
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



**ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO,
TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

(INFORME 2022)

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO,
TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA
(INFORME 2022)



CONSEJO DE DIRECCIÓN DE GOLD (2021)

Alvar Agusti, MD, *Presidente*
Respiratory Institute
Hospital Clinic, IDIBAPS
Univ. Barcelona and Ciberes
Barcelona, España

Richard Beasley, MD
Medical Research Institute of NZ
Wellington, Nueva Zelanda

Bartolome R. Celli, MD
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Rongchang Chen, MD
Shenzhen Institute of Respiratory Disease,
Shenzhen People's Hospital
Shenzhen, República Popular de China

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

David Halpin, MD
University of Exeter Medical School,
College of Medicine and Health,
University of Exeter, Exeter
Devon, Reino Unido

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

Maria Montes de Oca, MD
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Centro Médico de Caracas
Caracas, Venezuela

Kevin Mortimer, MD
Liverpool School of Tropical Medicine
Liverpool, Reino Unido

Sundee Salvi, MD
Pulmocare Research and Education
(PURE) Foundation
Pune, India

Claus Vogelmeier, MD
University of Marburg
Marburgo, Alemania

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

Alvar Agusti, MD
Respiratory Institute, Hospital
Clinic, IDIBAPS
Univ. Barcelona and Ciberes
Barcelona, España

Antonio Anzueto, MD
South Texas Veterans Health Care System
University of Texas, Health
San Antonio, Texas, Estados Unidos

Peter Barnes, DM, FRS
National Heart & Lung Institute
Imperial College
Londres, Reino Unido

Jean Bourbeau, MD
McGill University Health Centre
McGill University
Montreal, Canadá

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

David Halpin, MD
University of Exeter Medical School,
College of Medicine and Health,
University of Exeter, Exeter
Devon, Reino Unido

Mei Lan K. Han, MD MS
University of Michigan
Ann Arbor, MI, Estados Unidos

Fernando J. Martinez, MD MS
New York-Presbyterian Hospital/
Weill Cornell Medical Center
Nueva York, NY, Estados Unidos

Maria Montes de Oca, MD
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Centro Médico de Caracas
Caracas, Venezuela

COMITÉ CIENTÍFICO DE GOLD* (2021)

Alberto Papi, MD
University of Ferrara
Ferrara, Italia

Ian Pavord, MA DM
Respiratory Medicine Unit and Oxford
Respiratory NIHR Biomedical Research
Centre, Nuffield Department of Medicine
University of Oxford
Oxford, Reino Unido

Nicolas Roche, MD
Pneumologie, Hôpital Cochin,
AP-HP.Centre – Université de Paris
(Descartes), UMR 1016
Institut Cochin
Paris, Francia

Don D. Sin, MD
St. Paul's Hospital
University of British Columbia
Vancouver, Canadá

Dave Singh, MD
University of Manchester
Mánchester, Reino Unido

Robert Stockley, MD DSc
University Hospital
Birmingham, Reino Unido

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

Jørgen Vestbo, MD (retired 2019)
University of Manchester
Mánchester, Reino Unido

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

DIRECTOR EJECUTIVO DE GOLD

Katie Langefeld, BS
Illinois, Estados Unidos

ASISTENCIA EDITORIAL

Ruth Hadfield, PhD
Macquarie University AIHI,
ISidney, Australia

DISEÑO GRÁFICO

Kristi Rurey
Wisconsin, Estados Unidos

ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (2022)

ASAMBLEA DE GOLD

Los Líderes Nacionales GOLD son personas de todo el mundo interesadas en promover los objetivos de GOLD dentro de su país de origen. El grupo se reúne periódicamente para compartir información sobre programas de educación para la salud, manejo y prevención de la EPOC.

ARGENTINA

Dr Eduardo A. Schiavi
Buenos Aires, Argentina

BANGLADESH

Dr Kazi S. Bennoor
Daka, Bangladesh
Prof Md Mostafizur Rahman
Daka, Bangladesh

BÉLGICA

Prof Wim Janssens
Lovaina, Bélgica

BULGARIA

Dr Yavor Ivanov
Pleven, Bulgaria

CHINA

Jiangtao Lin, MD
Pekín, China
Fu-Qiang Wen, MD, PhD

COLOMBIA

Alejandro Casas, MD
Director General de la Fundación Neumológica
Colombiana

COREA

Yeon-Mok Oh, MD
Seúl, Corea del Sur

CROACIA

Neven Miculinic, MD
Zagreb, Croacia

EGIPTO

Hisham Tarraf, MD
El Cairo, Egipto

ESLOVAQUIA

Ivan Solovič
Propad, Eslovaquia

ESPAÑA

Dr Patricia Sobradillo

FRANCIA

Prof Gaetan Deslée
Reims, Francia

GEORGIA

Maia Gotua, MD, PhD
Tiflis, Georgia

GRECIA

Prof Konstantinos Kostikas
Ioánina, Grecia

HONG KONG CHINA

David S.C. Hui, MD
Shatin, N.T. Hong Kong

INDIA

Rohini V. Chowgule, MD
Mumbai, India
Dr R. Narasimhan, MD
Chennai, India
Dr Kshitij Agarwal, MD
Nueva Delhi, India

INDONESIA

Prof Faisal Yunus

IRÁN

Dr Masjedi Mohammad Reza
Teherán, Irán
Mohammad Ashkan Moslehi, MD
Shiraz, Irán

IRLANDA

Timothy J. McDonnell, MD
Dublín, Irlanda

ISLANDIA

Dr Gunnar Gudmundsson
Reykjavik, Islandia

ISRAEL

Zvi G. Fridlender, MD, MSc
Jerusalén, Israel

ITALIA

Prof Lorenzo Corbetta
Florenzia, Italia

JAPÓN

Takahide Nagase, MD
Tokio, Japón

KAZAJISTÁN

Tair Nurpeissov

KIRGUISTÁN

Talant Sooronbaev, MD
Biskek, Kirguistán

KUWAIT

Prof Mousa Khadadah
Kuwait University

LÍBANO

Mirna Waked, MD, FCCP
Balamand University, Líbano

LITUANIA

Prof Kestutis Malakauskas, MD, PhD
Kaunas, Lituania

MALTA

Prof Joseph M Cacciotolo
Pieta, Malta

MOLDAVIA

Alexandru Corlateanu, MD, PhD
ERS National Delegate
República de Moldavia

NORUEGA

Rune Nielsen, MD, PhD
University of Bergen, Noruega

PAKISTÁN

Prof Javaid Khan
Karachi, Pakistán
Dr Jamil Ur Rehman Tahir
Kammanwala, Sialkot Cantt, Pakistán
Dr Mohammad Osman Yusuf
Islamabad, Pakistán

POLONIA

Paul Kuca, MD
Pawel Sliwinski, MD, PhD
Varsovia, Polonia

REPÚBLICA CHECA

Stanislav Kos, MD, PhD., FCCP
Mirosov, República Checa

RUMANÍA

Florin Mihaltan, MD
Ruxandra Urmeanu, MD
Bucarest, Rumanía

RUSIA

Prof Zaurbek Aisanov, MD
Moscú, Rusia
Prof Alexandre Vizel, MD
Kazán, República de Tartaristán, Rusia
Svetlana Ovcharenko, MD
Sergey Fedosenko, MD, PhD
Siberian State Medical University, Tomsk, Rusia

SINGAPUR

Kian-Chung Ong, MD
Wan-Cheng Tan, MD,
Presidente, Mesa Redonda de EPOC de Asia
Pacífico

SIRIA

Yousser Mohammad, MD
Latakia, Siria

SUIZA

Daiana Stolz, MD
Basilea, Suiza

SURÁFRICA

Prof Richard van Zyl-Smit
University of Cape Town and
Groote Schuur Hospital
Ciudad del Cabo, Suráfrica

TRINIDAD Y TOBAGO

Dr. Sateesh Madhava Sakhamuri
The University of the West Indies,
Trinidad y Tobago

TURQUÍA

Prof Dr. Hakan Gunen
Malatya, Turquía
Prof Nurdan Kokturk, MD
Ankara, Turquía

VIETNAM

Ngo Quy Chau, MD, PhD
Hanoi, Vietnam
Le Thi Tuyet Lan, MD, PhD
Ho Chi Minh City, Vietnam
Sy Duong-Quy, MD, PhD, FCCP
Lam Dong Medical College, Vietnam

PREFACIO

El informe GOLD se revisa anualmente y los profesionales sanitarios lo han utilizado en todo el mundo como una referencia para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con EPOC en el ámbito de sus sistemas sanitarios locales.

Esta versión 2022 del informe GOLD, presenta y discute nueva evidencia científica con respecto a los siguientes temas:

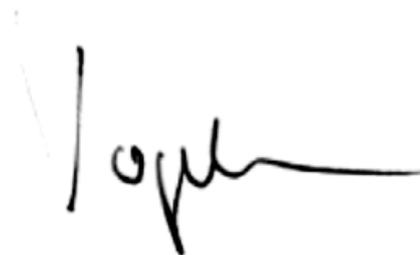
- i. Definición de EPOC temprana, EPOC leve, EPOC en jóvenes y pre-EPOC (página 10)
- ii. Uso de la medición de DLco para la evaluación de la EPOC (página 35)
- iii. Reducción del deterioro de la función pulmonar por tratamientos farmacológicos (página 47)
- iv. Asociación de niveles elevados de eosinófilos en sangre e incidencia y progresión de la EPOC (página 54)
- v. Impacto del momento de la rehabilitación después del ingreso hospitalario por exacerbación (página 62)
- vi. Efectividad de la telerehabilitación (página 63)
- vii. TAC de baja dosis en la EPOC en general y para la detección del cáncer de pulmón (página 134)
- viii. Uso de corticosteroides inhalados y riesgo de cáncer de pulmón (página 135)
- ix. Riesgos asociados a la infección por SARS-CoV-2 para pacientes con EPOC (página 143), y
- x. Eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2 en la EPOC (página 147)

La iniciativa GOLD ha tenido la suerte de contar con una red de distinguidos profesionales de la salud internacionales de múltiples disciplinas. Muchos de estos expertos han iniciado investigaciones sobre las causas y la prevalencia de la EPOC en sus países y han desarrollado abordajes innovadores para la difusión e implementación de la estrategia clínica propuesta por GOLD. La iniciativa GOLD continuará trabajando con los líderes nacionales y otros profesionales de la salud interesados para llamar la atención de los gobiernos, los funcionarios de salud pública, los trabajadores de la salud y el público en general sobre la EPOC, para crear conciencia sobre la carga de la EPOC y desarrollar programas para la detección, prevención y las mejores estrategias de manejo clínico basadas en la evidencia científica disponible.



Alvar G. Agusti, MD
Presidente, Consejo de Dirección de GOLD

Hospital Clínic, Universitat de Barcelona,
Villarroel 170, 08036 Barcelona,
España



Claus Vogelmeier, MD
Presidente, Comité Científico de GOLD

Departamento de Medicina, Medicina Pulmonar y
Cuidados Intensivos, Centro Médico Universitario
Gießen y Marburg, Philipps-Universität Marburg,
Baldingerstraße, 35043 Marburgo, Alemania

ACTUALIZACIÓN 2022 DE LA ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

METODOLOGÍA

Cuando se inició el programa de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) en 1998, el objetivo era producir recomendaciones para el manejo de la EPOC basadas en la mejor información científica disponible. El primer informe, *Estrategia Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la EPOC* se publicó en el 2001. En el 2006 y nuevamente en el 2011, se preparó una revisión completa basada en investigaciones publicadas. Estos informes, y sus documentos complementarios, se han distribuido ampliamente y se han traducido a muchos idiomas y se pueden encontrar en el sitio web de GOLD (www.goldcopd.org).

El Comité Científico de GOLD se estableció en el 2002 para revisar las investigaciones publicadas sobre el tratamiento y la prevención de la EPOC, evaluar el impacto de esta investigación en las recomendaciones de los documentos de la GOLD relacionados con el tratamiento y la prevención, y publicar actualizaciones anuales en el sitio web de la GOLD. Sus miembros son líderes reconocidos en la investigación y la práctica clínica de la EPOC con credenciales científicas para contribuir a la tarea del Comité y están invitados a servir en calidad de voluntario.

Las actualizaciones del informe revisado de 2011 se publicaron en enero de 2013, 2014, 2015 y 2016. El Informe de la GOLD del 2017 incorpora una actualización de la información que ha sido revisada por el comité científico del 2015 al 2016 y una reevaluación y revisión exhaustivas de las recomendaciones anteriores para el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de la EPOC. Las actualizaciones del informe revisado de 2017 se realizaron en 2018, 2019, 2020 y 2021.

Proceso: Para producir el informe de la GOLD, se completó una búsqueda en PubMed (Centro Nacional de Información Biotecnológica, Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU., Bethesda MD, EE. UU.) utilizando los campos de búsqueda establecidos por el Comité: 1) *EPOC o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica* (todos los campos) Y 2) *Ensayos clínicos o metanálisis* (todos los campos) O 3) *artículos de las 20 principales revistas médicas o en respiratorio* (disponibles a pedido) o la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas.

Las publicaciones en revistas revisadas por pares no capturadas por las búsquedas en PubMed pueden enviarse al presidente del Comité Científico de la GOLD, siempre que el artículo completo, incluido el resumen, se envíe en (o se traduzca al) inglés.

Los miembros del Comité reciben un resumen de las citas y todos los *abstracts*. Cada *abstract* es asignado a dos miembros del Comité, aunque a todos los miembros se les ofrece la oportunidad de aportar su opinión sobre cualquier *abstract*. Los miembros evalúan el resumen o, sujeto a su juicio, la publicación completa, respondiendo cuatro preguntas escritas específicas de un breve cuestionario, para indicar si los datos científicos presentados tienen impacto en las recomendaciones del informe de la GOLD. Si es así, se le pide al miembro que identifique específicamente las modificaciones que se deben realizar.

El Comité Científico de la GOLD se reúne dos veces al año para discutir cada publicación que al menos un miembro del Comité consideró que podría tener un impacto en el manejo de la EPOC. Luego, el Comité en pleno llega a un consenso sobre si incluirlo en el informe, ya sea como referencia que respalde las recomendaciones actuales o para cambiar el informe. En ausencia de consenso, los desacuerdos se deciden mediante votación abierta del Comité en pleno. En el informe de la GOLD solo se citan las revisiones sistemáticas y los metanálisis de alta calidad que proporcionan pruebas sólidas para cambiar la práctica clínica y se da preferencia a la cita de ensayos controlados aleatorizados originales.

[†]La Estrategia Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la EPOC (actualizada en el 2022), la Guía de bolsillo (actualizada en el 2022) y la lista completa de referencias examinadas por el Comité están disponibles en el sitio web de la GOLD: www.goldcopd.org.

^{*}Miembros del Comité Científico de la GOLD (2021-2022): C. Vogelmeier, Presidente, A. Agusti, A. Anzueto, P. Barnes, J. Bourbeau, G. Criner, D. Halpin, M. Han, F. Martínez, M. Montes de Oca, A. Papi, I. Pavord, N. Roche, D. Sin, D. Singh, R. Stockley, M. Victorina Lopez Varela, J. Wedzicha.

Las recomendaciones de los Comités de la GOLD para el uso de cualquier medicamento se basan en la mejor evidencia disponible de la literatura publicada y no en las directivas de etiquetado de los reguladores gubernamentales. El Comité no hace recomendaciones para terapias que no hayan sido aprobadas por al menos una agencia reguladora importante.

NUEVAS REFERENCIAS

El informe de la GOLD del 2022 es una revisión del informe de la GOLD del 2021. Después de búsquedas bibliográficas sistemáticas y una revisión doble ciego por parte del Comité Científico de la GOLD, se ha actualizado el informe de la GOLD para incluir publicaciones de investigación clave revisadas por pares desde enero del 2020 hasta julio del 2021. En total, se han agregado 160 referencias nuevas al informe de la GOLD 2022.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

ÍNDICE

PREFACIO	IV
ACTUALIZACIÓN 2022 DE LA ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC	V
METODOLOGÍA	V
NUEVAS REFERENCIAS	VI
ÍNDICE	VII
ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC	1
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	1
NIVELES DE EVIDENCIA	2
REFERENCIAS	3
CAPÍTULO 1: DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN GENERAL	4
<i>PUNTOS CLAVE GENERALES:</i>	4
DEFINICIÓN	4
CARGA DE LA EPOC	6
<i>Prevalencia</i>	6
<i>Morbilidad</i>	7
<i>Mortalidad</i>	7
<i>Carga económica</i>	7
<i>Carga social</i>	8
FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD	8
<i>Factores genéticos</i>	8
<i>Edad y sexo</i>	9
<i>Crecimiento y desarrollo pulmonar</i>	9
<i>Exposición a partículas</i>	11
<i>Estatus socioeconómico</i>	12
<i>Asma e hiperreactividad de las vías respiratorias</i>	12
<i>Bronquitis crónica</i>	12
<i>Infecciones</i>	13
PATOLOGÍA, PATOGÉNESIS Y FISIOPATOLOGÍA	13
<i>Patología</i>	13
<i>Patogénesis</i>	13
<i>Fisiopatología</i>	14
REFERENCIAS	16
CAPÍTULO 2: DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN INICIAL	22
<i>PUNTOS CLAVE GENERALES:</i>	22
DIAGNÓSTICO	23
SÍNTOMAS	23
ANTECEDENTES MÉDICOS	25
<i>Examen físico</i>	26
<i>Espirometría</i>	26
EVALUACIÓN	29
<i>Clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo</i>	29
<i>Evaluación de síntomas</i>	29
<i>Elección de umbrales</i>	30
<i>Evaluación del riesgo de exacerbación</i>	31
<i>Evaluación de enfermedades crónicas concomitantes (comorbilidades)</i>	31
<i>Evaluación combinada de la EPOC</i>	32
<i>Deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT)</i>	34
<i>Investigaciones adicionales</i>	35
REFERENCIAS	37

CAPÍTULO 3: EVIDENCIA QUE APOYA LA TERAPIA DE PREVENCIÓN Y MANTENIMIENTO 43

PUNTOS CLAVE GENERALES: 43

DEJAR DE FUMAR 44

Terapias farmacológicas para dejar de fumar 44

VACUNACIONES 46

Vacuna contra la influenza 46

Vacuna antineumocócica 46

Otras vacunas 47

TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA LA EPOC ESTABLE 47

Resumen de las medicaciones 47

Broncodilatadores 47

Fármacos antimuscarínicos 48

Metilxantinas 50

Terapia combinada de broncodilatadores 50

Agentes antiinflamatorios 51

Corticosteroides inhalados (ICS) 51

Triple terapia (LABA/LAMA/ICS) 56

Glucocorticoides orales 56

Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) 56

Antibióticos 57

Agentes mucolíticos (mucocinéticos, mucorreguladores) y antioxidantes (N-acetilcisteína, carbocisteína, erdoesteína) 57

Otros fármacos con potencial para reducir las exacerbaciones 57

Problemas relacionados con la dispensación inhalada 58

Otros tratamientos farmacológicos 59

REHABILITACIÓN, EDUCACIÓN Y AUTOGESTIÓN 60

Rehabilitación pulmonar 60

Telerehabilitación 63

Educación, autogestión y cuidado integral 63

CUIDADOS DE APOYO, PALIATIVOS, TERMINALES Y DE CENTROS PARA PACIENTES TERMINALES 65

Control de síntomas y cuidados paliativos 65

Terapia relevante para todos los pacientes con EPOC 65

Atención terminal y cuidados paliativos 66

OTROS TRATAMIENTOS 67

Oxigenoterapia y soporte respiratorio 67

Soporte respiratorio 67

TERAPIA INTERVENCIONISTA 69

Intervenciones quirúrgicas 69

Intervenciones broncoscópicas para reducir la hiperinflación en el enfisema grave 69

REFERENCIAS 71

CAPÍTULO 4: MANEJO DE LA EPOC ESTABLE 87

PUNTOS CLAVE GENERALES: 87

INTRODUCCIÓN 87

IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A LOS FACTORES DE RIESGO 89

Humo de tabaco 89

Contaminación atmosférica en espacios interiores y exteriores 89

Exposiciones laborales 89

TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO 91

Algoritmos para la gestión de evaluación, inicio y seguimiento del tratamiento farmacológico 92

TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE: TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO 97

