y si el aumento del trabajo respiratorio o el deterioro del intercambio de gases obligan a considerar el posible uso de una ventilación no invasiva. El manejo de las exacerbaciones graves pero sin peligro para la vida se describe en la **Tabla 5.2**.

En la **Tabla 5.3** se presentan los puntos clave respecto al manejo de las exacerbaciones.

Tabla 5.3. Puntos clave respecto al manejo de las exacerbaciones

- Los agonistas beta₂ de acción corta inhalados, con o sin anticolinérgicos de acción corta, se recomiendan como broncodilatadores iniciales para el tratamiento de la exacerbación aguda (**Nivel de evidencia C**).
- Los corticosteroides sistémicos pueden mejorar la función pulmonar (FEV₁), la oxigenación, y acortar el tiempo de recuperación y la duración de la hospitalización. La duración del tratamiento no debe ser superior a 5-7 días (**Nivel de evidencia A**).
- Los antibióticos, cuando están indicados, pueden reducir el tiempo de recuperación, reducir el riesgo de recaída temprana, el fracaso terapéutico y la duración de la hospitalización. La duración del tratamiento debe ser de 5-7 días (**Nivel de evidencia B**).
- No se recomienda el uso de metilxantinas debido a sus mayores efectos secundarios (**Nivel de evidencia B**).
- La ventilación mecánica no invasiva debe ser el primer modo de ventilación utilizado en los pacientes con EPOC que presentan insuficiencia respiratoria aguda (**Nivel de evidencia A**).
- La ventilación mecánica no invasiva debe ser el primer modo de ventilación utilizado en los pacientes con EPOC que presentan insuficiencia respiratoria aguda y no tienen ninguna contraindicación absoluta, ya que mejora el intercambio gaseoso, reduce el trabajo respiratorio y la necesidad de intubación, reduce la duración de la hospitalización y mejora la supervivencia (**Nivel de evidencia A**).

Tratamiento farmacológico

Las tres clases de medicación más comúnmente utilizadas en las exacerbaciones de la EPOC son los broncodilatadores, los corticosteroides y los antibióticos.

Apoyo respiratorio

Oxigenoterapia

- Es un componente clave del tratamiento hospitalario de la exacerbación. La administración de oxígeno debe individualizarse con objeto de mejorar la hipoxemia del paciente, con un objetivo de saturación del 88-92%.¹⁰⁶
- Una vez iniciada la oxigenoterapia, debe verificarse con frecuencia la gasometría con objeto de asegurar que hay una oxigenación satisfactoria sin retención de dióxido de carbono y/o empeoramiento de la acidosis.

Apoyo respiratorio

- Algunos pacientes necesitan un ingreso inmediato en la unidad de cuidados respiratorios o de cuidados intensivos (UCI) (**Tabla 5.4**).
- El apoyo respiratorio en una exacerbación puede aplicarse mediante una ventilación no invasiva (mascarilla facial o nasal) o invasiva (tubo traqueal o traqueostomía).
- No se recomienda el empleo de estimulantes respiratorios para la insuficiencia respiratoria aguda.¹⁰⁷

Tabla 5.4. Indicaciones para el ingreso en la unidad de cuidados respiratorios o cuidados intensivos médicos*

- Disnea grave con una respuesta insuficiente al tratamiento de urgencia inicial.
- Cambios en el estado mental (confusión, letargia, coma).
- Persistencia o empeoramiento de la hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 5,3 \text{ kPa}$ o 40 mmHg) y/o acidosis respiratoria grave o que empeora ($\text{pH} < 7,25$) a pesar de la oxigenoterapia y la ventilación no invasiva.
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva.
- Inestabilidad hemodinámica — necesidad de vasopresores.

*Es necesario considerar cuáles son los recursos locales.

Ventilación mecánica no invasiva

- Se prefiere el uso de la ventilación mecánica no invasiva (VNI) al de la ventilación invasiva (intubación y ventilación con presión positiva) como modo de ventilación inicial para tratar la insuficiencia respiratoria aguda en los pacientes hospitalizados por exacerbaciones agudas de la EPOC.
- Las indicaciones para la VNI¹⁰⁸ se resumen en la **Tabla 5.5**.

Tabla 5.5. Indicaciones de la ventilación mecánica no invasiva (VNI)

Al menos una de las siguientes características:

- Acidosis respiratoria ($\text{PaCO}_2 \geq 6,0 \text{ kPa}$ o 45 mmHg y pH arterial $\leq 7,35$).
- Disnea grave con signos clínicos que sugieran una fatiga de los músculos respiratorios, un aumento del trabajo respiratorio o ambas cosas, como el uso de los músculos respiratorios accesorios, el movimiento paradójico del abdomen o la retracción de los espacios intercostales.
- Hipoxemia persistente a pesar de la oxigenoterapia.