Educación y autogestión 97

Actividad física 99

Programas de rehabilitación pulmonar 99

Ejercicio de entrenamiento 100

Cuidados paliativos y terminales 101

Soporte nutricional 101

Vacunación 102

Oxigenoterapia 102

Soporte respiratorio 103

Broncoscopia y cirugía intervencionista 103

MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO	107
<i>Monitorización de la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones y/o comorbilidades</i>	107
<i>Farmacoterapia y otros tratamientos médicos</i>	107
<i>Comorbilidades</i>	108
<i>Cirugía en el paciente con EPOC</i>	108
REFERENCIAS	108
CAPÍTULO 5: MANEJO DE LAS EXACERBACIONES	113
PUNTOS CLAVE GENERALES:	113
INTRODUCCIÓN	113
OPCIONES DE TRATAMIENTO	116
<i>Entorno de tratamiento</i>	116
<i>Tratamiento farmacológico</i>	118
<i>Soporte respiratorio</i>	120
<i>Alta hospitalaria y seguimiento</i>	122
<i>Prevención de exacerbaciones</i>	123
REFERENCIAS	125
CAPÍTULO 6: EPOC Y COMORBILIDADES	131
PUNTOS CLAVE GENERALES:	131
INTRODUCCIÓN	131
<i>Enfermedades cardiovasculares (ECV)</i>	132
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	132
<i>Cardiopatía isquémica (CI)</i>	132
<i>Arritmias</i>	132
<i>Enfermedad vascular periférica</i>	133
<i>Hipertensión</i>	133
<i>Cáncer de pulmón</i>	133
<i>Osteoporosis</i>	135
<i>Ansiedad y depresión</i>	135
<i>Síndrome metabólico y diabetes</i>	136
<i>Reflujo gastroesofágico (ERGE)</i>	136
<i>Bronquiectasias</i>	136
<i>Apnea obstructiva del sueño</i>	136
<i>Deterioro cognitivo</i>	137
<i>La EPOC como parte de la multimorbilidad</i>	137
<i>Otras consideraciones</i>	137
REFERENCIAS	137
CAPÍTULO 7: COVID-19 Y EPOC	143
PUNTOS CLAVE GENERALES:	143
INTRODUCCIÓN	143
RIESGO DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2	143
ESTUDIOS	144
<i>Pruebas de infección por SARS-CoV-2</i>	144
<i>Pruebas de espirometría y función pulmonar</i>	145
<i>Broncoscopia</i>	145
<i>Radiología</i>	145
ESTRATEGIAS DE PROTECCIÓN PARA PACIENTES CON EPOC	146
<i>Vacunación</i>	147
DIFERENCIACIÓN DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 DE LOS SÍNTOMAS DIARIOS DE LA EPOC	147
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE MANTENIMIENTO PARA LA EPOC DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19	147
<i>Uso de nebulizadores</i>	149
TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO PARA LA EPOC DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19	149
REVISIÓN DE PACIENTES CON EPOC DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19	149
TRATAMIENTO DE LA COVID-19 EN PACIENTES CON EPOC	149
EXACERBACIONES DE LA EPOC	150
<i>Corticosteroides sistémicos</i>	151

<i>Antibióticos</i>	151
COMPLICACIONES PULMONARES Y EXTRAPULMONARES	152
<i>Anticoagulación</i>	152
SOPORTE RESPIRATORIO PARA PACIENTES CON EPOC CON NEUMONÍA POR COVID-19	153
REHABILITACIÓN	153
SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON EPOC QUE DESARROLLARON COVID-19	154
SEGUIMIENTO REMOTO DEL PACIENTE CON EPOC DURANTE LAS RESTRICCIONES POR LA PANDEMIA DE COVID-19	155
<i>Introducción</i>	155
<i>Proceso de triaje y priorización</i>	155
<i>Consideración e instrucción para el seguimiento remoto de la EPOC</i>	156
REFERENCIAS	158

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

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

INTRODUCCIÓN

El objetivo del Informe de la GOLD es proporcionar una revisión imparcial de la evidencia actual para la evaluación, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con EPOC. Uno de los puntos fuertes de los informes de la GOLD son los objetivos del tratamiento. Estos han resistido la prueba del tiempo, y se organizan en dos grupos: objetivos que se dirigen a aliviar y reducir el impacto de los síntomas, y objetivos que reducen el riesgo de eventos adversos para la salud que puedan afectar al paciente en algún momento en el futuro (las exacerbaciones son un ejemplo de tales eventos). Esto enfatiza la necesidad de que los médicos se concentren en el impacto de la EPOC, tanto a corto como a largo plazo, en sus pacientes.

Una segunda fortaleza de la estrategia original fue el sistema simple e intuitivo para clasificar la gravedad de la EPOC. Esto se basó en el FEV₁ y se denominó sistema de estadificación porque se creía, en ese momento, que la mayoría de los pacientes seguían una ruta de progresión de la enfermedad en la que la gravedad de la EPOC seguía la gravedad de la limitación del flujo aéreo. Ahora se sabe mucho sobre las características de los pacientes en las diferentes etapas GOLD, por ejemplo, su riesgo de exacerbaciones, hospitalización y muerte. Sin embargo, a nivel de paciente individual, el FEV₁ es un marcador poco preciso de la gravedad de la disnea, la limitación para el ejercicio, el deterioro del estado de salud y el riesgo de exacerbación.

En el momento del informe original, la mejora tanto de los síntomas como del estado de salud era un objetivo de tratamiento de la GOLD, pero la evaluación de los síntomas no tenía una relación directa con la elección del tratamiento, y la medición del estado de salud era un proceso complejo que se limitaba en gran medida a los estudios clínicos. Ahora, existen cuestionarios simples y confiables diseñados para su uso en la práctica clínica diaria de rutina. Están disponibles en muchos idiomas. Estos desarrollos han permitido desarrollar un sistema de evaluación que reúne una medida del impacto de los síntomas del paciente y una evaluación del riesgo del paciente de tener un evento adverso grave para la salud. Este abordaje de gestión se puede utilizar en cualquier entorno clínico en cualquier parte del mundo y hace que el tratamiento de la EPOC se oriente hacia una medicina individualizada, adaptando la terapia del paciente más estrechamente a sus necesidades.

ANTECEDENTES

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es ahora una de las tres principales causas de muerte en todo el mundo y el 90% de estas muertes ocurren en países de ingresos bajos y medianos (PIBM).⁽¹⁾ Más de 3 millones de personas murieron de EPOC en 2012, lo que representa el 6% de todas las muertes a nivel mundial. La EPOC representa un importante desafío de salud pública que se puede prevenir y tratar. La EPOC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad crónica en todo el mundo; muchas personas padecen esta enfermedad durante años y mueren prematuramente a causa de ella o de sus complicaciones. A nivel mundial, se prevé que la carga de la EPOC aumente en las próximas décadas debido a la exposición continua a los factores de riesgo de la EPOC y al envejecimiento de la población.⁽²⁾

En 1998, con la cooperación del *National Heart, Lung, and Blood Institute*, los Institutos Nacionales de Salud y la Organización Mundial de la Salud, se implementó la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (de sus siglas en inglés, GOLD). Sus objetivos eran aumentar la conciencia sobre la carga de la EPOC y mejorar la prevención y el tratamiento de la EPOC a través de un esfuerzo mundial concertado de personas involucradas en todas las facetas de la atención sanitaria y la política sanitaria. Un objetivo importante y relacionado era fomentar un mayor interés en la investigación de esta enfermedad de alta prevalencia.

En el 2001, la GOLD publicó su primer informe, *Estrategia Global para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la EPOC*. Este informe no pretendía ser un libro de texto completo sobre la EPOC, sino más bien resumir el estado actual en el área. Fue desarrollado por personas con experiencia en la investigación de la EPOC y la atención al paciente y se basó en los conceptos mejor validados de la patogénesis de la EPOC en ese momento, junto con la evidencia disponible sobre las estrategias de prevención y manejo más adecuadas. Proporcionó información de vanguardia sobre la EPOC para especialistas pulmonares y otros médicos interesados y sirvió como documento fuente para la producción de diversas comunicaciones para otras audiencias, incluyendo un resumen ejecutivo, una guía de bolsillo para profesionales de la salud y una guía para pacientes.

Inmediatamente después de la publicación del primer informe de la GOLD en 2001, la Junta Directiva de la GOLD nombró un Comité Científico, encargado de mantener actualizados los documentos GOLD mediante la revisión de la investigación publicada, evaluando el impacto de esta investigación en las recomendaciones de gestión en el Documentos GOLD y la publicación de actualizaciones anuales de estos documentos en el sitio web GOLD.

En el 2018, la GOLD celebró una cumbre de un día para considerar información sobre la epidemiología, las características clínicas, los abordajes para la prevención y el control, y la disponibilidad de recursos para la EPOC en los países de ingresos bajos y medianos.⁽¹⁾ Las principales conclusiones de la cumbre incluyeron que: hay datos limitados sobre las características epidemiológicas y clínicas de la EPOC en los países de ingresos bajos y medianos, pero los datos disponibles indican que existen diferencias importantes en estas características en todo el mundo; existe una amplia disponibilidad de productos de tabaco asequibles, así como otras exposiciones (por ejemplo, contaminación del aire en el hogar) que se cree que aumentan el riesgo de desarrollar EPOC; los servicios de espirometría diagnóstica no están ampliamente disponibles y existen importantes problemas con el acceso a terapias farmacológicas y no farmacológicas asequibles y de calidad garantizada. Por lo tanto, a la GOLD le preocupa que la EPOC no se esté tomando lo suficientemente en serio en ningún nivel, desde las personas y las comunidades hasta los gobiernos nacionales y las agencias internacionales.⁽³⁾ Es hora de que esto cambie y la Junta Directiva de la GOLD desafía a todas las partes interesadas relevantes a trabajar juntos en coalición con la GOLD para abordar la carga evitable de la EPOC en todo el mundo. La GOLD se compromete a mejorar la salud de las personas con EPOC y en riesgo de padecerla, donde sea que hayan nacido, y desea aportar su grano de arena para ayudar a lograr el *Objetivo de Desarrollo Sostenible 3.4 de las Naciones Unidas* para reducir la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles, incluyendo la EPOC, en un tercio para el 2030.⁽⁴⁾

NIVELES DE EVIDENCIA

Se han asignado niveles de evidencia a las recomendaciones basadas en evidencia cuando se consideró apropiado (**Tabla A**). Los niveles de evidencia se indican en negrita entre paréntesis después de la declaración relevante, por ejemplo, (**Nivel de evidencia A**). Los aspectos metodológicos relacionados con el uso de la evidencia de los metanálisis se consideraron cuidadosamente cuando i) el efecto del tratamiento (o el tamaño del efecto) fue consistente de un estudio a otro, y era necesario identificar el efecto común; ii) el efecto varió de un estudio a otro, y era necesario identificar el motivo de la variación.

DESCRIPCIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA

CATEGORÍA DE EVIDENCIA	FUENTES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
A	Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)	La evidencia proviene de criterios de valoración de ECA bien diseñados que proporcionan hallazgos consistentes en la población para la que se hace la recomendación sin limitaciones importantes.
	Gran cantidad de evidencia de alta calidad sin ninguna limitación o sesgo significativo	Requiere evidencia de alta calidad de ≥ 2 ensayos clínicos que incluyan un número considerable de sujetos, o un único ECA de alta calidad que incluya un número sustancial de pacientes sin sesgo.
B	Ensayos controlados aleatorizados (ECA) con limitaciones importantes	La evidencia proviene de ECA que incluyen solo un número limitado de pacientes, análisis <i>post-hoc</i> o de subgrupos de ECA o metanálisis de ECA.
	Evidencia limitada	También se aplica cuando existen pocos ECA, o cuando son evidentes limitaciones importantes (fallas metodológicas, números pequeños, corta duración, realizados en una población que difiere de la población objetivo de la recomendación, o los resultados son algo inconsistentes).
C	Ensayos no aleatorizados Estudios observacionales	La evidencia proviene de resultados de ensayos no controlados o no aleatorizados o de estudios observacionales.
D	Juicio según consenso del panel	La provisión de orientación se considera valiosa, pero la literatura clínica que aborda el tema es insuficiente.
		El consenso del panel se basa en la experiencia clínica o el conocimiento que no cumple con los criterios establecidos anteriormente.

TABLA A.

REFERENCIAS

- Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; **23**(11): 1131-41.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; **3**(11): e442.
- Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. It is time for the world to take COPD seriously: a statement from the GOLD board of directors. *Eur Respir J* 2019; **54**(1): 1900914.
- United Nations. Sustainable Development Goals, información online disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/> [último acceso octubre de 2021].

CAPÍTULO 1: DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN GENERAL

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- *La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad común, prevenible y tratable que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación al flujo aéreo debido a alteraciones de las vías respiratorias y/o alveolares.*
- *Los síntomas respiratorios más comunes incluyen disnea, tos y/o producción de esputo. Es posible que los pacientes no notifiquen estos síntomas.*
- *El principal factor de riesgo de la EPOC es el tabaquismo, pero pueden contribuir otras exposiciones ambientales, como la exposición al combustible de biomasa y la contaminación del aire. Además de las exposiciones, los factores del huésped predisponen a las personas a desarrollar EPOC. Estos incluyen alteraciones genéticas, desarrollo pulmonar anormal y envejecimiento acelerado.*
- *La EPOC puede estar marcada por períodos de empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios, llamados exacerbaciones.*
- *En la mayoría de los pacientes, la EPOC se asocia a importantes enfermedades crónicas concomitantes, que aumentan su morbilidad y mortalidad.*

DEFINICIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad común, prevenible y tratable que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo que se debe a alteraciones de las vías respiratorias y/o alveolares generalmente causadas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos e influenciada por factores del huésped que incluyen el desarrollo anormal de los pulmones (**Figura 1.1**). Con frecuencia existen comorbilidades que pueden tener un impacto sobre la morbilidad y la mortalidad.

La limitación crónica del flujo aéreo característica de la EPOC es causada por una combinación de enfermedad de las pequeñas vías aéreas y la destrucción del parénquima pulmonar (enfisema), cuyas contribuciones relativas varían de persona a persona. Estos cambios no siempre ocurren juntos, sino que evolucionan a diferentes ritmos a lo largo del tiempo. La inflamación crónica causa cambios estructurales, estrechamiento de las vías respiratorias bajas y destrucción del parénquima pulmonar que conduce a la pérdida de las uniones alveolares en las vías respiratorias bajas y disminuye el retroceso elástico pulmonar lo que, a su vez, disminuye la capacidad de las vías respiratorias para permanecer abiertas durante la espiración. La pérdida de las vías respiratorias periféricas también puede contribuir a la limitación del flujo aéreo y la disfunción mucociliar es un rasgo característico de la enfermedad. La limitación del flujo aéreo generalmente se mide mediante espirometría, ya que es la prueba más reproducible y disponible de la función pulmonar. Muchas definiciones anteriores de EPOC han enfatizado los términos “enfisema” y “bronquitis crónica”, que no están incluidos en la definición utilizada en este o en informes anteriores de la GOLD. El enfisema, o destrucción de las superficies de intercambio de gases del pulmón (alvéolos), es un término patológico que a menudo (pero incorrectamente) se usa clínicamente y describe solo una de varias alteraciones estructurales presentes en pacientes con EPOC. La bronquitis crónica, o la presencia de tos y producción de esputo durante al menos 3 meses en cada uno de los dos años consecutivos, no explicado por otra causa, sigue siendo un término útil desde el punto de vista clínico y epidemiológico, pero está presente solo en una minoría de sujetos cuando se utiliza esta definición. Sin embargo, cuando se utilizan definiciones alternativas para definir la bronquitis crónica, o se investigan poblaciones de mayor edad con mayores niveles de exposición al humo o inhalantes ocupacionales, la prevalencia de la bronquitis crónica es mayor.^(1,2) Es importante reconocer que los síntomas respiratorios pueden preceder al desarrollo de la limitación al flujo aéreo y pueden estar asociados al desarrollo de eventos respiratorios agudos (exacerbaciones).⁽³⁾ Los síntomas respiratorios crónicos también existen en individuos con espirometría normal^(3,4) y un número significativo de fumadores sin limitación del flujo aéreo tiene evidencia estructural de enfermedad que se manifiesta por la presencia variable de enfisema, engrosamiento de la pared de las vías respiratorias y atrapamiento aéreo.^(3,4)

ETIOLOGÍA, PATOBIOLOGÍA Y PATOLOGÍA DE LA EPOC QUE LLEVA A UNA LIMITACIÓN DEL FLUJO AÉREO Y A LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

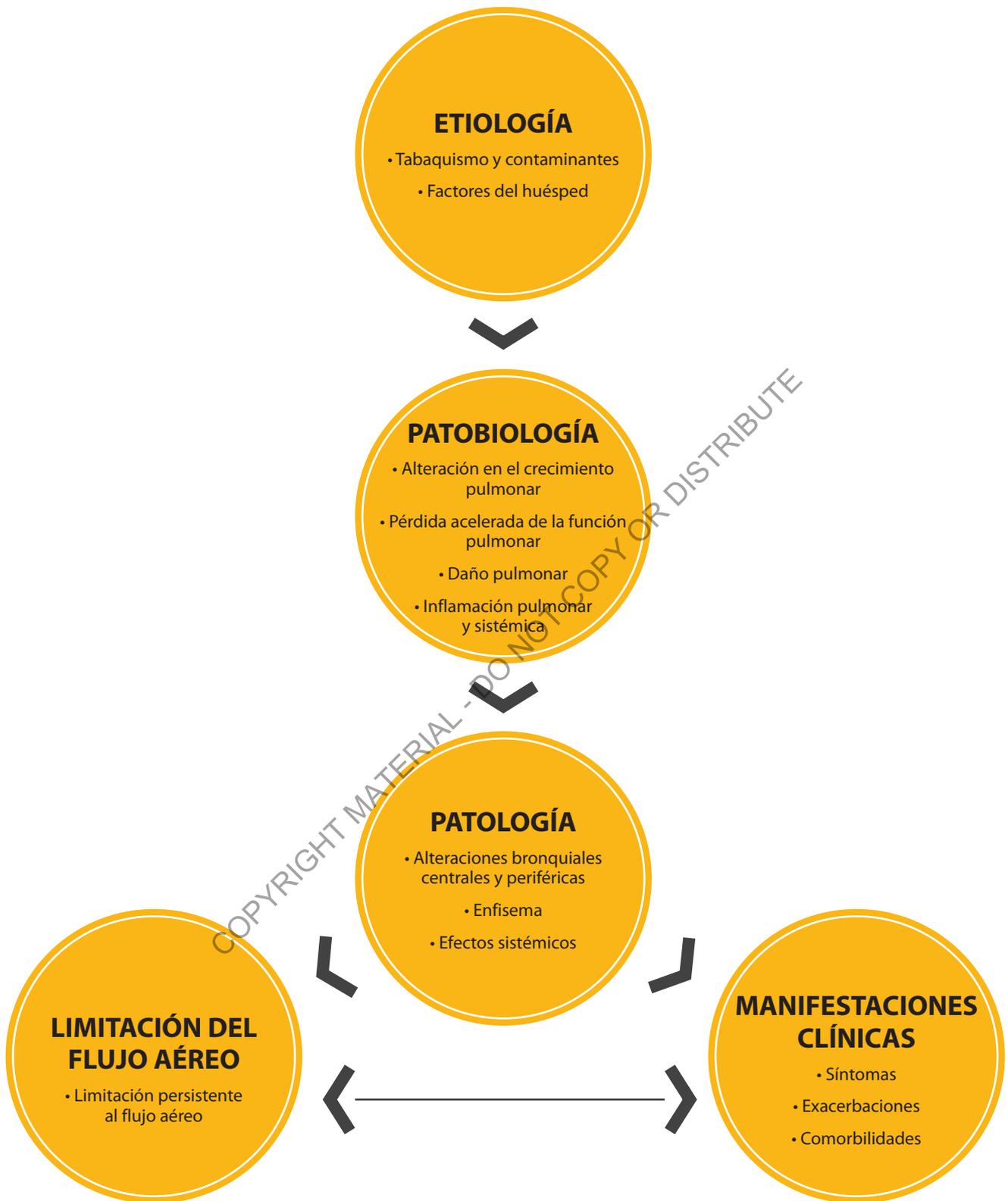


FIGURA 1.1

CARGA DE LA EPOC

La EPOC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo e induce un impacto económico y social sustancial y creciente.^(5,6) La prevalencia, morbilidad y mortalidad de la EPOC varían entre países y entre diferentes grupos dentro de cada país. La EPOC es el resultado de una interacción compleja de la exposición acumulada a gases y partículas nocivos, combinada con una variedad de factores del huésped que incluyen genética, epigenética y crecimiento pulmonar deficiente durante la infancia.⁽⁷⁻⁹⁾ A menudo, la prevalencia de la EPOC está directamente relacionada con la prevalencia del tabaquismo, aunque en muchos países la contaminación ambiental, ocupacional e interior (resultante de la quema de madera y otros combustibles de biomasa) son los principales factores de riesgo de EPOC.^(10,11) Se prevé que la incidencia y la carga de la EPOC aumenten en las próximas décadas debido a la exposición continua a los factores de riesgo de la EPOC y al envejecimiento de la población mundial; a medida que aumenta la longevidad, más personas expresarán los efectos a largo plazo de la exposición a los factores de riesgo de la EPOC.⁽¹²⁾ Se puede encontrar información sobre la carga de la EPOC en sitios web internacionales, por ejemplo:

- ▶ Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹³⁾
- ▶ Estudio de la carga mundial de morbilidad del Banco Mundial/OMS⁽¹⁴⁾

Prevalencia

Los datos de prevalencia de EPOC existentes varían ampliamente debido a las diferencias en los métodos de encuesta, los criterios de diagnóstico y los abordajes analíticos.⁽¹²⁾ Es importante destacar que todos los estudios definieron la EPOC por espirometría sola y no por la combinación de síntomas y espirometría. Las estimaciones más bajas de prevalencia son las que se basan en el autoinforme del diagnóstico de EPOC de un médico, o una condición equivalente. Por ejemplo, la mayoría de los datos nacionales muestran que a <6% de la población adulta se le ha dicho que tiene EPOC.⁽¹⁵⁾ Es probable que esto sea un reflejo del subreconocimiento e infradiagnóstico generalizados de la EPOC.⁽¹⁶⁾

A pesar de las complejidades, están surgiendo datos que permiten estimaciones más precisas de la prevalencia de la EPOC. Varias revisiones sistemáticas y metanálisis han proporcionado evidencia de que la prevalencia de EPOC es apreciablemente mayor en fumadores y exfumadores en comparación con no fumadores, en los ≥ 40 años en comparación con los <40, y en los varones en comparación con las mujeres.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ El Proyecto Latinoamericano para la Investigación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (PLATINO)⁽²⁰⁾ examinó la prevalencia de la limitación del flujo aéreo post-broncodilatación entre personas >40 años en una ciudad importante de cada uno de cinco países latinoamericanos: Brasil, Chile, México, Uruguay y Venezuela. En cada país, la prevalencia de EPOC aumentó abruptamente con la edad, con la mayor prevalencia entre los >60 años. La prevalencia en la población total osciló entre un mínimo del 7,8% en la Ciudad de México, México, y un máximo del 19,7% en Montevideo, Uruguay. En las cinco ciudades, la prevalencia fue apreciablemente más alta en varones que en mujeres,⁽²⁰⁾ lo que contrasta con los hallazgos de ciudades europeas como Salzburgo, Austria.⁽²¹⁾

El programa *Burden of Obstructive Lung Diseases (BOLD)* también ha utilizado una metodología estandarizada que comprende cuestionarios y espirometría pre y post-broncodilatación para evaluar la prevalencia y los factores de riesgo de EPOC en personas de 40 años o más en todo el mundo. Se han completado encuestas de 28.459 participantes en 41 sitios urbanos y rurales distribuidos a nivel mundial.^(22,23) BOLD informó una peor función pulmonar que los estudios anteriores, con una prevalencia de EPOC grado 2 o superior de 10,1% (EE 4,8) en general, 11,8 % (EE 7,9) para varones y 8,5% (EE 5,8) para mujeres⁽²⁴⁾ y una prevalencia sustancial de EPOC del 3 al 11% entre los no fumadores.⁽²⁴⁾ BOLD también examinó la prevalencia de EPOC en el norte de África, África subsahariana y Arabia Saudita y encontró resultados similares.⁽²⁵⁻²⁸⁾

Según BOLD y otros estudios epidemiológicos a gran escala, se estima que el número de casos de EPOC fue de 384 millones en 2010, con una prevalencia global de 11,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 8,4% -15,0%).⁽²⁹⁾ A nivel mundial, hay alrededor de tres millones de muertes al año.⁽³⁰⁾ Con la creciente prevalencia del tabaquismo en los países en desarrollo y el envejecimiento de la población en los países de altos ingresos, se espera que la prevalencia de la EPOC aumente en los próximos 40 años y para 2060 se produzcan más de 5,4 millones de muertes anuales por EPOC y afecciones relacionadas.^(31,32) Los datos del Estudio de Carga Mundial de la Enfermedad del 2017 ilustran cómo las diferencias en la metodología pueden producir resultados variables: utilizando datos de múltiples fuentes, este estudio estimó la prevalencia puntual de la EPOC en un 3,92% en todo el

mundo en 2017 (IC del 95%: 3,52% -4,32%). La tasa estimada de muerte atribuible a la EPOC fue de 42/100.000 (4,72% de las muertes por todas las causas) y la tasa estimada de AVAD fue de 1068,02/100.000.⁽³³⁾

Morbilidad

Las mediciones de morbilidad tradicionalmente incluyen visitas al médico, visitas al departamento de emergencias y hospitalizaciones. Aunque las bases de datos de EPOC para estos parámetros de resultado están menos disponibles y generalmente son menos fiables que las bases de datos de mortalidad, hasta la fecha los estudios sobre los datos disponibles indican que la morbilidad debido a la EPOC aumenta con la edad^(15,16,20) y en los pacientes con EPOC el desarrollo de las comorbilidades puede observarse a una edad más temprana.⁽³⁴⁾ La morbilidad por EPOC puede verse afectada por otras afecciones crónicas concomitantes (p. ej., enfermedad cardiovascular,⁽³⁵⁾ deterioro musculoesquelético, diabetes *mellitus*) que están relacionadas con el tabaquismo, el envejecimiento y la EPOC. Estas afecciones crónicas pueden afectar significativamente el estado de salud del paciente, además de interferir con el manejo de la EPOC, y son los principales impulsores de las hospitalizaciones y los costos de la EPOC.⁽³⁶⁾

Mortalidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica anualmente estadísticas de mortalidad para determinadas causas de muerte para todas las regiones de la OMS; existe información adicional disponible en el Departamento de Evidencia para Políticas de Salud de la OMS.⁽³⁷⁾ Sin embargo, los datos deben interpretarse con precaución debido al uso inconsistente de la terminología de la EPOC. En la décima revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (ICD-10), las muertes por EPOC u obstrucción crónica de las vías respiratorias se incluyen en la amplia categoría de "EPOC y afecciones afines" (códigos J42-46 del ICD-10).

El subreconocimiento e infradiagnóstico de la EPOC reducen la precisión de los datos de mortalidad.^(38,39) Además, la precisión de los códigos de diagnóstico de la EPOC registrados en las bases de datos administrativas de salud también es incierta.^(40,41) En algunas jurisdicciones, la dependencia de los datos administrativos de salud, en particular en aquellas que solo registran las hospitalizaciones, se puede subestimar la carga de la EPOC.⁽⁴²⁾ La confiabilidad del registro de las muertes relacionadas con la EPOC en los datos de mortalidad también es problemática. Aunque la EPOC es a menudo una causa primaria de muerte, es más probable que aparezca como una causa contribuyente de muerte o que se omita por completo del certificado de defunción.⁽⁴³⁾ Sin embargo, está claro que la EPOC es una de las causas de muerte más importantes en la mayoría de los países. Por ejemplo, en el 2011, la EPOC fue la tercera causa principal de muerte en los Estados Unidos.⁽⁴⁴⁾ Este aumento en la mortalidad relacionada con la EPOC se ha debido principalmente a la creciente epidemia del tabaquismo; la reducción de la mortalidad por otras causas comunes de muerte (por ejemplo, cardiopatía isquémica, enfermedades infecciosas); el envejecimiento de la población mundial, especialmente en los países de altos ingresos; y la escasez de terapias eficaces para modificar el pronóstico de la enfermedad.

Carga económica

La EPOC se asocia a una carga económica significativa. En la Unión Europea, los costos directos totales de las enfermedades respiratorias se estiman en alrededor del 6% del presupuesto anual total de atención médica, y la EPOC representa el 56% (38.600 millones de euros) del costo de las enfermedades respiratorias.⁽⁴⁵⁾ En los Estados Unidos se espera que los costos atribuibles a la EPOC aumenten en los próximos 20 años, con costos proyectados de \$ 800.90 mil millones o \$ 40 mil millones por año.^(46,47) El modelo dinámico también predice que las mujeres estarán representadas de manera desproporcionada y se espera que incurran en mayores costos directos que los varones y que pierdan más años de vida ajustados por calidad.⁽⁴⁷⁾ Las exacerbaciones de la EPOC representan la mayor proporción de la carga total de EPOC en el sistema de salud. No es sorprendente que exista una notable relación directa entre la gravedad de la EPOC y el costo de la atención, y la distribución de los costos cambia a medida que avanza la enfermedad. Por ejemplo, los costos de hospitalización y oxígeno ambulatorio se disparan a medida que aumenta la gravedad de la EPOC. Cualquier estimación del gasto médico directo para la atención domiciliar es inferior al costo real de la atención domiciliar para la sociedad, porque ignora el valor económico de la atención brindada por los miembros de la familia a las personas con EPOC.

En los países en desarrollo, los costos médicos directos pueden ser menos importantes que el impacto de la EPOC en la productividad del lugar de trabajo y del hogar. Debido a que es posible que el sector de la salud no brinde servicios de atención de apoyo a largo plazo para personas con discapacidades graves, la EPOC puede obligar al menos a dos

personas a abandonar el lugar de trabajo: la persona afectada y un miembro de la familia que ahora debe quedarse en casa para cuidar a su pariente discapacitado.⁽⁴⁸⁾ Dado que el capital humano es a menudo el activo nacional más importante para los países en desarrollo, los costos indirectos de la EPOC pueden representar una seria amenaza para la economía.

Carga social

Dado que la mortalidad ofrece solo una perspectiva limitada de la carga humana de una enfermedad, es deseable encontrar otras medidas de carga de la enfermedad que sean consistentes y medibles dentro y entre naciones. Los autores del Estudio de Carga Mundial de la Enfermedad (GBD) diseñaron un método para estimar la fracción de mortalidad y discapacidad atribuible a enfermedades y lesiones importantes utilizando una medida compuesta de la carga de cada problema de salud: el año de vida ajustado por discapacidad (AVAD).⁽⁴⁹⁾ Los AVAD para una afección específica son la suma de los años perdidos debido a la mortalidad prematura y los años de vida vividos con discapacidad, ajustados por la gravedad de la discapacidad. El estudio GBD encontró que la EPOC contribuye cada vez más a la discapacidad y la mortalidad en todo el mundo. En el 2005, la EPOC fue la octava causa principal de AVAD perdidos en todo el mundo, pero en el 2013 la EPOC se clasificó como la quinta causa principal de AVAD perdidos.^(33,50) En los Estados Unidos, la EPOC es la segunda causa principal de AVAD reducidos, por detrás solo de la cardiopatía isquémica.⁽⁵¹⁾

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Aunque el tabaquismo es el factor de riesgo de EPOC mejor estudiado, no es el único factor de riesgo y existen pruebas consistentes de estudios epidemiológicos de que los no fumadores también pueden desarrollar limitación crónica del flujo aéreo.⁽²⁴⁾ Gran parte de la evidencia sobre los factores de riesgo de la EPOC proviene de estudios epidemiológicos transversales que identifican asociaciones en lugar de relaciones causales. No obstante, en comparación con los fumadores con EPOC, aquellos que nunca han fumado y presentan limitación crónica del flujo aéreo tienen menos síntomas, enfermedad más leve y menor carga de inflamación sistémica.^(23,52) Es interesante que los que nunca han fumado y presentan limitación crónica del flujo aéreo no parecen tener un mayor riesgo de cáncer de pulmón o comorbilidades cardiovasculares, en comparación con aquellos sin limitación crónica del flujo aéreo. Sin embargo, hay pruebas de que tienen un mayor riesgo de neumonía y mortalidad por insuficiencia respiratoria.⁽⁵²⁾

Aunque varios estudios longitudinales de la EPOC han seguido a grupos y poblaciones hasta por 20 años,⁽⁷⁾ hasta la fecha ningún estudio ha monitorizado la progresión de la enfermedad a lo largo de todo su curso, ni ha incluido los períodos pre y perinatal que pueden ser importantes en dar forma al riesgo futuro de EPOC en el individuo. Por lo tanto, la comprensión actual de los factores de riesgo de la EPOC es aún incompleta en muchos aspectos.

La EPOC es el resultado de una interacción compleja entre los genes y el medio ambiente. El tabaquismo es el principal factor de riesgo ambiental de la EPOC; sin embargo, incluso entre los fumadores menos del 50% desarrolla EPOC durante su vida.⁽⁵³⁾ Aunque la genética puede influir en la modificación del riesgo de EPOC en los fumadores, también puede haber otros factores de riesgo implicados. Por ejemplo, el sexo puede influir en si una persona comienza a fumar o experimenta ciertas exposiciones ocupacionales o ambientales; el nivel socioeconómico puede estar relacionado con el peso al nacer del niño (ya que influye en el crecimiento y desarrollo de los pulmones y, a su vez, en la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad); y una mayor esperanza de vida permitirá una mayor exposición a los factores de riesgo durante toda la vida. Comprender las relaciones e interacciones entre los factores de riesgo requiere una mayor investigación.

Factores genéticos

El factor de riesgo genético mejor documentado es una deficiencia hereditaria grave de alfa-1 antitripsina (DAAT),⁽⁵⁴⁾ un inhibidor circulante de las serinproteasas. Aunque la deficiencia de DAAT es relevante solo para una pequeña parte de la población mundial, ilustra la interacción entre los genes y las exposiciones ambientales que predisponen a un individuo a

la EPOC. Una revisión sistemática de 20 estudios en poblaciones europeas encontró genotipos PiZZ de DAAT en el 0,12% de los pacientes con EPOC (rango 0,08-0,24%) y una prevalencia que varió de 1 en 408 en el norte de Europa a 1 en 1274 en Europa del Este.⁽⁵⁵⁾

Se ha observado un riesgo familiar significativo de limitación del flujo aéreo en personas que fuman y son hermanos de pacientes con EPOC grave,⁽⁵⁶⁾ lo que sugiere que la genética, junto con los factores ambientales, podrían influir en esta susceptibilidad. Los genes individuales, como el gen que codifica la metaloproteínasa 12 de la matriz (*MMP-12*) y la glutatión S-transferasa, se han relacionado con una disminución de la función pulmonar⁽⁵⁷⁾ o el riesgo de EPOC.⁽⁵⁸⁾ Varios estudios de asociación de todo el genoma han vinculado la genética de *loci* con EPOC (o FEV₁ o FEV₁/FVC como fenotipo), incluyendo los marcadores cercanos al receptor de acetilcolina alfa-nicotínico, la proteína de interacción *hedgehog* (HHIP) y varios otros. Sin embargo, sigue siendo incierto si estos genes son directamente responsables de la EPOC o si son simplemente marcadores de genes causales.⁽⁵⁹⁻⁶³⁾

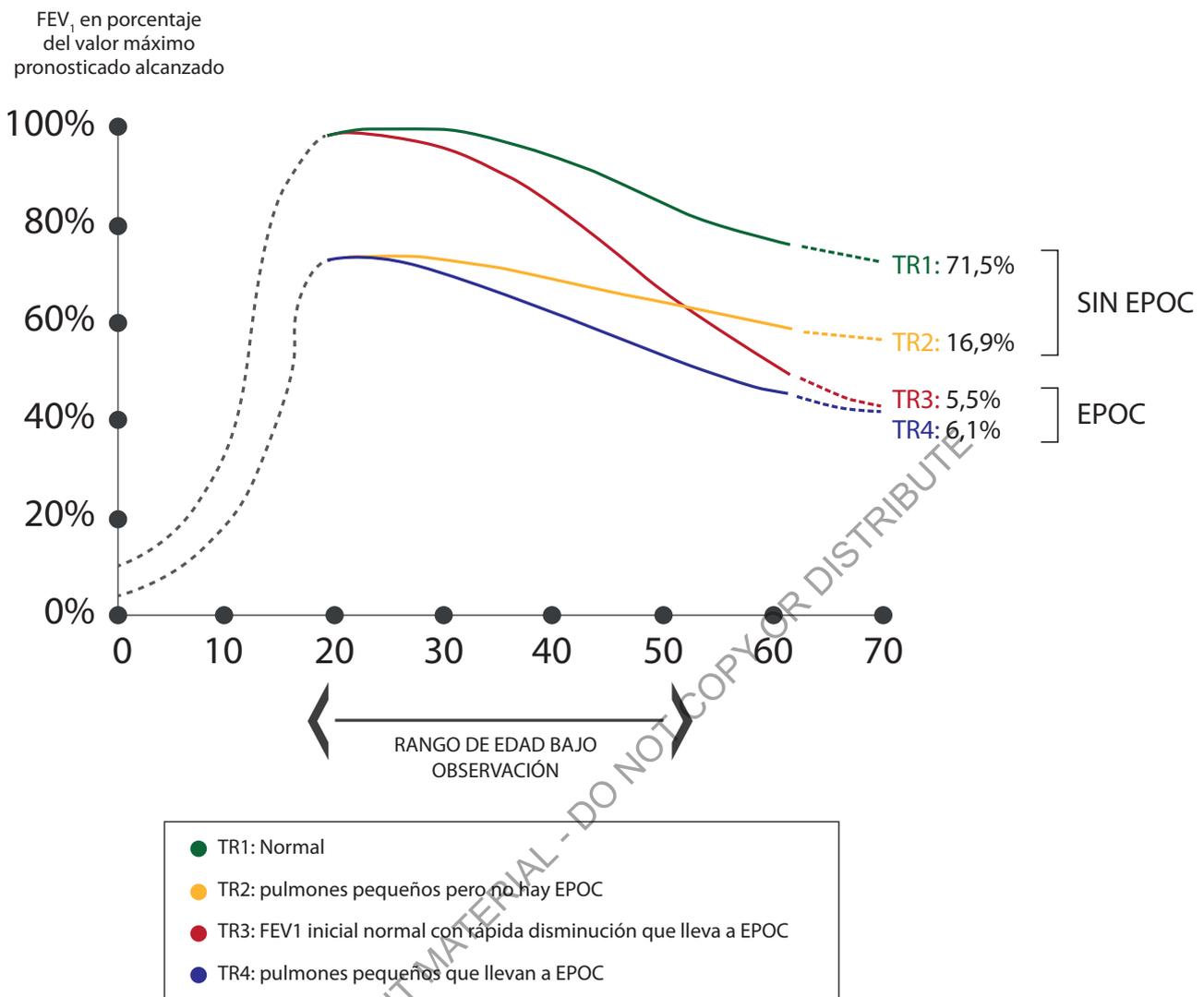
Edad y sexo

La edad suele figurar como factor de riesgo de EPOC. No está claro si el envejecimiento saludable como tal puede conducir a la EPOC en edades avanzadas o si la edad refleja la suma de las exposiciones acumuladas a lo largo de la vida.⁽⁶⁴⁾ El envejecimiento de las vías respiratorias y el parénquima imitan algunos de los cambios estructurales asociados a la EPOC.⁽⁶⁴⁾ Pueden observarse diferencias relacionadas con el sexo en las vías inmunitarias y el patrón de daño de las vías respiratorias, lo que podría ser clínicamente importante. Se necesita más trabajo en esta área. En el pasado, la mayoría de los estudios informaron que la prevalencia y la mortalidad de la EPOC son mayores entre los varones que entre las mujeres, pero datos posteriores de países desarrollados han informado que la prevalencia de la EPOC es ahora casi igual en varones y mujeres, probablemente reflejando los patrones cambiantes del tabaquismo.⁽⁶⁵⁾ Aunque controvertidos, algunos estudios han sugerido que las mujeres pueden ser más susceptibles a los efectos nocivos del tabaquismo que los varones,^(18,66-68) lo que lleva a una enfermedad más grave por la cantidad equivalente de cigarrillos consumidos.⁽⁶⁹⁾ Esta noción ha sido validada en estudios con animales y muestras de patología humana, que han demostrado una mayor carga de enfermedad de las vías respiratorias bajas en las mujeres en comparación con los varones con EPOC a pesar de un historial similar de exposición al humo del tabaco.^(70,71) Una revisión sistemática y un metanálisis de la prevalencia mundial de la EPOC informó diferencias de prevalencia basadas en el sexo de la carga mundial de morbilidad de la OMS entre las subregiones. En las mujeres, la prevalencia más alta de EPOC se observó en América del Norte (8,07% vs. 7,30%) y en entornos urbanos (13,03% vs. 8,34%). Utilizando las categorías de ingresos del Banco Mundial, la prevalencia fue más alta en los países de ingresos medianos altos para los varones (9,00%) y en los países de ingresos altos para las mujeres. Las mujeres con EPOC también pueden presentar enfermedades concomitantes como bronquiectasias y apnea obstructiva del sueño.⁽⁷²⁾