Tabla 5.6. Indicaciones de la ventilación mecánica invasiva

- Incapacidad de tolerar la VNI o fracaso terapéutico de la VNI.
- Situación posterior a un paro respiratorio o cardíaco.
- Reducción del nivel de conciencia, agitación psicomotriz insuficientemente controlada con la sedación.
- Aspiración masiva o vómitos persistentes.
- Incapacidad persistente de eliminar las secreciones respiratorias.
- Inestabilidad hemodinámica grave sin respuesta al tratamiento con líquidos y fármacos vasoactivos.
- Arritmias ventriculares o supraventriculares graves.
- Hipoxemia con peligro para la vida en pacientes que no toleran la VNI.

Ventilación mecánica invasiva. Las indicaciones para iniciar una ventilación mecánica invasiva durante una exacerbación se muestran en la **Tabla 5.6**, e incluyen el fallo de un ensayo inicial de VNI.¹⁰⁹ Prevención de las exacerbaciones

ALTA HOSPITALARIA Y SEGUIMIENTO

Debe realizarse un seguimiento temprano (en el plazo de un mes) después del alta siempre que sea posible y esto se ha asociado a una menor frecuencia de reingresos debidos a exacerbaciones.¹¹⁰ Se presenta un resumen de los criterios de alta y las recomendaciones para el seguimiento en la **Tabla 5.7**.

Tabla 5.7. Criterios de alta y recomendaciones para el seguimiento	
<ul style="list-style-type: none"> ● Examen completo de todos los datos clínicos y de laboratorio. ● Verificar el tratamiento de mantenimiento y su comprensión. ● Volver a evaluar la técnica de uso del inhalador. ● Asegurar la comprensión de la retirada de las medicaciones agudas (corticoides y/o antibióticos). ● Evaluar la necesidad de continuar con alguna oxigenoterapia. ● Proporcionar un plan de tratamiento de las comorbilidades y de seguimiento. ● Asegurar la organización del seguimiento: seguimiento temprano en < 4 semanas, y seguimiento tardío en < 12 semanas según esté indicado. ● Se han identificado todas las anomalías clínicas y en las exploraciones complementarias. 	↓
Seguimiento en 1–4 semanas	↓
<ul style="list-style-type: none"> ● Evaluar la capacidad de afrontar su entorno habitual. ● Examinar y comprender la pauta de tratamiento. ● Reevaluar las técnicas de uso de los inhaladores. ● Reevaluar la necesidad de oxigenoterapia a largo plazo. ● Documentar la capacidad de realizar actividad física y las actividades de la vida diaria. ● Documentar los síntomas: CAT o mMRC. ● Determinar el estado de las comorbilidades. 	↓
Seguimiento en 12–16 semanas	↓
<ul style="list-style-type: none"> ● Evaluar la capacidad de afrontar su entorno habitual. ● Revisar la comprensión de la pauta de tratamiento. ● Reevaluar las técnicas de uso de los inhaladores. ● Reevaluar la necesidad de oxigenoterapia a largo plazo. ● Documentar la capacidad de realizar actividad física y las actividades de la vida diaria. ● Medir la espirometría: FEV₁. ● Documentar los síntomas: CAT o mMRC. ● Determinar el estado de las comorbilidades. 	

Después de una exacerbación aguda deben iniciarse las medidas apropiadas de prevención de nuevas exacerbaciones (**Tabla 5.8**).

Tabla 5.8. Intervenciones que reducen la frecuencia de las exacerbaciones de la EPOC

Clase de intervención	Intervención
Broncodilatadores	LABA LAMA LABA + LAMA
Regímenes que contienen corticoides	LABA + ICS LABA + LAMA + ICS
Antiinflamatorios (no esteroideos)	Roflumilast
Antiinfecciosos	Vacunas Macrólidos a largo plazo
Mucorreguladores	N-acetilcisteína Carbocisteína
Diversos	Dejar de fumar Rehabilitación Reducción del volumen pulmonar

EPOC Y COMORBILIDADES

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- *La EPOC coexiste a menudo con otras enfermedades (comorbilidades) que pueden tener una repercusión importante en el curso de la enfermedad.*
- *En general, la presencia de comorbilidades no debe modificar el tratamiento de la EPOC y las comorbilidades deben tratarse según los criterios estándares, con independencia de la presencia de una EPOC.*
- *El cáncer de pulmón se observa con frecuencia en los pacientes con EPOC y es la principal causa de muerte.*
- *Las enfermedades cardiovasculares son comorbilidades frecuentes e importantes en la EPOC.*
- *Osteoporosis, depresión/ansiedad y apnea obstructiva del sueño son comorbilidades importantes en la EPOC, que a menudo están infradiagnosticadas y se asocian a un mal estado de salud y un mal pronóstico.*
- *El reflujo gastroesofágico (ERGE) se asocia a un aumento del riesgo de exacerbaciones y un peor estado de salud.*
- *Cuando la EPOC forma parte de un plan de asistencia para multimorbilidad, debe prestarse atención a asegurar la sencillez del tratamiento y a minimizar la polifarmacia.*