Crecimiento y desarrollo pulmonar

Los procesos que ocurren durante la gestación, el nacimiento y las exposiciones durante la infancia y la adolescencia afectan el crecimiento pulmonar.^(73,74) La función pulmonar máxima alcanzada reducida (medida por espirometría) puede identificar a las personas que tienen un mayor riesgo de desarrollar EPOC.^(4,8) Cualquier factor que afecte el crecimiento pulmonar durante la gestación y la niñez tiene el potencial de aumentar el riesgo de que una persona desarrolle EPOC. Por ejemplo, un amplio estudio y un metanálisis confirmaron una asociación positiva entre el peso al nacer y el FEV₁ en la edad adulta,⁽⁷⁵⁾ y varios estudios han encontrado un efecto de las infecciones pulmonares en la primera infancia. Los factores en la vida temprana denominados "factores de desventaja en la niñez" parecen ser tan importantes como el tabaquismo intenso para predecir la función pulmonar en la vida adulta.⁽⁷⁵⁾ Un estudio evaluó tres cohortes longitudinales diferentes y encontró que aproximadamente el 50% de los pacientes desarrolló EPOC debido a un deterioro acelerado en el FEV₁ con el tiempo, mientras que el otro 50% desarrolló EPOC debido al crecimiento y desarrollo anormal de los pulmones (con una disminución normal de la función pulmonar con el tiempo; **Figura 1.2**).⁽⁷⁾ La Encuesta Nacional de Salud y Desarrollo del Consejo de Investigación Médica documentó una interacción sinérgica entre el tabaquismo y la infección respiratoria infantil, así como del hacinamiento en el hogar a edades tempranas con la función pulmonar a los 43 años.⁽⁷⁶⁾

PROGRESIÓN DEL FEV₁ EN EL TIEMPO



Nota: Este es un diagrama simplificado de la progresión en el tiempo del FEV₁. En realidad, existe una enorme heterogeneidad en la tasa de disminución en el FEV₁, debido a las interacciones complejas de los genes con las exposiciones ambientales y los factores de riesgo a lo largo de la vida de una persona [adaptado de Lange et al. NEJM 2015;373:111-22]

FIGURA 1.2

Investigaciones recientes han mostrado que la EPOC puede ser el resultado de una función pulmonar máxima reducida en la edad adulta temprana y/o un deterioro acelerado de la función pulmonar.^(77,78) Esta nueva perspectiva abre nuevas oportunidades para la prevención y el diagnóstico y tratamiento tempranos⁽⁷⁹⁾ pero, al mismo tiempo, ha generado varios términos nosológicos que requieren una adecuada definición para evitar confusiones y facilitar futuras investigaciones.⁽⁸⁰⁾

- ▶ **EPOC temprana.** La palabra "temprano" significa "cerca del comienzo de un proceso". Debido a que la EPOC puede comenzar temprano en la vida y tardar mucho en manifestarse clínicamente, es difícil identificar la EPOC "temprana". Además, hay que diferenciar un "temprano" biológico relacionado con los mecanismos iniciales que eventualmente conducen a la EPOC de un "temprano" clínico, que refleja la percepción inicial de los síntomas, la limitación funcional y/o las alteraciones estructurales observadas. Por lo tanto, se propone utilizar el término "EPOC temprana" solo para discutir "biología temprana", cuando sea apropiado.

- ▶ **EPOC leve.** Algunos estudios han utilizado la limitación del flujo aéreo “leve” como un sustituto de la enfermedad “temprana”.⁽⁸¹⁾ Esta suposición es incorrecta porque no todos los pacientes comenzaron su recorrido desde una función pulmonar máxima normal en la edad adulta, por lo que algunos de ellos podrían nunca haber sufrido una enfermedad “leve” en términos de “gravedad” de la limitación del flujo aéreo.⁽⁷⁷⁾ Además, la enfermedad “leve” puede ocurrir a cualquier edad y puede progresar o no con el tiempo.⁽⁷⁸⁾ En consecuencia, proponemos que “leve” no debe usarse para identificar la EPOC “temprana” sino únicamente para describir la gravedad de la limitación al flujo aéreo existente.
- ▶ **EPOC en jóvenes.** El término “EPOC en jóvenes” es sencillo porque se relaciona directamente con la edad cronológica del sujeto. Dado que la función pulmonar alcanza su punto máximo alrededor de los 20 a 25 años,⁽⁸²⁾ se propone considerar operativamente la “EPOC en jóvenes” para aquellos pacientes incluidos en el rango de edad de 20 a 50 años.⁽⁸³⁾ Es de destacar que esto puede incluir pacientes que nunca habían alcanzado una función pulmonar máxima normal en la edad adulta temprana y/o aquellos con deterioro temprano acelerado de la función pulmonar.^(84,85) La EPOC en los jóvenes puede tener un impacto sustancial en la salud y, con frecuencia, no se diagnostica ni se trata. Puede haber alteraciones pulmonares estructurales y funcionales importantes. Una proporción significativa de jóvenes con EPOC informa de antecedentes familiares de enfermedades respiratorias y/o eventos tempranos (incluyendo hospitalizaciones antes de los 5 años), lo que respalda aún más la posibilidad de que la EPOC se origine en las primeras etapas de la vida.^(80, 85)
- ▶ **Pre-EPOC.** Este término se ha propuesto recientemente para identificar a las personas (importante, de cualquier edad) que tienen síntomas respiratorios con o sin alteraciones estructurales y/o funcionales detectables, en ausencia de limitación del flujo aéreo, y que pueden (o no) desarrollar limitación persistente del flujo aéreo (es decir, EPOC) a lo largo del tiempo.⁽⁸⁶⁾

Una publicación muy reciente respalda la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con EPOC previa como en jóvenes con EPOC.⁽⁸⁷⁾

Exposición a partículas

En todo el mundo, el tabaquismo es el factor de riesgo más común de EPOC. Los fumadores de cigarrillos tienen una prevalencia más alta de síntomas respiratorios y alteraciones de la función pulmonar, una mayor tasa anual de disminución del FEV₁ y una mayor tasa de mortalidad por EPOC que los no fumadores.⁽⁸⁸⁾ Otros tipos de tabaco (p. ej., pipa, cigarro, pipa de agua)⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾ y la marihuana⁽⁹²⁾ también son factores de riesgo de EPOC. La exposición pasiva al humo del cigarrillo, también conocida como humo de tabaco ambiental (HTA), también puede contribuir a los síntomas respiratorios y la EPOC⁽⁹³⁾ al aumentar la carga total de partículas y gases inhalados en los pulmones. Fumar durante el embarazo puede representar un riesgo para el feto, al afectar el crecimiento y el desarrollo de los pulmones en el útero y posiblemente la preparación del sistema inmunológico.⁽⁹⁴⁾

Las exposiciones ocupacionales, incluyendo polvos orgánicos e inorgánicos, agentes químicos y humos, son un factor de riesgo subestimado para la EPOC.^(10,95) Las personas expuestas a la inhalación de altas dosis de pesticidas tienen una mayor incidencia de síntomas respiratorios, obstrucción de las vías respiratorias y EPOC.^(96,97) Un estudio de la cohorte poblacional de biobancos del Reino Unido identificó ocupaciones, incluyendo escultores, jardineros y trabajadores de almacenes, que se relacionaron con un mayor riesgo de EPOC entre los que nunca habían fumado y los que nunca habían sido asmáticos.⁽⁹⁸⁾ Un estudio observacional transversal demostró que la exposición autoinformada al polvo y humos en el lugar de trabajo no solo se asocia a una mayor limitación del flujo aéreo y síntomas respiratorios, sino también a más enfisema y atrapamiento de gas, evaluados por tomografía computarizada, tanto en varones como en mujeres.⁽⁹⁹⁾ Un análisis de la amplia encuesta *National Health and Nutrition Examination Survey III* basada en la población de EE. UU. de casi 10.000 adultos de 30 a 75 años, estimó que la fracción de EPOC atribuible a exposiciones en el lugar de trabajo era del 19,2% en general y del 31,1% entre los que nunca habían fumado.⁽¹⁰⁰⁾ Estas estimaciones son consistentes con una declaración publicada por la *American Thoracic Society* que concluyó que las exposiciones ocupacionales representan el 10-20% de los síntomas o del deterioro funcional compatible con la EPOC.⁽¹⁰¹⁾ Es probable que el riesgo de exposición ocupacional en áreas menos reguladas del mundo sea mucho mayor que el informado en estudios de Europa y América del Norte.

La madera, el estiércol de animales, los residuos de cultivos y el carbón, que normalmente se queman en fuegos abiertos o estufas que funcionan mal, pueden provocar niveles muy altos de contaminación del aire interior.⁽¹⁰²⁾ Existe una creciente evidencia de que la exposición de la biomasa interior a los combustibles modernos y tradicionales utilizados al cocinar puede predisponer a las mujeres a desarrollar EPOC en muchos países en desarrollo.⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾ Casi tres mil millones de personas en todo el mundo utilizan biomasa y carbón como principal fuente de energía para cocinar, calefacción y otras necesidades domésticas, por lo que la población en riesgo en todo el mundo es muy importante.^(107,108) Existe falta de investigación sobre la EPOC relacionada con la biomasa,⁽¹⁰⁹⁾ aunque hay pruebas limitadas, a partir de un estudio observacional, de que cambiar a combustibles de cocina más limpios o reducir la exposición puede disminuir el riesgo de EPOC en los no fumadores.⁽¹¹⁰⁾

Los altos niveles de contaminación del aire urbano son perjudiciales para las personas con enfermedades cardíacas o pulmonares existentes. El papel de la contaminación del aire exterior como factor de riesgo de EPOC no está clara, pero su papel parece ser relativamente pequeño en los adultos en comparación con el papel del tabaquismo.⁽¹⁰⁾ Existe una asociación significativa entre los niveles ambientales de material particulado y la incidencia de EPOC.^(111,112) Sin embargo, existe evidencia de que la contaminación del aire tiene un impacto significativo en la maduración y el desarrollo de los pulmones. Por ejemplo, el *Children's Health Study* encontró que los niños de las comunidades con los niveles más altos de dióxido de nitrógeno (NO₂) al aire libre y material particulado en <2,5 µm de diámetro aerodinámico (PM2.5) tenían casi 5 veces más probabilidades de tener una función pulmonar reducida (definido como FEV₁ <80% del predicho) en comparación con los niños de las comunidades con los niveles más bajos de NO₂ y PM2.5.⁽¹¹³⁾ Es importante destacar que la reducción en los niveles de NO₂ y PM2.5 en el ambiente mitigó significativamente el riesgo de experimentar crecimiento pulmonar alterado.⁽¹¹⁴⁾ Sin embargo, aún no se han resuelto los efectos relativos de las exposiciones a corto plazo, los picos altos y las exposiciones de bajo nivel a largo plazo.

Estatus socioeconómico

La pobreza se asocia consistentemente a obstrucción del flujo aéreo⁽¹¹⁵⁾ y el nivel socioeconómico más bajo se asocia a un mayor riesgo de desarrollar EPOC.^(116,117) No está claro, sin embargo, si este patrón refleja la exposición a contaminantes del aire en interiores y exteriores, hacinamiento, mala nutrición, infecciones u otros factores relacionados con el bajo nivel socioeconómico.

Asma e hiperreactividad de las vías respiratorias

El asma puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la limitación crónica del flujo aéreo y EPOC. En un informe de una cohorte longitudinal del *Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease*, se encontró que los adultos con asma tenían un riesgo 12 veces mayor de contraer EPOC con el tiempo en comparación con los que no tenían asma, después de ajustar según tabaquismo.⁽¹¹⁸⁾ Otro estudio longitudinal de personas con asma encontró que alrededor del 20% de los sujetos desarrolló una limitación irreversible del flujo aéreo y un coeficiente de transferencia reducido.⁽¹¹⁹⁾ En un tercer estudio longitudinal se observó que el asma autoinformado se relacionó con una pérdida excesiva del FEV₁ en la población general.⁽¹²⁰⁾ En un estudio que examinó el patrón de disminución del crecimiento pulmonar en niños con asma, se encontró que el 11% presentaba deterioro de la función pulmonar consistente con la clasificación espirométrica de la EPOC en la edad adulta temprana.⁽¹²¹⁾ En la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea, la hiperreactividad de las vías respiratorias ocupó el segundo lugar, solo después del tabaquismo como principal factor de riesgo de EPOC, responsable del 15% del riesgo atribuible en la población (el tabaquismo tuvo un riesgo atribuible en la población de 39%)⁽¹²²⁾ La patología de la limitación crónica del flujo aéreo en los no fumadores y no fumadores asmáticos es marcadamente diferente, lo que sugiere que las dos entidades de la enfermedad pueden seguir siendo diferentes incluso cuando se presentan con una función pulmonar igualmente reducida.^(118,123,124) Sin embargo, separar el asma de la EPOC en adultos en ocasiones puede resultar clínicamente difícil.

La hipersensibilidad de las vías respiratorias puede existir sin un diagnóstico clínico de asma y se ha demostrado en estudios poblacionales que es un predictor independiente de EPOC y mortalidad respiratoria,^(125,126) así como un indicador de riesgo de disminución excesiva de la función pulmonar en pacientes con EPOC leve.⁽¹²⁷⁾

Bronquitis crónica

En el estudio clásico de Fletcher y colaboradores, la bronquitis crónica no se relacionó con una disminución acelerada de la función pulmonar.^(117,128) Sin embargo, estudios posteriores observaron una asociación entre la hipersecreción de

moco y el aumento de la disminución del FEV₁,⁽¹²⁹⁾ y en adultos jóvenes que fuman, la presencia de bronquitis crónica se relacionó con una mayor probabilidad de desarrollar EPOC.⁽¹³⁰⁾ La bronquitis crónica también se relacionó con un mayor riesgo en el número total y la gravedad de las exacerbaciones.⁽¹³¹⁾

Infecciones

Los antecedentes de infecciones respiratorias graves en la niñez se relacionaron con una función pulmonar reducida y un aumento de los síntomas respiratorios en la edad adulta.⁽¹²²⁾ Hay pruebas de que los pacientes con VIH tienen un mayor riesgo de EPOC en comparación con los controles VIH negativos (11 estudios; *odds ratio* combinado para 1,14 [IC del 95%: 1,05; 1,25]);⁽¹³²⁾ también se ha identificado la tuberculosis (TB) como un factor de riesgo de EPOC (23 estudios; *odds ratio* combinado 2,59 [IC del 95%: 2,12 a 3,15]). La prevalencia combinada de EPOC en pacientes con TB pulmonar previa fue del 21% [IC del 95%: 16 a 25%].^(133,134) Además, la tuberculosis es tanto un diagnóstico diferencial de la EPOC como una comorbilidad potencial.^(135,136)

PATOLOGÍA, PATOGÉNESIS Y FISIOPATOLOGÍA

La inhalación de humo de cigarrillo u otras partículas nocivas, como el humo de combustibles de biomasa, causa inflamación pulmonar. La inflamación pulmonar normal parece modificarse en pacientes que desarrollan EPOC. Esta respuesta inflamatoria crónica puede inducir la destrucción del tejido parenquimatoso (lo que da lugar a enfisema) y la interrupción de los mecanismos normales de reparación y defensa (lo que da como resultado fibrosis de las vías respiratorias periféricas). Estos cambios patológicos conducen a atrapamiento aéreo y limitación progresiva del flujo aéreo. A continuación, se presenta una breve revisión general que describe y resume los cambios patológicos en la EPOC, sus mecanismos celulares y moleculares, y cómo estos subyacen a las alteraciones fisiológicas y los síntomas característicos de esta enfermedad.

Patología

Los cambios patológicos característicos de la EPOC se encuentran en las vías respiratorias, el parénquima pulmonar y la vasculatura pulmonar.⁽¹³⁷⁾ Los cambios patológicos observados en la EPOC incluyen inflamación crónica, con un mayor número de tipos de células inflamatorias específicas en diferentes partes del pulmón y cambios estructurales resultantes por repetidas lesiones y reparaciones. En general, los cambios inflamatorios y estructurales de las vías respiratorias aumentan con la gravedad de la enfermedad y persisten al dejar de fumar. La mayoría de los datos patológicos provienen de estudios en fumadores y no se puede suponer necesariamente el mismo equilibrio de enfermedad de las vías respiratorias y del parénquima cuando operan otros factores. La inflamación sistémica puede estar presente y podría influir en las múltiples enfermedades concomitantes que se encuentran en los pacientes con EPOC.⁽¹³⁸⁾

Patogénesis

La inflamación observada en el tracto respiratorio de los pacientes con EPOC parece ser una modificación de la respuesta inflamatoria normal del tracto respiratorio a irritantes crónicos, como el humo del cigarrillo. Los mecanismos de esta inflamación amplificada aún no se comprenden, pero pueden, al menos en parte, estar determinados genéticamente. Aunque algunos pacientes desarrollan EPOC sin fumar, aún se desconoce la naturaleza de la respuesta inflamatoria en estos pacientes. Es probable que el estrés oxidativo y un exceso de proteinasas en el pulmón modifiquen aún más la inflamación pulmonar. Juntos, estos mecanismos pueden conducir a los cambios patológicos característicos de la EPOC. La inflamación pulmonar persiste después de dejar de fumar a través de mecanismos desconocidos, aunque los autoantígenos y las perturbaciones en el microbioma pulmonar pueden influir.^(139,140) Mecanismos similares pueden ocurrir para las enfermedades crónicas concomitantes.

Estrés oxidativo. El estrés oxidativo puede ser un mecanismo amplificador importante en la EPOC.^(138,141) Los biomarcadores del estrés oxidativo (p. ej., peróxido de hidrógeno, 8-isoprostano) aumentan en el condensado del aire exhalado, el esputo y la circulación sistémica de los pacientes con EPOC. El estrés oxidativo aumenta aún más durante las exacerbaciones. Los oxidantes son generados por el humo del cigarrillo y otras partículas inhaladas, y son liberados por células inflamatorias activadas como macrófagos y neutrófilos. También puede haber una reducción de los antioxidantes endógenos en los pacientes con EPOC como resultado de la reducción de los niveles del factor de transcripción Nrf2 que regula muchos genes antioxidantes.^(135,142)

Desequilibrio proteasa-antiproteasa. Existe evidencia convincente de un desequilibrio en los pulmones de los pacientes con EPOC entre las proteasas que descomponen los componentes del tejido conectivo y las antiproteasas que contrarrestan esta acción.⁽¹⁴³⁾ Se han observado niveles aumentados de varias proteasas, derivadas de células inflamatorias y células epiteliales, en pacientes con EPOC. Existe una creciente evidencia de que estas proteasas pueden interactuar entre sí. Se cree que la destrucción de elastina, un componente principal del tejido conectivo en el parénquima pulmonar, mediada por proteasa, es una característica importante del enfisema, pero puede ser más difícil de establecer en los cambios de las vías respiratorias.⁽¹⁴⁴⁾

Células inflamatorias. La EPOC se caracteriza por un mayor número de macrófagos en las vías respiratorias periféricas, el parénquima pulmonar y los vasos pulmonares, junto con un aumento de neutrófilos activados y un aumento de linfocitos que incluyen células Tc1, Th1, Th17 e ILC3. En algunos pacientes, también puede haber aumentos de eosinófilos, células Th2 o ILC2. Todas estas células inflamatorias, junto con las células epiteliales y otras células estructurales, liberan múltiples mediadores inflamatorios.⁽¹³⁸⁾ Un estudio sugiere que la deficiencia local de IgA se relaciona con la translocación bacteriana, la inflamación de las vías respiratorias bajas y la remodelación de las vías respiratorias.⁽¹⁴⁵⁾

Mediadores inflamatorios. La amplia variedad de mediadores inflamatorios que se ha visto que aumentan en pacientes con EPOC atraen células inflamatorias de la circulación (factores quimiotácticos), amplifican el proceso inflamatorio (citocinas proinflamatorias) e inducen cambios estructurales (factores de crecimiento).⁽¹⁴⁶⁾

Fibrosis peribronquiolar e intersticial. Se notificaron fibrosis peribronquiolar y opacidades intersticiales en pacientes con EPOC o fumadores asintomáticos.^(139,147-149) Se puede encontrar una producción excesiva de factores de crecimiento en fumadores o en aquellos con inflamación previa de las vías respiratorias que tienen EPOC.⁽¹⁵⁰⁾ La inflamación puede preceder al desarrollo de fibrosis o la lesión repetida de la pared de las vías respiratorias puede conducir a una producción excesiva de tejido muscular y fibroso.⁽¹⁵¹⁾ Esto podría ser un factor que contribuye al desarrollo de la limitación de las vías respiratorias bajas y, finalmente, a la obliteración que puede preceder al desarrollo de enfisema.⁽¹⁵²⁾

Diferencias en la inflamación entre EPOC y asma. Aunque tanto la EPOC como el asma se relacionan con la inflamación crónica del tracto respiratorio, existen diferencias en las células inflamatorias y los mediadores involucrados en las dos enfermedades.⁽¹⁵³⁾ Algunos pacientes con EPOC tienen un patrón inflamatorio con aumento de eosinófilos.⁽¹⁵⁴⁾

Acortamiento de los telómeros. Un estudio prospectivo mostró una asociación entre el acortamiento acelerado de los telómeros (un marcador de envejecimiento acelerado) y el empeoramiento progresivo del intercambio de gases pulmonares, hiperinflación pulmonar y afección extrapulmonar en pacientes con EPOC seguidos durante 10 años. Los telómeros persistentemente más cortos durante este tiempo de observación aumentan el riesgo de mortalidad por todas las causas.⁽¹⁵⁵⁾

Fisiopatología

Ahora se comprende bien cómo el proceso de la enfermedad subyacente en la EPOC conduce a las alteraciones fisiológicas y los síntomas característicos. Por ejemplo, la inflamación y el estrechamiento de las vías respiratorias periféricas conduce a una disminución del FEV₁.⁽¹⁵⁶⁾ La destrucción del parénquima debido al enfisema también contribuye a la limitación del flujo aéreo y conduce a una menor transferencia de gas. También hay evidencia emergente que sugiere que además del estrechamiento de las vías respiratorias, hay una pérdida de las vías respiratorias bajas, lo que puede contribuir a la limitación del flujo aéreo.⁽¹⁵⁷⁾

Limitación del flujo aéreo y atrapamiento de gases. La extensión de la inflamación, la fibrosis y los exudados luminales en las vías respiratorias pequeñas se correlacionan con la reducción del FEV₁ y el cociente FEV₁/FVC, y probablemente con la disminución acelerada del FEV₁ que es característica de la EPOC.⁽¹⁵⁶⁾ Esta limitación de las vías respiratorias periféricas atrapa progresivamente gas durante la espiración, lo que resulta en hiperinflación. La hiperinflación estática reduce la capacidad inspiratoria y se asocia comúnmente a la hiperinflación dinámica durante el ejercicio que conduce a un aumento de la disnea y limitación de la capacidad de ejercicio. Estos factores contribuyen al deterioro de las propiedades contráctiles intrínsecas de los músculos respiratorios. Se cree que la hiperinflación se desarrolla tempranamente en la enfermedad y es el mecanismo principal de la disnea de esfuerzo.^(158,159) Los broncodilatadores que actúan en las vías respiratorias periféricas reducen el atrapamiento de gas, lo que disminuye el volumen pulmonar y mejora los síntomas y la capacidad de ejercicio.⁽¹⁶⁰⁾

Alteraciones en el intercambio de gases. Las alteraciones en el intercambio de gases provocan hipoxemia e hipercapnia y tienen varios mecanismos en la EPOC. En general, la transferencia de gas para oxígeno y dióxido de carbono empeora a medida que avanza la enfermedad. La ventilación reducida también puede deberse a una reducción del impulso ventilatorio o al aumento de la ventilación del espacio muerto.⁽¹⁵⁹⁾ Esto puede conducir a la retención de dióxido de carbono cuando se combina con ventilación reducida, debido a un mayor esfuerzo para respirar por una limitación grave, e hiperinflación junto con deterioro de los músculos ventilatorios. Las alteraciones en la ventilación alveolar y un lecho vascular pulmonar reducido empeoran aún más las alteraciones VA/Q (relación ventilación-perfusión).⁽¹⁶¹⁾

Hipersecreción de moco. La hipersecreción de moco, que da como resultado una tos productiva crónica, es una característica de la bronquitis crónica y no está necesariamente asociada a la limitación del flujo aéreo. Por el contrario, no todos los pacientes con EPOC tienen hipersecreción de moco sintomática. Cuando está presente, la hipersecreción de moco se debe a un mayor número de células caliciformes y glándulas submucosas agrandadas, tanto por la irritación crónica de las vías respiratorias por el humo del cigarrillo como por otros agentes nocivos. Varios mediadores y proteasas estimulan la hipersecreción de moco y muchos de ellos ejercen sus efectos mediante la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).⁽¹⁶²⁾

Hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar se puede desarrollar tarde en el curso de la EPOC y se debe principalmente a la vasoconstricción hipóxica de las pequeñas arterias pulmonares, lo que eventualmente da como resultado cambios estructurales que incluyen hiperplasia de la íntima y posterior hipertrofia/hiperplasia del músculo liso.⁽¹⁶³⁾ Incluso en la EPOC leve o en fumadores susceptibles a enfisema,^(164,165) hay alteraciones significativas en el flujo sanguíneo microvascular pulmonar, que empeoran con la progresión de la enfermedad.⁽¹⁶⁶⁾

En la EPOC también se observa una respuesta inflamatoria en los vasos, similar a la observada en las vías respiratorias, junto con evidencia de disfunción de las células endoteliales. La pérdida del lecho capilar pulmonar en el enfisema puede contribuir aún más a aumentar la presión en la circulación pulmonar. La hipertensión pulmonar progresiva puede dar lugar a hipertrofia del ventrículo derecho y, finalmente, a insuficiencia cardíaca derecha. Curiosamente, se ha demostrado que el diámetro de la arteria pulmonar, medido en la tomografía computarizada (TC), se relaciona con el riesgo de exacerbación, independientemente de los antecedentes previos de exacerbaciones.⁽¹⁶⁷⁾ Esto sugiere que las alteraciones en la vasculatura pulmonar son impulsores importantes, pero poco reconocidos, de los síntomas y las exacerbaciones de la EPOC.

Exacerbaciones. Las exacerbaciones de los síntomas respiratorios desencadenados por infecciones respiratorias por bacterias o virus (que pueden coexistir), contaminantes ambientales o factores desconocidos a menudo ocurren en pacientes con EPOC; una respuesta característica con aumento de la inflamación ocurre durante episodios de infección bacteriana o viral. Durante las exacerbaciones hay un aumento de la hiperinflación y el atrapamiento de gas, con reducción del flujo espiratorio, lo que explica el aumento de la disnea.⁽¹⁶⁸⁾ También hay un empeoramiento de las alteraciones de V_A/Q que pueden dar lugar a hipoxemia.⁽¹⁶⁹⁾ Durante las exacerbaciones hay evidencia de un aumento de la inflamación de las vías respiratorias. Otras afecciones (neumonía, tromboembolismo e insuficiencia cardíaca aguda) pueden simular o agravar una exacerbación de la EPOC.

Manifestaciones sistémicas. La mayoría de los pacientes con EPOC tiene enfermedades crónicas concomitantes relacionadas con los mismos factores de riesgo, es decir, tabaquismo, envejecimiento e inactividad, que pueden tener un impacto importante en el estado de salud y la supervivencia.⁽¹⁷⁰⁾ La limitación del flujo aéreo y, en particular, la hiperinflación afectan la función cardíaca y el intercambio de gases.⁽¹⁶⁸⁾ Los mediadores inflamatorios en la circulación pueden contribuir al desgaste del músculo esquelético y la caquexia, y pueden iniciar o empeorar comorbilidades como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, osteoporosis, anemia normocítica, diabetes y síndrome metabólico.

REFERENCIAS

1. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit. Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality. 2013. <https://www.lung.org/assets/documents/research/copd-trend-report.pdf> (último acceso octubre de 2021).
2. Kim V, Crapo J, Zhao H, et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD Gene. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(3): 332-9.
3. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; **374**(19): 1811-21.
4. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; **175**(9): 1539-49.
5. 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.
6. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**(9859): 2163-96.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
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.
11. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; **374**(9691): 733-43.
12. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; **3**(11): e442.
13. World Health Organization. World Health Organization (WHO) Website. <http://www.who.int> (último acceso octubre de 2021).
14. World Health Organization. The Global Health Observatory, Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> (último acceso octubre de 2021).
15. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; **28**(3): 523-32.
16. Quach A, Giovannelli J, Cherot-Korobis N, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med* 2015; **109**(12): 1553-61.
17. Adeloje D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; **5**(2): 020415.
18. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 1507-14.
19. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2019; **25**(1): 47-57.
20. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; **366**(9500): 1875-81.
21. Schirnhöfer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007; **131**(1): 29-36.
22. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London, disponible en: <http://www.boldstudy.org/> [último acceso octubre de 2021].
23. Burney P, Patel J, Minelli C, et al. Prevalence and Population Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **203**(11): 1353-65.
24. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; **139**(4): 752-63.
25. Al Ghobain M, Alhamad EH, Alorainy HS, Al Kassimi F, Lababidi H, Al-Hajjaj MS. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Riyadh, Saudi Arabia: a BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; **19**(10): 1252-7.
26. Denguezli M, Daldoul H, Harrabi I, et al. COPD in Nonsmokers: Reports from the Tunisian Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *PLoS One* 2016; **11**(3): e0151981.

27. El Rhazi K, Nejari C, BenJelloun MC, El Biaze M, Attassi M, Garcia-Larsen V. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Fez, Morocco: results from the BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; **20**(1): 136-41.
28. Obaseki DO, Erhabor GE, Gnatiuc L, Adewole OO, Buist SA, Burney PG. Chronic Airflow Obstruction in a Black African Population: Results of BOLD Study, Ile-Ife, Nigeria. *COPD* 2016; **13**(1): 42-9.
29. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; **5**(2): 020415.
30. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; **385**(9963): 117-71.
31. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; **27**(2): 397-412.
32. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060, información online disponible en: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections_method.pdf [último acceso octubre de 2021].
33. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(6): 585-96.
34. Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One* 2018; **13**(2): e0193143.
35. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(8): 631-9.
36. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest* 2015; **148**(1): 138-50.
37. World Health Organization. Evidence-Informed Policy Network: EVIPnet in Action. <https://www.who.int/initiatives/evidence-informed-policy-network> (último acceso octubre de 2021).
38. 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.
39. Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(8): 599-609.
40. Schneider A, Gantner L, Maag I, Borst MM, Wensing M, Szecsenyi J. Are ICD-10 codes appropriate for performance assessment in asthma and COPD in general practice? Results of a cross sectional observational study. *BMC Health Serv Res* 2005; **5**(1): 11.
41. Cooke CR, Joo MJ, Anderson SM, et al. The validity of using ICD-9 codes and pharmacy records to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Health Serv Res* 2011; **11**: 37.
42. Stein BD, Bautista A, Schumock GT, et al. The validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification diagnosis codes for identifying patients hospitalized for COPD exacerbations. *Chest* 2012; **141**(1): 87-93.
43. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006; **28**(4): 781-5.
44. Hoyert DL, Xu JQ. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2011; **61**(6): 1-65.
45. European Respiratory Society on behalf of the Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The Global Impact of Respiratory Disease, Second Edition. 2017. https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf (último acceso octubre de 2021).
46. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; **5**: 235-45.
47. Zafari Z, Li S, Eakin MN, Bellanger M, Reed RM. Projecting Long-term Health and Economic Burden of COPD in the United States. *Chest* 2021; **159**(4): 1400-10.
48. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**(5): 704-7.
49. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; **349**(9064): 1498-504.
50. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017; **5**(9): 691-706.
51. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; **310**(6): 591-608.
52. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(7): 543-50.
53. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; **367**(9518): 1216-9.

54. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; **365**(9478): 2225-36.
55. Blanco I, Diego I, Bueno P, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of α (1)-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020; **29**(157): 200014.
56. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(8 Pt 1): 1419-24.
57. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2599-608.
58. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet* 2019; **95**(1): 53-62.
59. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010; **42**(3): 200-2.
60. Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009; **5**(3): e1000421.
61. Soler Artigas M, Wain LV, Repapi E, et al. Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive lung disease, and their joint effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(7): 786-95.
62. Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010; **42**(1): 36-44.
63. Cho MH, McDonald ML, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(3): 214-25.
64. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015; **70**(5): 482-9.
65. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 597-611.
66. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(4): 414-20.
67. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010; **36**(5): 1034-41.
68. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**(6): 2152-8.
69. Amaral AFS, Strachan DP, Burney PGJ, Jarvis DL. Female Smokers Are at Greater Risk of Airflow Obstruction Than Male Smokers. UK Biobank. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(9): 1226-35.
70. Martinez FJ, Curtis JL, Sciruba F, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **176**(3): 243-52.
71. Tam A, Churg A, Wright JL, et al. Sex Differences in Airway Remodeling in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(8): 825-34.
72. Montserrat-Capdevila J, Marsal JR, Ortega M, et al. Clinico-epidemiological characteristics of men and women with a new diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: a database (SIDIAP) study. *BMC Pulm Med* 2021; **21**(1): 44.
73. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; **303**(6804): 671-5.
74. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993; **152**(1): 55-8.
75. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; **60**(10): 851-8.
76. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(8): 1021-30.
77. Agustí A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med* 2019; **7**(4): 358-64.
78. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2019; **381**(13): 1248-56.
79. Agustí A, Faner R. COPD beyond smoking: new paradigm, novel opportunities. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(5): 324-6.
80. Celli BR, Agustí A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res* 2018; **4**(1): 00132-2017.
81. Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; **377**(10): 923-35.
82. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(1): 3-10.
83. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, et al. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(12): 1540-51.
84. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J. Importance of Early COPD in Young Adults for Development of Clinical COPD: Findings from the Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(10): 1245-56.

85. Cosío BG, Pascual-Guardia S, Borrás-Santos A, et al. Phenotypic characterisation of early COPD: a prospective case-control study. *ERJ Open Res* 2020; **6**(4): 00047-2020.
86. Han MK, Agusti A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(4): 414-23.
87. Martínez F. A. A., Celli, B.R., Han, M.K., Allinson, J., Bhatt, S.P. Treatment Trials in Pre-COPD and Young COPD: Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; in press.
88. Kohansal R, Martínez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(1): 3-10.
89. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; **139**(4): 764-74.
90. She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest* 2014; **146**(4): 924-31.
91. Gunen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacah Z. Waterpipe tobacco smoking. *Tuberk Toraks* 2016; **64**(1): 94-6.
92. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009; **180**(8): 814-20.
93. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; **370**(9589): 751-7.
94. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**: 977-83.
95. 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.
96. Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2018; **73**(11): 1008-15.
97. Faruque MO, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Bültmann U, Vonk JM. Airborne occupational exposures and the risk of developing respiratory symptoms and airway obstruction in the Lifelines Cohort Study. *Thorax* 2021; **76**(8): 790-7.
98. De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, et al. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *Eur Respir J* 2019; **54**(1): 1900186.
99. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPD Gene. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **190**(7): 756-62.
100. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; **156**(8): 738-46.
101. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(5): 787-97.
102. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; **27**(3): 542-6.
103. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsfavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(7): 721-7.
104. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005; **366**(9480): 104-6.
105. Zhou Y, Zou Y, Li X, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med* 2014; **11**(3): e1001621.
106. Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res* 2018; **5**(1): e000246.
107. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; **36**(3): 408-21.
108. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; **11**(3): 375-87.
109. Ramírez-Venegas A, Velázquez-Uncal M, Aranda-Chávez A, et al. Bronchodilators for hyperinflation in COPD associated with biomass smoke: clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 1753-62.
110. Chan KH, Kurmi OP, Bennett DA, et al. Solid Fuel Use and Risks of Respiratory Diseases. A Cohort Study of 280,000 Chinese Never-Smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **199**(3): 352-61.
111. Shin S, Bai L, Burnett RT, et al. Air Pollution as a Risk Factor for Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. A 15-Year Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(9): 1138-48.
112. Liu S, Lim YH, Pedersen M, et al. Long-term air pollution and road traffic noise exposure and COPD: the Danish Nurse Cohort. *Eur Respir J* 2021.
113. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; **351**(11): 1057-67.

114. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med* 2015; **372**(10): 905-13.
115. Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* 2017; **49**(6).
116. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P, Forum of International Respiratory Societies working group c. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(2): 159-70.
117. 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.
118. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; **126**(1): 59-65.
119. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; **58**(4): 322-7.
120. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; **339**(17): 1194-200.
121. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med* 2016; **374**(19): 1842-52.
122. de Marco R, Accordini S, Marcon 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.
123. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(3): 418-24.
124. To T, Zhu J, Larsen K, et al. Progression from Asthma to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is Air Pollution a Risk Factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(4): 429-38.
125. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987; **136**(1): 62-8.
126. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; **356**(9238): 1313-7.
127. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153**(6 Pt 1): 1802-11.
128. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; **1**(6077): 1645-8.
129. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(6): 662-72.
130. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; **64**(10): 894-900.
131. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; **140**(3): 626-33.
132. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2018; **6**(2): e193-e202.
133. Fan H, Wu F, Liu J, et al. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2021; **9**(5): 390.
134. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2015; **32**: 138-46.
135. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; **30**(6): 1180-5.
136. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010; **15**(4): 623-8.
137. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009; **4**: 435-59.
138. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138**(1): 16-27.
139. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(4): 438-45.
140. Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; **13**(5): 567-9.
141. Domej W, Oetl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 1207-24.

142. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(12): 1196-207.
143. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(5 Pt 2): S49-52.
144. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016; **71**(2): 105-6.
145. Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH, et al. Secretory IgA Deficiency in Individual Small Airways Is Associated with Persistent Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(8): 1010-21.
146. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; **35**(1): 71-86.
147. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008; **39**(9): 1275-94.
148. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011; **364**(10): 897-906.
149. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA* 2016; **315**(7): 672-81.
150. Chung A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **174**(12): 1327-34.
151. Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011; **8**(4): 368-75.
152. Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009; **6**(8): 668-72.
153. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008; **8**(3): 183-92.
154. Global Initiative for Asthma. 2015 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) disponible en: <https://ginasthma.org/asthma-copd-and-asthma-copd-overlap-syndrome-acos/> (último acceso octubre de 2021).
155. Córdoba-Lanús E, Cazorla-Rivero S, García-Bello MA, et al. Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD. *Respir Res* 2021; **22**(1): 56.
156. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; **350**(26): 2645-53.
157. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; **365**(17): 1567-75.
158. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177**(6): 622-9.
159. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(12): 1384-94.
160. Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, et al. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; **11**(9): 1351-61.
161. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009; **106**(6): 1902-8.
162. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008; **32**(4): 1068-81.
163. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014; **23**(133): 350-5.
164. Iyer KS, Newell JD, Jr., Jin D, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(6): 652-61.
165. Alford SK, van Beek EJ, McLennan G, Hoffman EA. Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**(16): 7485-90.
166. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; **134**(4): 808-14.
167. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; **367**(10): 913-21.
168. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005; **26**(3): 420-8.
169. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; **10**(6): 1285-91.
170. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; **107**(9): 1376-84.