BIBLIOGRAFÍA

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
- Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 111-22.
- Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370(9589): 758-64.
- Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(2 Pt 1): 301-10.
- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693-718.
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691): 733-43.
- Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(5): 557-65.
- Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478): 2225-36.
- Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378(9795): 991-6.
- de Marco R, Accordini S, Marçon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(7): 891-7.
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589): 741-50.
- Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327(7416): 653-4.
- WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; 75(5): 397-415.
- Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; 6(1): 59-63.
- Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(1): 43-50.
- Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960; 2: 1662.
- Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; 21(3): 295-301.
- 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(5): 1434-40.
- Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(11): 880-7.
- Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(6): 443-50.
- Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 163.
- Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1819-27.
- van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.
- The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283(24): 3244-54.
- The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel s, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 28: 3244-54.
- U.S. Public Health Service. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *American journal of preventive medicine* 2008; 35(2): 158-76.
- Glynn T, Manley M. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. In: U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health, National Cancer Institute., editor.; 1990.
- Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5(5): CD000165.
- Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; 259(19): 2883-9.
- Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125(6): 2011-20.
- 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.

33. Wongsurakiat P, Lertakyamane J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(6): 497-508.
34. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331(12): 778-84.
35. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-8): 1-52.
36. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged >=65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63(37): 822-5.
37. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61(3): 189-95.
38. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320(7245): 1297-303.
39. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272(19): 1497-505.
40. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340(25): 1948-53.
41. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9167): 1819-23.
42. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1543-54.
43. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10(10): CD010177.
44. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 26.
45. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD010139.
46. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2014; 9: 697-714.
47. Kemsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26(2): 256-64.
48. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(4): 479-501.
49. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD006101.
50. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1093-103.
51. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(7): 524-33.
52. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(2): 97-105.
53. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr, Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; 64(6-7): 457-64.
54. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
55. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003902.
56. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119(6): 1661-70.
57. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; 33(2): 152-60.
58. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest* 2016; 150(1): 123-30.
59. Zhou Y, Wang X, Zeng X, 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(5): 603-10.
60. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; 48(3): 227-32.
61. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(4): 257-67.
62. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol/ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary

- disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; 65(5): 354-62.
63. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; 6(1): 17-25.
 64. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(9): 1068-79.
 65. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9(9): CD006829.
 66. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kersterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8(8): CD006826.
 67. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7(7): CD002991.
 68. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD—a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; 12: 107.
 69. van der Valk P, Monnikhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(10): 1358-63.
 70. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60(6): 480-7.
 71. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; 148(2): 389-96.
 72. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371(14): 1285-94.
 73. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2207-17.
 74. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(8): 741-50.
 75. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63(7): 592-8.
 76. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; 106(3): 382-9.
 77. Hanania NA, Crater DG, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; 106(1): 91-101.
 78. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70(6): 519-27.
 79. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016; 13(1): 1-10.
 80. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus longacting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73.
 81. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, 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(8): 545-55.
 82. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; 103(7): 975-94.
 83. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691): 685-94.
 84. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11(11): CD002309.
 85. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD009764.
 86. Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS one* 2015; 10(3): e0121257.
 87. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 451-61.
 88. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD001287.
 89. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23(5): 323-8.
 90. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by COPD Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; Epub 13 July 2016.
 91. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2(2): CD003793.
 92. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001744.
 93. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it's

- alright!". *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 121-3.
94. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 152-9.
 95. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2014; 174(12): 1982-93.
 96. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; 2(9): 698-705.
 97. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014; 108(5): 722-8.
 98. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of clinical sleep medicine* : JCSM : official publication of the *American Academy of Sleep Medicine* 2015; 11(6): 663-70.
 99. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 325-31.
 100. Bischoff EW, Akkermans R, Bourbeau J, van Weel C, Vercoulen JH, Schermer TR. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 345: e7642.
 101. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96.
 102. 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(5 Pt 1): 1418-22.
 103. 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(2): 196-204.
 104. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4(1): 101-24.
 105. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29(6): 1224-38.
 106. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462.
 107. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101>.
 108. Consensus development conference committee. 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(2): 521-34.
 109. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; 28(12): 1701-7.
 110. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest* 2015; 148(2): 375-81.