CAPÍTULO 2: DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN INICIAL

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- Se debe considerar el diagnóstico de EPOC en cualquier paciente que tenga disnea, tos crónica o producción de esputo, antecedentes de infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad.
- Se requiere espirometría para hacer el diagnóstico; la presencia de un 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 el nivel de limitación del flujo aéreo, el impacto de la enfermedad en el estado de salud del paciente y el riesgo de eventos futuros (como exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte) para orientar la terapia.
- Las enfermedades crónicas concomitantes ocurren con frecuencia en pacientes con EPOC, incluyendo enfermedades cardiovasculares, disfunción del músculo esquelético, síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, ansiedad y cáncer de pulmón. Estas comorbilidades deben buscarse activamente y tratarse de manera apropiada cuando estén presentes, ya que pueden influir en la mortalidad y las hospitalizaciones de forma independiente.

VÍAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA EPOC



FIGURA 2.1

DIAGNÓSTICO

Se debe considerar el diagnóstico de EPOC en cualquier paciente que tenga disnea, tos crónica o producción de esputo y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad (**Figura 2.1** y **Tabla 2.1**). La espirometría es necesaria para realizar el diagnóstico en este contexto clínico⁽¹⁾; la presencia de un FEV₁/FVC posbroncodilatador <0,70 confirma la presencia de limitación persistente al flujo de aire y, por tanto, de EPOC en pacientes con síntomas apropiados y exposiciones significativas a estímulos nocivos. La OMS ha definido un conjunto mínimo de intervenciones para el diagnóstico de EPOC en atención primaria⁽²⁾

INDICADORES CLAVE PARA CONSIDERAR UN DIAGNÓSTICO DE EPOC

Considerar el diagnóstico 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 característica y empeora 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 inferiores	
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.

TABLA 2.1

SÍNTOMAS

La disnea crónica y progresiva es el síntoma más característico de la EPOC. La tos con producción de esputo está presente hasta en el 30% de los pacientes. Estos síntomas pueden variar de un día a otro⁽³⁾ y pueden preceder al desarrollo de la limitación del flujo aéreo por muchos años. Las personas, en particular aquellas con factores de riesgo de EPOC, que presenten estos síntomas deben ser examinadas para buscar causa(s) subyacente(s). Estos síntomas deben utilizarse para ayudar a desarrollar las intervenciones adecuadas. La limitación significativa del flujo aéreo también puede estar presente sin disnea crónica y/o tos y producción de esputo y viceversa.⁽⁴⁾ Aunque la EPOC se define sobre la base de la limitación del flujo de aire, en la práctica, la decisión de buscar ayuda médica generalmente está determinada por el impacto de los síntomas sobre el estado funcional de un paciente. Una persona puede buscar atención médica debido a síntomas respiratorios crónicos o debido a un episodio agudo y transitorio de síntomas respiratorios exacerbados.

Disnea. La disnea, un síntoma cardinal de la EPOC, es una de las principales causas de discapacidad y ansiedad asociadas a la enfermedad.⁽⁵⁾ Los pacientes típicos con EPOC describen su disnea como una sensación de mayor esfuerzo para respirar, pesadez en el pecho, falta de aire o jadeo.⁽⁶⁾ Sin embargo, los términos utilizados para describir la disnea pueden variar tanto individual como culturalmente.⁽⁶⁾ Los pacientes con EPOC con frecuencia informan de disnea, especialmente durante el esfuerzo. Este síntoma es más prominente en las mujeres. Se debe priorizar el diagnóstico diferencial de la EPOC en los pacientes que se quejan de disnea.⁽⁷⁾ También se sabe que estos pacientes con puntajes altos de disnea incurren en mayores costos de atención médica.⁽⁸⁾

Tos. La tos crónica es a menudo el primer síntoma de la EPOC y el paciente con frecuencia la asocia a una consecuencia esperada del tabaquismo y/o exposiciones ambientales. Inicialmente, la tos puede ser intermitente, pero posteriormente puede estar presente todos los días, a menudo durante todo el día. La tos crónica en la EPOC puede ser productiva o improductiva.⁽⁹⁾ En algunos casos, puede desarrollarse una limitación significativa del flujo de aire sin la presencia de tos. Otras causas de tos crónica se enumeran en la **Tabla 2.2**.

Producción de esputo. Los pacientes con EPOC suelen presentar pequeñas cantidades de esputo persistente al toser. La producción regular de esputo durante tres o más meses en dos años consecutivos (en ausencia de cualquier otra condición que pueda explicarlo) es la definición clásica de bronquitis crónica,⁽¹⁰⁾ pero esta es una definición algo arbitraria que no refleja la totalidad del rango de producción de esputo que ocurre en la EPOC. La producción de esputo es a menudo difícil de evaluar porque los pacientes pueden tragar esputo en lugar de expectorarlo, un hábito que está sujeto a variaciones culturales y sexuales significativas. Además, la producción de esputo puede ser intermitente con períodos de exacerbación y remisión intercalados.⁽¹¹⁾ Los pacientes que producen grandes volúmenes de esputo pueden tener bronquiectasias subyacentes.^(12,13) La presencia de esputo purulento refleja un aumento de mediadores inflamatorios,^(14,15) y su presentación puede identificar el inicio de una exacerbación bacteriana, aunque la asociación es relativamente débil.^(15,16)

▶ OTRAS CAUSAS DE TOS CRÓNICA	
INTRATORÁCICA	<ul style="list-style-type: none">• Asma• Cáncer de pulmón• Tuberculosis• Bronquiectasias• Insuficiencia cardíaca izquierda• Fibrosis quística• Tos idiopática
EXTRATORÁCICA	<ul style="list-style-type: none">• Rinitis alérgica crónica• Síndrome de goteo postnasal (SGPN)• Síndrome de tos de las vías respiratorias superiores (STVRS)• Reflujo gastroesofágico• Medicamentos (por ej., inhibidores de la ECA)

TABLA 2.2

Sibilancias y opresión en el pecho. Las sibilancias y la opresión en el pecho son síntomas que pueden variar entre días o en el transcurso de un solo día. Pueden surgir sibilancias audibles a nivel laríngeo y no es necesario que estén acompañadas de alteraciones que se escuchan en la auscultación. Alternativamente, pueden presentarse sibilancias inspiratorias o espiratorias generalizadas en la auscultación. La opresión en el pecho a menudo sigue al esfuerzo, no siempre puede ser localizada, es de carácter muscular y puede deberse a la contracción isométrica de los músculos intercostales. La ausencia de sibilancias u opresión en el pecho no excluye el diagnóstico de EPOC, ni su presencia confirma un diagnóstico de asma.

Fatiga. La fatiga es la sensación subjetiva de cansancio o agotamiento y es uno de los síntomas más comunes y angustiantes que experimentan los pacientes con EPOC.⁽¹⁷⁾ Ellos describen la fatiga como una sensación de “cansancio general” o “agotamiento de la energía”.^(18,19) La fatiga afecta la capacidad del paciente para realizar las actividades de la vida diaria y su calidad de vida.

Características adicionales en la enfermedad grave. La fatiga, pérdida de peso, pérdida de masa muscular y anorexia son problemas comunes en los pacientes con EPOC grave y muy grave.⁽²⁰⁻²²⁾ Tienen importancia en el pronóstico^(23,24) y también pueden ser un signo de otras enfermedades, como tuberculosis o cáncer de pulmón y, por lo tanto, siempre deben investigarse. El síncope durante la tos ocurre debido a un rápido aumento de la presión intratorácica durante los ataques prolongados de tos. Los ataques de tos también pueden causar fracturas costales, que a veces son asintomáticas. El edema de las piernas puede ser el único indicador de la presencia de cor pulmonale. Los síntomas de depresión y/o ansiedad merecen una investigación específica al obtener la historia clínica porque son comunes en la EPOC⁽²⁵⁾ y están asociados a un estado de salud más precario, un mayor riesgo de exacerbaciones e ingreso hospitalario de emergencia.⁽²⁶⁾

ANTECEDENTES MÉDICOS

Un historial médico detallado de un nuevo paciente del que se sabe o se sospecha que tiene EPOC debe incluir:

- ▶ Exposición del paciente a factores de riesgo, como fumar y exposiciones ocupacionales o ambientales.
- ▶ Historial médico anterior, como asma, alergia, sinusitis o pólipos nasales; infecciones respiratorias en la infancia; VIH; tuberculosis; otras enfermedades respiratorias y no respiratorias crónicas.
- ▶ Antecedentes familiares de EPOC u otra enfermedad respiratoria crónica.
- ▶ Patrón de desarrollo de los síntomas: la EPOC se desarrolla típicamente en la vida adulta y la mayoría de los pacientes son conscientes de un aumento de la falta de aire, “resfriados invernales” más frecuentes o prolongados y alguna restricción social durante varios años antes de buscar ayuda médica.
- ▶ Historia de exacerbaciones u hospitalizaciones previas por trastorno respiratorio. Los pacientes pueden ser conscientes del empeoramiento periódico de los síntomas incluso si estos episodios no se han identificado como exacerbaciones de la EPOC.
- ▶ Presencia de comorbilidades, como enfermedades cardíacas, osteoporosis, trastornos musculoesqueléticos, ansiedad y depresión, y neoplasias que también pueden contribuir a la restricción de la actividad.
- ▶ Impacto de la enfermedad en la vida del paciente, incluyendo la limitación de la actividad, la pérdida del trabajo y su impacto económico, el efecto sobre las rutinas familiares, los sentimientos de depresión o ansiedad, el bienestar y la actividad sexual.
- ▶ El apoyo social y familiar que tenga el paciente disponible.
- ▶ Posibilidades de reducir los factores de riesgo, especialmente el abandono del hábito de fumar.

Examen físico

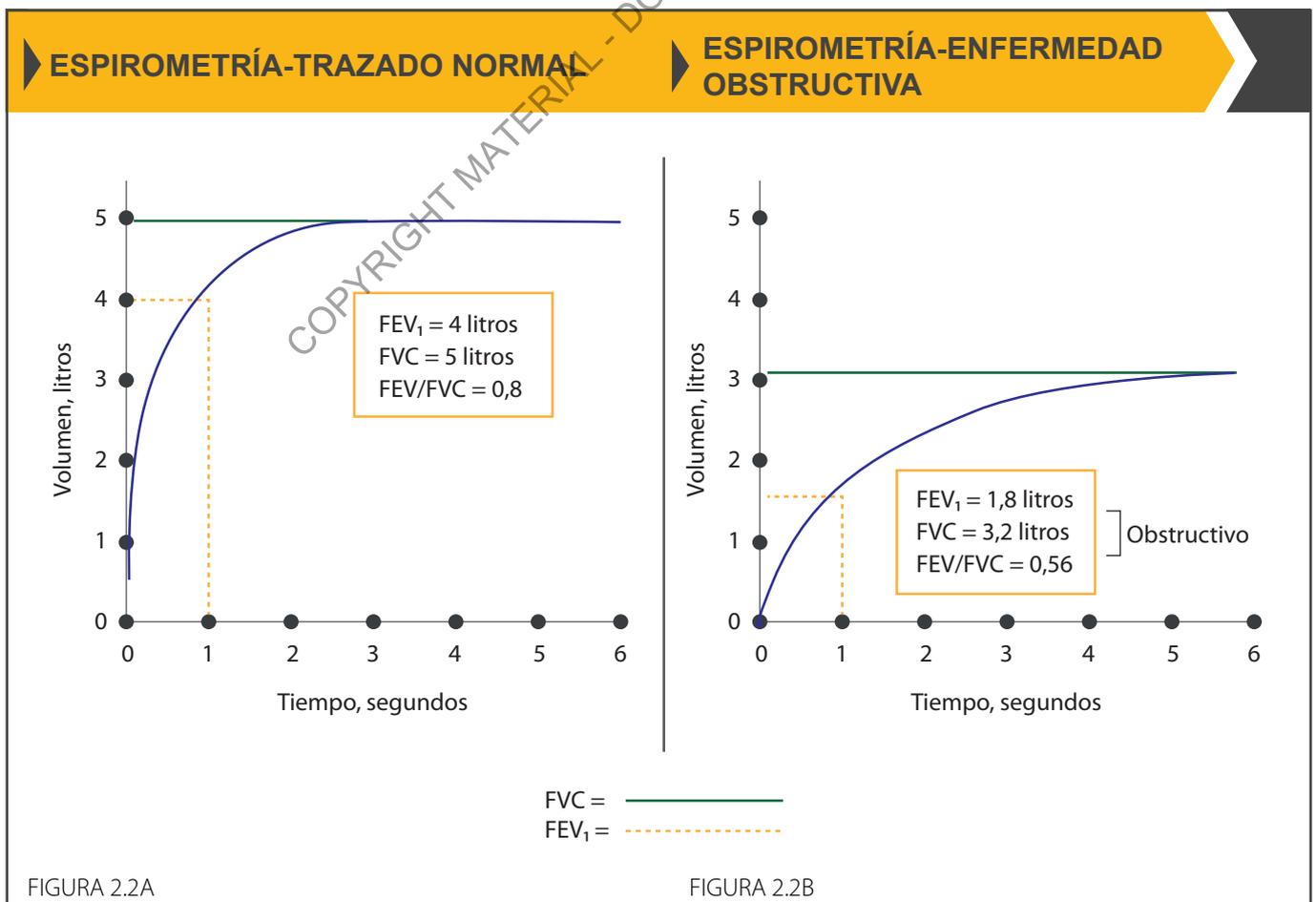
Aunque es una parte importante de la atención del paciente, la exploración física rara vez es diagnóstica en la EPOC. Los signos físicos de limitación del flujo aéreo generalmente no están presentes hasta que se ha producido un deterioro significativo de la función pulmonar,^(27,28) y la detección basada en el examen físico tiene una sensibilidad y especificidad relativamente bajas. En la EPOC pueden estar presentes varios signos físicos, y su ausencia no excluye el diagnóstico.

Espirometría

La espirometría es la medida más reproducible y objetiva de la limitación del flujo de aire. Es una prueba no invasiva y fácilmente disponible. A pesar de su buena sensibilidad, la medición del flujo espiratorio máximo por sí sola no puede usarse de manera confiable como única prueba de diagnóstico debido a su baja especificidad.^(29,30) La medición espirométrica de buena calidad es posible en cualquier entorno de atención médica y todos los trabajadores de la salud que atienden a pacientes con EPOC deben tener acceso a la espirometría. Algunos de los factores necesarios para lograr resultados precisos de las pruebas se resumen en la **Tabla 2.3**.^(31,32)

La espirometría debe medir el volumen de aire exhalado con esfuerzo después de inspiración máxima (capacidad vital forzada, FVC) y el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de esta maniobra (volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEV₁), debiendo calcularse la relación entre estas dos medidas (FEV₁/FVC). En ocasiones se mide la relación entre el FEV₁ y la capacidad vital lenta (VC), FEV₁/VC, en lugar de la relación FEV₁/FVC. Esto a menudo conducirá a valores más bajos de la relación, especialmente en caso de una limitación muy severa del flujo de aire. Las mediciones obtenidas de espirometría se deben comparar con valores de referencia⁽³²⁾ basados en edad, altura, sexo y raza.

En la **Figura 2.2A** se muestra un trazado de espirometría normal. En la **Figura 2.2B** se muestra un trazado de espirometría típico de un paciente con enfermedad obstructiva. Los pacientes con EPOC suelen mostrar una disminución tanto en el FEV₁ como en la FVC.



CONSIDERACIONES AL REALIZAR UNA ESPIROMETRÍA

PREPARACIÓN

- Los espirómetros necesitan ser calibrados de forma regular.
- Los espirómetros deben producir una copia impresa o tener una pantalla digital de la curva exploratoria para permitir la detección de errores técnicos o tener un aviso automático para identificar una prueba insatisfactoria y el motivo de la misma.
- El supervisor de la prueba necesita entrenamiento en técnica óptima y desempeño de calidad.
- Se requiere el máximo esfuerzo del paciente en la realización de la prueba para evitar que se subestimen los valores obtenidos y, por lo tanto, errores en el diagnóstico y manejo.

BRONCODILATACIÓN

- Los posibles protocolos de dosificación son 400 mcg de agonista β_2 de acción corta, 160 mcg de anticolinérgico de acción corta o los dos combinados.^a El FEV₁ debe medirse 10 a 15 minutos después de la administración de un agonista β_2 de acción corta, o 30 a 45 minutos después de un anticolinérgico de acción corta o una combinación de ambas clases de fármacos.

EJECUCIÓN

- La espirometría debe realizarse utilizando técnicas que cumplan con los estándares publicados.^b
- Las trazas de volumen/tiempo espiratorio deben ser suaves y libres de irregularidades. La pausa entre la inspiración y la espiración debe ser <1 segundo.
- La exhalación debe durar el tiempo suficiente para alcanzar una meseta en el volumen, y que puede tardar más de 15 segundos en una enfermedad grave.
- Tanto la FVC como el FEV₁ deben ser escogidos del mayor valor obtenido de cualquiera de las tres curvas técnicamente satisfactorias y los valores de FVC y FEV₁ entre estas tres curvas no deben variar en más del 5% o 150 ml, lo que sea mayor.
- La relación FEV₁/FVC debe tomarse de la mejor curva técnicamente aceptable con la mayor suma de FVC y FEV₁.

EVALUACIÓN

- Las mediciones de espirometría se evalúan comparando los resultados con los valores de referencia más apropiados según la edad, el sexo y la raza.
- La presencia de un FEV₁/FVC posbroncodilatador <0,70 confirma la presencia de limitación del flujo de aire.

a Pellegrino et al. *Eur Respir J* 2005; 26(5):948-68.

b Miller et al. *Eur Respir J* 2005; 26(2):319-38

TABLA 2.3

El criterio espirométrico para la limitación del flujo aéreo sigue siendo un cociente fijo posbroncodilatador de FEV₁/FVC <0,70. Este criterio es simple e independiente de los valores de referencia, y se ha utilizado en numerosos ensayos clínicos que forman la base de evidencia de la que se extraen la mayoría de nuestras recomendaciones de tratamiento. Cabe señalar que el uso de la relación fija FEV₁/FVC para definir la limitación del flujo aéreo puede resultar en un diagnóstico más frecuente de EPOC en los ancianos,^(33,34) y un diagnóstico menos frecuente en adultos <45 años,⁽³⁴⁾ especialmente en enfermedad leve, en comparación con el uso de un punto de corte basado en el límite inferior de la normalidad (LIN) para el FEV₁/FVC.

Los valores del LIN se basan en la distribución normal y clasifican al 5% inferior de la población sana como anormal. Desde una perspectiva científica o clínica, es difícil determinar cuál de estos criterios dará como resultado una precisión diagnóstica óptima de la EPOC. Sin embargo, los valores del LIN dependen en gran medida de la elección de ecuaciones de referencia válidas utilizando el FEV₁ posbroncodilatador, y no hay estudios longitudinales disponibles que validen el uso del LIN ni estudios que utilicen ecuaciones de referencia en poblaciones en las que el tabaquismo no sea la principal causa de EPOC. El uso del cociente fijo no es inferior al LIN en cuanto a pronóstico.⁽³⁵⁾

La espirometría normal puede definirse mediante un nuevo enfoque de la *Global Lung Initiative (GLI)*.^(36,37) Con las ecuaciones GLI, se calcularon las puntuaciones z para FEV_1 , FVC y FEV_1/FVC . El algoritmo de diagnóstico se basó inicialmente en un único umbral, a saber, una puntuación z de -1,64 (que define el LIN en el quinto percentil de la distribución normal). Los resultados se compararon con datos del cociente fijo. Los hallazgos sugieren que entre los adultos con espirometría normal definida por GLI, el uso de un cociente fijo puede clasificar erróneamente a las personas como personas con insuficiencia respiratoria. Es importante que estos hallazgos se reproduzcan en otras cohortes.

El riesgo de diagnóstico erróneo y sobretratamiento de pacientes individuales utilizando la proporción fija como criterio diagnóstico es limitado, ya que la espirometría es solo un parámetro para establecer el diagnóstico clínico de EPOC; los parámetros adicionales son síntomas y factores de riesgo. La simplicidad y la consistencia del diagnóstico son cruciales para el médico ocupado y, por lo tanto, la GOLD favorece el uso de la relación fija sobre el LIN.

La evaluación de la presencia o ausencia de obstrucción del flujo de aire basada en una única medición del cociente FEV_1/FVC posbroncodilatador debe confirmarse mediante espirometría repetida en otra fecha si el valor está entre 0,6 y 0,8, ya que en algunos casos el cociente puede cambiar como resultado de la variación biológica cuando se mide en un intervalo posterior.^(38,39) Si el cociente inicial de FEV_1/FVC posbroncodilatador es menor de 0,6, es muy poco probable que aumente por encima de 0,7 de forma espontánea.⁽³⁸⁾

Si bien se requiere una espirometría posbroncodilatador para el diagnóstico y la evaluación de la EPOC, ya no se recomienda evaluar el grado de reversibilidad de la limitación del flujo de aire (p. ej., medir el FEV_1 antes y después del broncodilatador o los corticosteroides) para informar de las decisiones terapéuticas.⁽⁴⁰⁾ No se ha demostrado que el grado de la reversibilidad aumente el diagnóstico de EPOC, permita distinguir el diagnóstico del asma o prediga la respuesta al tratamiento a largo plazo con broncodilatadores o corticosteroides.⁽⁴¹⁾ En consecuencia, no es necesario suspender la medicación inhalada antes de las mediciones de espirometría durante seguimiento de pacientes.

La función de la espirometría en el tamizaje (*screening*) en la población general es discutible.^(42,43) En individuos asintomáticos sin exposición significativa al tabaco u otros factores nocivos, es probable que la espirometría en el tamizaje no esté indicada; mientras que en aquellos con síntomas o factores de riesgo (p. ej., >20 paquetes-año de tabaco o infecciones respiratorias recurrentes), el rendimiento diagnóstico de la espirometría para detectar pacientes con EPOC es relativamente alto y la espirometría debe considerarse como un método para la detección temprana de casos.^(44,45) Tanto el FEV_1 como la FVC predicen la mortalidad por todas las causas independientemente del tabaquismo, y la función pulmonar alterada identifica un subgrupo de fumadores con mayor riesgo de cáncer de pulmón. Esta ha sido la base del argumento para utilizar la espirometría en el tamizaje como herramienta de evaluación de la salud global.^(46,47) Una puntuación de riesgo basada en datos de rutina de los registros médicos electrónicos en la atención primaria puede facilitar la búsqueda de casos y ser rentable.^(48,49) Sin embargo, no hay datos que indiquen que la espirometría utilizada para el tamizaje poblacional sea eficaz para orientar las decisiones de manejo o para mejorar los resultados de la EPOC en pacientes que se identifican antes de la aparición de síntomas importantes.⁽⁵⁰⁾ Esto puede estimular el diseño y aplicar herramientas para la detección de casos, que permitan identificar a los pacientes con EPOC no diagnosticada, y así tener más probabilidades de beneficiarse de las terapias existentes.^(51,52) Se han desarrollado nuevas estrategias de detección que incorporan exposición, síntomas, utilización de recursos asistenciales y medición simple del flujo espiratorio pico; uno de estos ha sido desarrollado para países de bajos y medianos ingresos y ha mostrado propiedades discriminatorias.^(53,54) GOLD aboga por la búsqueda activa de casos,^(44,55,56) es decir, la realización de espirometría en pacientes con síntomas y/o factores de riesgo, pero no la espirometría en el tamizaje. También se descubrió que la búsqueda sistemática activa de casos en un entorno de atención primaria mediante el envío por correo de un cuestionario de detección es una forma eficaz para identificar a los pacientes con EPOC no diagnosticados.⁽⁵⁷⁾

La interpretación de la gravedad del deterioro de la función pulmonar depende de tener valores de referencia adecuados. El estudio *Prospective Urban and Rural Epidemiological (PURE)* analizó datos de espirometría prebroncodilatador de 153.996 personas sanas con antecedentes de tabaquismo de menos de 5 paquetes por año en 17 países y observó una amplia variación en la función pulmonar.⁽⁵⁸⁾ Por ejemplo, en comparación con individuos que viven en América del Norte o Europa, las personas que viven en el sudeste asiático tenían valores de FEV_1 que eran, en promedio, un 31% más bajos, ajustados por edad, altura y sexo. De manera similar, aquellos que viven en África subsahariana, Asia Oriental, Medio Oriente y América del Sur tenían valores de FEV_1 que eran en promedio 21%, 13%, 11% y 6% más bajos que en las personas que viven en América del Norte o Europa, respectivamente, independientemente de edad, altura, sexo y tabaquismo.⁽⁵⁸⁾ A menos que se utilicen valores de referencia relevantes, se puede sobrestimar la gravedad de la limitación del flujo de aire.

EVALUACIÓN

Los objetivos de la evaluación de la EPOC son determinar el nivel de limitación del flujo de aire, su impacto en el estado de salud del paciente y el riesgo de eventos futuros (como exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte) para, eventualmente, guiar la terapia.

Para lograr estos objetivos, la evaluación de la EPOC debe considerar los siguientes aspectos de la enfermedad por separado:

- ▶ La presencia y gravedad de la anomalía espirométrica
- ▶ Naturaleza actual y magnitud de los síntomas del paciente
- ▶ Antecedentes de exacerbaciones moderadas y graves y riesgo futuro
- ▶ Presencia de comorbilidades

Clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo

La clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo en la EPOC se muestra en la **Tabla 2.4**. Se utilizan puntos de corte espirométricos específicos por motivos de simplicidad. La espirometría debe realizarse después de la administración de una dosis adecuada de al menos un broncodilatador inhalado de acción corta para minimizar la variabilidad.

Cabe señalar que solo existe una correlación débil entre el FEV₁, los síntomas y el deterioro del estado de salud del paciente.^(59,60) Por esta razón, se requiere una evaluación sintomática formal.

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

TABLA 2.4

Evaluación de síntomas

A continuación, presentamos las dos medidas de síntomas más utilizadas.

En el pasado, la EPOC se consideraba una enfermedad caracterizada en gran medida por la dificultad para respirar. Una medida simple de la disnea como el Cuestionario Modificado del *British Medical Research Council* (mMRC)⁽⁶¹⁾ (**Tabla 2.5**) se consideró adecuada para la evaluación de los síntomas, ya que el mMRC se relaciona bien con otras medidas del estado de salud⁽⁶²⁾ y predice el riesgo de mortalidad futura.^(63,64)

ESCALA DE VALORACIÓN DE LA DISNEA DEL MRC MODIFICADA^a

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 o 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"/>

^aFletcher CM. *BMJ* 1960; 2: 1662.

TABLA 2.5

Sin embargo, ahora se reconoce que la EPOC afecta a los pacientes más allá de la disnea.⁽⁶⁵⁾ Por esta razón, se recomienda una evaluación integral de los síntomas en lugar de solo una medida de la disnea. Los cuestionarios más completos sobre el estado de salud específico de la enfermedad, como el *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ)⁽⁶⁶⁾ y el *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ),⁽⁶⁷⁾ son demasiado complejos para usarlos en la práctica habitual; sin embargo, se han desarrollado medidas integrales más breves, p. ej., la prueba de evaluación de la EPOC (CAT[™]) y el cuestionario de control de la EPOC (CCQ[®]), y son adecuadas.

Prueba de evaluación de la EPOC (CAT[™]). El *COPD Assessment Test*^{™*} es una medida unidimensional de 8 ítems del deterioro del estado de salud en la EPOC (**Figura 2.3**).⁽⁶⁸⁾ Se desarrolló para ser aplicable en todo el mundo y las traducciones validadas están disponibles en una amplia gama de idiomas. El puntaje varía de 0 a 40, se correlaciona muy de cerca con el SGRQ y se ha documentado ampliamente en numerosas publicaciones.⁽⁶⁹⁾

Elección de umbrales

El CAT[™] y el CCQ[®] proporcionan medidas del impacto sintomático de la EPOC, pero no clasifican a los pacientes en grupos de gravedad de los síntomas para el propósito del tratamiento. El SGRQ es la medida integral más ampliamente documentada; las puntuaciones <25 son poco frecuentes en pacientes con EPOC diagnosticada⁽⁷⁰⁾ y las puntuaciones ≥25 son muy poco frecuentes en personas sanas.^(71,72) Por lo tanto, se recomienda utilizar una puntuación de síntomas equivalente a la puntuación SGRQ ≥25 como umbral para considerar el tratamiento regular para los síntomas, incluida la disnea, en particular porque esto corresponde al rango de gravedad observado en los pacientes reclutados para los ensayos que han proporcionado la base de pruebas para las recomendaciones de tratamiento. El punto de corte equivalente para CAT[™] es 10.⁽⁷³⁾

*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 logotipo de CAT[™] son una marca comercial del grupo de empresas GlaxoSmithKline. ©2009 GlaxoSmithKline. Reservados todos los derechos. Las actividades de GSK con respecto al *COPD Assessment Test*[™] son supervisadas por una junta de gobierno que incluye expertos externos independientes, uno de los cuales preside la junta.

No se puede calcular una puntuación mMRC equivalente debido a que un punto de corte de disnea simple no puede equivaler a un punto de corte de la puntuación integral de síntomas. La gran mayoría de los pacientes con un SGRQ ≥ 25 tendrán un mMRC ≥ 1 ; sin embargo, los pacientes con mMRC < 1 también pueden tener otros síntomas de la EPOC.⁽⁷⁴⁾ Por esta razón, se recomienda el uso de una evaluación integral de los síntomas. Sin embargo, debido a que el uso del mMRC es generalizado, un mMRC ≥ 2 todavía se incluye como un umbral para separar “menos dificultad para respirar” de “más dificultad para respirar”. No obstante, se advierte a los usuarios que es necesario la evaluación de otros síntomas.⁽⁷⁴⁾

Hay otras escalas disponibles como el Cuestionario de Control de la EPOC (de sus siglas en inglés, CCQ) y el Cuestionario de Enfermedades Respiratorias Crónicas (de sus siglas en inglés, CRQ) que no se discutirán en detalle.

Evaluación del riesgo de exacerbación

Las exacerbaciones de la EPOC son definidas como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que resulta en tratamiento adicional.⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾ Estos eventos se clasifican en leves (tratados con broncodilatadores de acción corta [SABA] solamente), moderados (tratados con SABA más antibióticos y/o corticosteroides orales) o grave (el paciente requiere hospitalización o visita a la sala de emergencias). Las exacerbaciones graves también pueden estar asociadas a insuficiencia respiratoria aguda. Se han realizado varios estudios amplios que clasificaron a los pacientes mediante los sistemas de clasificación espirométrica de la GOLD.⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾ Estos estudios demuestran que las tasas de exacerbación varían mucho entre los pacientes⁽⁸¹⁾ y durante el seguimiento.⁽⁸²⁾ El mejor factor de predicción para presentar exacerbaciones frecuentes (definidas como dos o más exacerbaciones por año) son antecedentes de episodios tratados anteriormente.⁽⁸¹⁾

Además, el deterioro de la limitación del flujo de aire se relaciona con una prevalencia cada vez mayor de exacerbaciones, hospitalización⁽⁸³⁾ y riesgo de muerte.^(70,84) La hospitalización por una exacerbación de la EPOC se relaciona con un pronóstico precario y un mayor riesgo de muerte.⁽⁸⁵⁾ También existe una relación significativa entre la gravedad espirométrica y el riesgo de exacerbación y muerte. A nivel poblacional, aproximadamente el 20% de los pacientes GOLD 2 (limitación moderada del flujo de aire) puede experimentar exacerbaciones frecuentes que requieren tratamiento con antibióticos y/o corticosteroides sistémicos.⁽⁸¹⁾ El riesgo de exacerbaciones es significativamente mayor para los pacientes GOLD 3 (grave) y GOLD 4 (muy grave). Sin embargo, el FEV₁ por sí solo carece de precisión suficiente (es decir, una amplia variación) para usarse clínicamente como un factor de predicción de exacerbación o mortalidad en pacientes con EPOC.⁽⁸⁴⁾

La asociación entre el recuento de eosinófilos en sangre y el riesgo de exacerbaciones se describe en el **Capítulo 3**.

Evaluación de enfermedades crónicas concomitantes (comorbilidades)

Los pacientes con EPOC a menudo tienen enfermedades crónicas concomitantes importantes en el momento del diagnóstico y la EPOC representa un componente importante del desarrollo de multimorbilidad, particularmente en los ancianos, en respuesta a factores de riesgo comunes (p. ej., envejecimiento, tabaquismo, alcohol, dieta e inactividad)⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾ La EPOC en sí misma también tiene efectos extrapulmonares (sistémicos) significativos que incluyen pérdida de peso, alteraciones nutricionales y disfunción del músculo esquelético. La disfunción del músculo esquelético se caracteriza por sarcopenia (pérdida de células musculares) y función alterada de las células restantes.⁽⁸⁹⁾ Es probable que sus causas sean multifactoriales (p. ej., inactividad, mala alimentación, inflamación e hipoxia) y puede contribuir a la intolerancia al ejercicio y mal estado de salud en pacientes con EPOC. Es importante destacar que la disfunción del músculo esquelético es una fuente rectificable de intolerancia al ejercicio.⁽⁹⁰⁾

Las comorbilidades comunes incluyen enfermedad cardiovascular,⁽⁹¹⁾ disfunción del músculo esquelético, síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, ansiedad y cáncer de pulmón. La existencia de EPOC en realidad puede aumentar el riesgo de otras enfermedades; esto es particularmente sorprendente en el caso de EPOC y cáncer de pulmón.^(92,93) No está claro si esta asociación se debe a factores de riesgo comunes (p. ej., tabaquismo), la participación de genes de susceptibilidad o la eliminación deficiente de carcinógenos.

Las comorbilidades pueden ocurrir en pacientes con limitación leve, moderada o grave del flujo de aire,⁽⁷⁰⁾ influyen en la mortalidad y las hospitalizaciones de forma independiente,⁽⁹⁴⁾ y merecen un tratamiento específico. Por lo tanto, las comorbilidades deben buscarse de forma rutinaria y tratarse adecuadamente en cualquier paciente con EPOC. Las recomendaciones para el diagnóstico, la evaluación de la gravedad y el tratamiento de las comorbilidades individuales

en pacientes con EPOC son las mismas que para todos los demás pacientes. En el **Capítulo 6** se ofrece una descripción más detallada del tratamiento de la EPOC y las comorbilidades.

EVALUACIÓN DEL CAT™			
<i>Para cada ítem, marque (X) en el recuadro que mejor describa su situación actual. Asegúrese de elegir una sola respuesta para cada pregunta.</i>			
EJEMPLO: Estoy muy contento	0 <input checked="" type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Estoy muy triste	PUNTUACIÓN
Nunca toso	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Siempre estoy tosiendo	
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	
Duermo sin problemas	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	
Tengo mucha energía	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	No tengo ninguna energía	
Ref: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.		PUNTUACIÓN TOTAL	<input type="text"/>

FIGURA 2.3

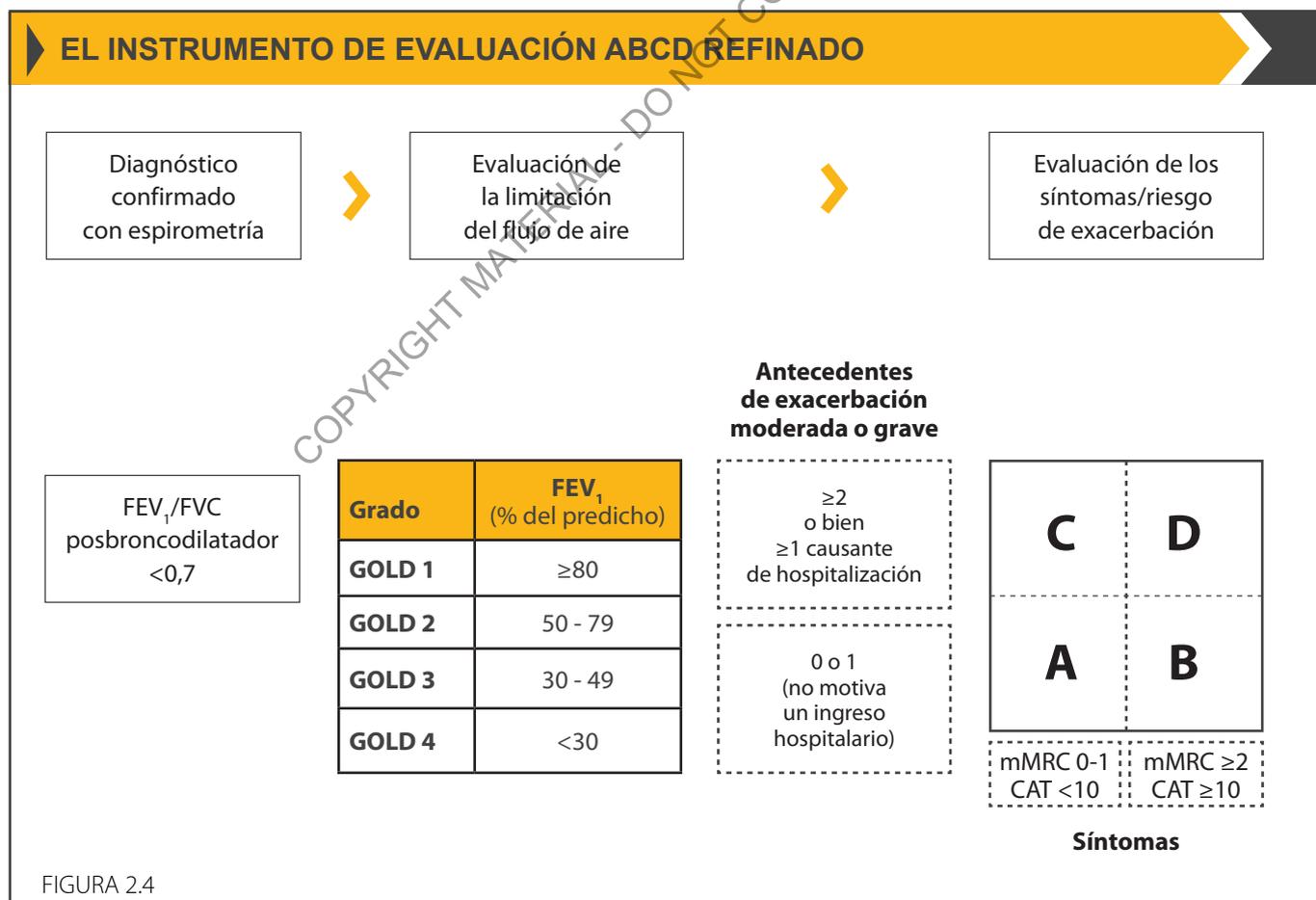
Evaluación combinada de la EPOC

La comprensión del impacto de la EPOC en un paciente individual combina la evaluación sintomática con la clasificación espirométrica del paciente y/o el riesgo de exacerbaciones. La herramienta de evaluación "ABCD" de la actualización de la GOLD del 2011 fue un gran paso adelante del sistema de clasificación espirométrica simple de las versiones anteriores de la GOLD porque incorporó los resultados informados por los pacientes y destacó la importancia de la prevención de exacerbaciones en el tratamiento de la EPOC. Sin embargo, hubo algunas limitaciones importantes. En primer lugar, la herramienta de evaluación ABCD no funcionó mejor que los grados espirométricos para la predicción de la mortalidad u otros resultados de salud importantes en la EPOC.^(84,95,96) Además, los resultados del grupo "D" se modificaron mediante dos parámetros: función pulmonar y/o antecedentes de exacerbación, lo que causó confusión.⁽⁶⁰⁾ Para abordar estas y otras preocupaciones (mientras que al mismo tiempo se mantiene la coherencia y la simplicidad para el médico en ejercicio), se propone un refinamiento de la herramienta de evaluación ABCD que separa los grados espirométricos de los grupos "ABCD". Para algunas recomendaciones terapéuticas, los grupos ABCD se derivarán exclusivamente de los síntomas del paciente y sus antecedentes de exacerbaciones. La espirometría, junto con los síntomas del paciente y los antecedentes de exacerbaciones moderadas y graves, sigue

siendo vital para el diagnóstico, pronóstico y consideración de otras estrategias terapéuticas importantes. Esta nueva estrategia de evaluación se ilustra en la **Figura 2.4**.

En el esquema de evaluación revisado, los pacientes deben someterse a una espirometría para determinar la gravedad de la limitación del flujo de aire (es decir, el grado espirométrico). También deben someterse a una evaluación de la disnea con el mMRC o de los síntomas con el CAT™. Por último, se deben registrar los antecedentes de exacerbaciones moderadas y graves (incluyendo las hospitalizaciones previas).

El número proporciona información sobre la gravedad de la limitación del flujo aéreo (grado espirométrico de 1 a 4), mientras que la letra (grupos A a D) proporciona información sobre la carga de síntomas y el riesgo de exacerbación y que se puede utilizar para guiar el tratamiento. El FEV₁ es un parámetro muy importante a nivel de población en la predicción de resultados clínicos importantes como la mortalidad y las hospitalizaciones o para impulsar la consideración de terapias no farmacológicas como la reducción del volumen pulmonar o el trasplante de pulmón. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, a nivel de paciente individual, el FEV₁ pierde precisión y, por lo tanto, no se puede utilizar solo para determinar todas las opciones terapéuticas. Además, en algunas circunstancias, como durante la hospitalización o en sala de emergencias durante las exacerbaciones, la capacidad de evaluar a los pacientes en función de los síntomas y los antecedentes de exacerbaciones, independientemente del valor espirométrico, permite a los médicos iniciar un plan de tratamiento basado solo en el esquema ABCD revisado. Esta estrategia de evaluación reconoce las limitaciones del FEV₁ en la toma de decisiones de tratamiento para la atención individualizada del paciente y destaca la importancia de los síntomas del paciente y los riesgos de exacerbación al guiar las terapias en la EPOC. La separación de la limitación del flujo de aire de los parámetros clínicos aclara lo que se evalúa y clasifica. Esto facilitará recomendaciones de tratamiento más precisas basadas en parámetros que están impulsando los síntomas del paciente en un momento dado.



Ejemplo: Considérense dos pacientes - ambos con un FEV_1 <30% del valor predicho, una puntuación de CAT™ de 18, uno de ellos sin exacerbaciones en el año anterior y el otro con tres exacerbaciones moderadas 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 moderadas en el año anterior debería ser clasificado como grado GOLD 4, grupo D.

Las decisiones individuales sobre las estrategias farmacoterapéuticas utilizarían las recomendaciones del **Capítulo 4** basadas en la evaluación ABCD para tratar el problema principal del paciente en este momento, es decir, las exacerbaciones persistentes. El otro paciente, que no ha tenido exacerbaciones, se clasificaría como grado GOLD 4, grupo B. En tales pacientes, además de la farmacoterapia y la rehabilitación, la reducción del volumen pulmonar, el trasplante de pulmón o la bullectomía pueden ser consideraciones importantes para la terapia dada la carga de síntomas y el nivel de limitación espirométrica.

Nota: En los casos en que exista una marcada discordancia entre el nivel de limitación del flujo de aire y los síntomas percibidos, se debe realizar una evaluación más detallada para comprender mejor la mecánica pulmonar (p. ej., pruebas de función pulmonar completas), la estructura pulmonar (p. ej., tomografía computarizada) y/o comorbilidades (p. ej., cardiopatía isquémica) que podrían afectar los síntomas del paciente. En algunos casos, los pacientes pueden presentar síntomas mínimos a pesar de demostrar una limitación grave del flujo de aire. Adaptándose a las limitaciones inducidas por la EPOC, estos pacientes pueden reducir su nivel de actividad física y por ende subestimar la carga de síntomas. En estos casos, las pruebas de ejercicio, como la distancia recorrida en 6 minutos, pueden revelar que los pacientes están gravemente restringidos y necesitan un tratamiento más intenso de lo que hubiera sugerido la evaluación inicial.

El papel de la espirometría para el diagnóstico, la evaluación y el seguimiento de la EPOC se resume en la **Tabla 2.6**.

PAPEL DE LA ESPIROMETRÍA
<ul style="list-style-type: none">• Diagnóstico• Evaluación de la gravedad de la obstrucción del flujo de aire• Evaluación de seguridad<ul style="list-style-type: none">> Decisiones terapéuticas.<ul style="list-style-type: none">- Farmacológicas en circunstancias seleccionadas (p. ej., discrepancias entre la espirometría y el nivel de síntomas).- Considerar diagnósticos alternativos cuando los síntomas son desproporcionados al grado de obstrucción del flujo de aire.- No farmacológicas (p.ej., procedimientos intervencionistas)> Identificación de deterioro rápido.

TABLA 2.6

Deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT)

Tamizaje de la deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT). La Organización Mundial de la Salud recomienda que todos los pacientes con un diagnóstico de EPOC se sometan a pruebas de detección al menos una vez, especialmente en áreas con una prevalencia alta de DAAT.^(97,98) Aunque el paciente clásico es joven (<45 años) y tiene enfisema basal panlobulillar, se reconoce que el retraso en el diagnóstico ha llevado a la identificación de algunos pacientes con DAAT cuando son mayores y tienen una distribución más típica de enfisema (apical centrolobulillar).⁽⁹⁹⁾ Una concentración baja (<20% de lo normal) es muy sugestiva de déficit homocigoto. Los miembros de la familia deben ser examinados y, junto con el paciente, remitidos a centros especializados para recibir asesoramiento y tratamiento (véase el **Capítulo 3**).

Investigaciones adicionales

Las siguientes investigaciones adicionales pueden considerarse parte del diagnóstico y la evaluación de la EPOC.

Imágenes. La radiografía de tórax no es útil para establecer un diagnóstico en la EPOC, pero es valiosa para excluir diagnósticos alternativos y establecer la presencia de comorbilidades tanto significativas como enfermedades concomitantes respiratorias (fibrosis pulmonar, bronquiectasias, enfermedades pleurales), del esqueleto (p. ej., cifoescoliosis) y cardíacas (p. ej., cardiomegalia). Los cambios radiológicos asociados a la EPOC incluyen signos de hiperinflación pulmonar (diafragma aplanado y aumento del volumen del espacio aéreo retroesternal), hiperlucencia de los pulmones y disminución rápida de las marcas vasculares. No se recomienda la tomografía computarizada (TC) de tórax de forma rutinaria, excepto para la detección de bronquiectasias y en pacientes con EPOC que cumplen los criterios para la evaluación del riesgo de cáncer de pulmón. La presencia de enfisema en particular puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Sin embargo, la TC puede ser útil en el diagnóstico diferencial cuando hay enfermedades concomitantes. Además, si se contempla un procedimiento quirúrgico como la reducción del volumen pulmonar⁽¹⁰⁰⁾ o una reducción no quirúrgica del aumento del volumen pulmonar,⁽¹⁰¹⁾ es necesaria una TC de tórax, ya que la distribución del enfisema es uno de los determinantes más importantes de la idoneidad quirúrgica. También se requiere una TC para los pacientes que están siendo evaluados para un trasplante de pulmón.

Volúmenes pulmonares. Los pacientes con EPOC presentan atrapamiento de gas (aumento del volumen residual) desde las primeras etapas de la enfermedad y, a medida que empeora la limitación del flujo de aire, se produce una hiperinflación estática (aumento de la capacidad pulmonar total). Estos cambios pueden documentarse mediante pletismografía corporal o, con menor precisión, mediante la medición del volumen pulmonar con dilución de helio. Estas medidas ayudan a caracterizar la gravedad de la EPOC, pero no son esenciales para el tratamiento del paciente.

Capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLco). La introducción en la práctica clínica de la técnica de retención de la respiración única para el DLco⁽¹⁰²⁾ proporcionó una herramienta clínica útil para evaluar las propiedades de intercambio de gases del sistema respiratorio. Aunque está bien estandarizado y con valores predichos válidos de utilidad práctica,⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾ su uso se ha limitado a ser una prueba realizada principalmente en los laboratorios de función pulmonar. El advenimiento de sistemas portátiles confiables capaces de proporcionar determinaciones precisas en el campo, amplía su uso potencial como complemento a la información proporcionada por la espirometría simple.⁽¹⁰⁷⁾ En pacientes con EPOC, los valores bajos de DLco obtenidos (<60% del predicho) están asociados a: disminución de la capacidad de ejercicio; aumento de los síntomas; peor estado de salud⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾; y un mayor riesgo de muerte, independientemente de otras variables clínicas y del grado de limitación del flujo aéreo.⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾ Además, en pacientes con EPOC, valores bajos de DLco ayudan a excluir la resección pulmonar quirúrgica en pacientes con cáncer⁽¹¹⁴⁾, mientras que en fumadores sin limitación del flujo de aire, valores <80% del esperado (como marcador de enfisema) indican un aumento del riesgo de desarrollar EPOC con el tiempo.⁽¹¹⁵⁾ Con el tiempo, los pacientes con EPOC tienen una disminución acelerada de la DLco en comparación con los fumadores sin la enfermedad, y esta disminución es significativamente mayor en las mujeres que en los hombres^(116,117). Sin embargo, la disminución de la DLco es lenta y, a menudo, se necesitan años de seguimiento antes de que se detecte un cambio significativo en la DLco. Se debe realizar una medición de DLco en todo paciente con EPOC con síntomas (disnea) desproporcionados al grado de obstrucción del flujo de aire.

Oximetría y medición de gases en sangre arterial. La pulsioximetría se puede utilizar para evaluar la saturación de oxígeno arterial de un paciente y la necesidad de oxigenoterapia suplementaria. La pulsioximetría debe utilizarse para evaluar a todos los pacientes con signos clínicos que sugieran insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca derecha. Si la saturación de oxígeno arterial periférico es <92%, se deben evaluar los gases en sangre arterial o capilar.^(118,119)

Prueba de ejercicio y evaluación de la actividad física. El deterioro de la capacidad física medida objetivamente como una reducción en la distancia recorrida a ritmo propio^(120,121) o durante la prueba de esfuerzo incremental en un laboratorio,⁽¹²²⁾ es un poderoso indicador del deterioro del estado de salud y predictor del pronóstico; la capacidad de ejercicio puede disminuir en el año anterior a la muerte.⁽¹²³⁾ Las pruebas de marcha pueden ser útiles para evaluar la discapacidad y el riesgo de mortalidad⁽¹²⁴⁾ y se utilizan para evaluar la eficacia de los programas de rehabilitación pulmonar. Se pueden utilizar tanto la prueba de lanzadera o *shuttle test*, definida por un ritmo

incremental externo,⁽¹²⁵⁾ como la prueba de marcha sin ritmo de 6 minutos, en donde el propio paciente define el ritmo.^(126,127) Dado que la longitud del recorrido tiene un impacto sustancial en la distancia recorrida, no se pueden aplicar las ecuaciones de referencia existentes establecidas para un recorrido de 30 metros para predecir la distancia que se logra en trayectos más cortos.⁽¹²⁸⁾ Las pruebas de laboratorio que utilizan ergometría en bicicleta o cinta rodante pueden ayudar a identificar condiciones coexistentes o alternativas, por ejemplo, diagnósticos cardíacos.

La monitorización de la actividad física puede ser más relevante con respecto al pronóstico que evaluar solo la capacidad de ejercicio.⁽¹²⁹⁾ Esto se puede realizar utilizando acelerómetros o instrumentos multisensores.

Puntuaciones compuestas. Numerosas variables identifican a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, incluido el FEV₁, la tolerancia al ejercicio evaluada mediante la distancia recorrida o el consumo máximo de oxígeno, la pérdida de peso y la reducción de la tensión arterial de oxígeno. Se ha propuesto un enfoque relativamente simple para identificar la gravedad de la enfermedad utilizando una combinación de la mayoría de las variables anteriores. El índice BODE (índice de masa corporal, obstrucción, disnea y ejercicio) proporciona una puntuación compuesta que es un mejor predictor de la supervivencia posterior que cualquier componente individual.^(130,131) Se han sugerido alternativas más simples que no incluyen una prueba de esfuerzo, pero todas estas estrategias necesitan validación en una amplia gama de gravedad de la enfermedad y entornos clínicos para confirmar que son adecuados para el uso clínico de rutina.^(132,133)

Diagnóstico diferencial. Es difícil distinguir a pacientes con asma crónica de pacientes con EPOC utilizando las técnicas actuales de diagnóstico por imágenes y pruebas fisiológicas, ya que las dos afecciones comparten rasgos y expresiones clínicas comunes. La mayoría de los otros posibles diagnósticos diferenciales son más fáciles de distinguir de la EPOC (**Tabla 2.7**).

Biomarcadores. Existe un interés cada vez mayor en el uso de biomarcadores en la EPOC. Los biomarcadores son "características que se miden y evalúan objetivamente como un indicador de procesos biológicos o patogénicos normales o respuestas farmacológicas a intervenciones terapéuticas". En general, estos datos han demostrado ser difíciles de interpretar, en gran parte como resultado de asociaciones débiles y la falta de reproducibilidad entre grandes cohortes de pacientes,⁽¹³⁴⁾ lo que se confirmó en el reciente estudio SUMMIT.⁽¹³⁵⁾ Algunos estudios (véase el **Capítulo 5** – Exacerbaciones) han indicado el uso de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina⁽¹³⁶⁾ para restringir el uso de antibióticos durante las exacerbaciones, aunque el color del esputo observado sigue siendo muy sensible y específico para una alta carga bacteriana durante tales episodios.

En la actualidad, la evaluación de los eosinófilos proporciona la mejor orientación para el uso de corticosteroides inhalados,⁽¹³⁴⁾ especialmente en la prevención de algunas exacerbaciones (véase el **Capítulo 3** – Corticosteroides inhalados).

Se requiere una interpretación cautelosa y realista continua del papel de los biomarcadores en el manejo de los rasgos clínicos identificados.

Otras consideraciones. Está claro que algunos pacientes sin evidencia de limitación del flujo aéreo tienen evidencia de enfermedad pulmonar estructural en las imágenes de tórax (enfisema, atrapamiento de gas, engrosamiento de la pared de las vías respiratorias) que es consistente con lo que se encuentra en pacientes con EPOC. Estos pacientes pueden informar exacerbaciones de los síntomas respiratorios o incluso requerir tratamiento con medicamentos respiratorios de forma crónica. No está claro en la actualidad si estos pacientes tienen bronquitis aguda o crónica, una forma persistente de asma o una presentación temprana de lo que se convertirá en EPOC tal y como se define actualmente, y serán necesarios más estudios al respecto.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA EPOC

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS QUE LO SUGIEREN
EPOC	Inicio a una edad media de la vida. Síntomas levemente progresivos. Antecedentes de tabaquismo o exposición a otros tipos de humos.
Asma	Inicio a una edad media 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 alergias, 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 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 hiperinflación.

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 cigarrillo); el asma puede aparecer en el adulto e incluso en pacientes ancianos.

TABLA 2.7

REFERENCIAS

1. 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.
2. World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, documento online disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-\(pen\)-disease-interventions-for-primary-health-care](https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care) [último acceso octubre de 2021].
3. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; **37**(2): 264-72.

4. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; **23**(1): 29-35.
5. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; **15**: 122.
6. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; **144**(4): 826-32.
7. Cherian M, Jensen D, Tan WC, et al. Dyspnoea and symptom burden in mild-moderate COPD: the Canadian Cohort Obstructive Lung Disease Study. *ERJ Open Res* 2021; **7**(2).
8. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols J, Hameleers N, Wouters EFM, Janssen DJA. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020; **180**(10): 1306-14.
9. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc* 2016; **37**(2): 131-40.
10. Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; **1**(7389): 775-9.
11. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(6): 662-72.
12. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; **11**(3): e0150532.
13. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1465-75.
14. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agusti C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; **40**(6): 1344-53.
15. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009; **103**(4): 601-6.
16. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; **117**(6): 1638-45.
17. Goërtz YMJ, Looijmans M, Prins JB, et al. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FANTASTIGUE study. *BMJ Open* 2018; **8**(4): e021745.
18. Ream E, Richardson A. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: a phenomenological enquiry. *Int J Nurs Stud* 1997; **34**(1): 44-53.
19. Small SP, Lamb M. Measurement of fatigue in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Int J Nurs Stud* 2000; **37**(2): 127-33.
20. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; **1**(1): 1-5.
21. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; **147**(5): 1151-6.
22. Attaway AH, Welch N, Hatipoğlu U, Zein JG, Dasarathy S. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. *Respirology* 2020; **26**(1): 62-71.
23. Rutten EP, Calverley PM, Casaburi R, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab* 2013; **63**(3): 239-47.
24. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**(1): 53-9.
25. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(5): 604-11.
26. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 1343-53.
27. Holleman DR, Jr., Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995; **273**(4): 313-9.
28. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; **104**(1): 254-8.
29. Colak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J* 2019; **54**(3).
30. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; **327**(7416): 653-4.
31. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; **26**(2): 319-38.
32. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; **26**(5): 948-68.

33. van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV₁/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015; **13**(1): 41-8.
34. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res* 2012; **13**(1): 13.
35. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al. Discriminative Accuracy of FEV₁:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA* 2019; **321**(24): 2438-47.
36. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of normal spirometry in an aging population. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(7): 817-25.
37. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of Spirometric Impairment in an Aging Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(7): 727-35.
38. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, et al. Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(3): 306-14.
39. Schermer TR, Robberts B, Crockett AJ, et al. Should the diagnosis of COPD be based on a single spirometry test? *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; **26**: 16059.
40. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; **67**(8): 701-8.
41. Hansen JE, Porszasz J. Counterpoint: Is an increase in FEV(1) and/or FVC \geq 12% of control and \geq 200 mL the best way to assess positive bronchodilator response? No. *Chest* 2014; **146**(3): 538-41.
42. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; **315**(13): 1372-7.
43. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; **147**(9): 633-8.
44. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010; **182**(7): 673-8.
45. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology* 2016; **21**(7): 1227-34.
46. Tammemagi MC, Lam SC, McWilliams AM, Sin DD. Incremental value of pulmonary function and sputum DNA image cytometry in lung cancer risk prediction. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; **4**(4): 552-61.
47. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(3): 285-91.
48. Haroon S, Adab P, Riley RD, Fitzmaurice D, Jordan RE. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the TargetCOPD score. *Eur Respir J* 2017; **49**(6): 1602191.
49. Lambe T, Adab P, Jordan RE, et al. Model-based evaluation of the long-term cost-effectiveness of systematic case-finding for COPD in primary care. *Thorax* 2019; **74**(8): 730-9.
50. U.S. Preventive Services Task Force, Siu AL, Bibbins-Domingo K, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; **315**(13): 1372-7.
51. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015; **70**(9): 822-9.
52. Han MK, Steenrod AW, Bacci ED, et al. Identifying Patients with Undiagnosed COPD in Primary Care Settings: Insight from Screening Tools and Epidemiologic Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)* 2015; **2**(2): 103-21.
53. Siddharthan T, Wosu AC, Pollard SL, et al. A Novel Case-Finding Instrument for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Low- and Middle-Income Country Settings. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 2769-77.
54. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(6): 748-56.
55. Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study. *Prim Care Respir J* 2013; **22**(3): 338-43.
56. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, et al. Defining the "Frequent Exacerbator" Phenotype in COPD: A Hypothesis-Free Approach. *Chest* 2018; **153**(5): 1106-15.
57. Jordan RE, Adab P, Sitch A, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(9): 720-30.
58. Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(8): 599-609.
59. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; **6**(1): 59-63.
60. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(1): 43-50.

61. 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.
62. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; **54**(7): 581-6.
63. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; **21**(3): 295-301.
64. 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.
65. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; **56**(11): 880-7.
66. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; **42**(10): 773-8.
67. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**(6): 1321-7.
68. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; **34**(3): 648-54.
69. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest* 2016; **149**(2): 413-25.
70. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; **11**: 122.
71. Nishimura K, Mitsuma S, Kobayashi A, et al. COPD and disease-specific health status in a working population. *Respir Res* 2013; **14**: 61.
72. Miravittles M, Soriano J, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; **64**: 863-8.
73. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med* 2011; **11**: 42.
74. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013; **42**(3): 647-54.
75. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007; **62**(3): 198-9.
76. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; **370**(9589): 786-96.
77. 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.
78. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; **41**: 46s-53s.
79. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; **374**(9696): 1171-8.
80. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; **10**: 59.
81. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; **363**(12): 1128-38.
82. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017; **5**(8): 619-26.
83. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015; **147**(4): 999-1007.
84. 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. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(6): 443-50.
85. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; **60**(11): 925-31.
86. Soriano JB, Visick GT, Mullerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; **128**(4): 2099-107.
87. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management; NICE guideline [NG56] Fecha de publicación: 21 de septiembre de 2016. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56> (último acceso octubre de 2021).

88. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(7): 728-35.
89. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; **31**(3): 492-501.
90. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189**(9): e15-62.
91. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(8): 631-9.
92. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012; **176**(7): 573-85.
93. Fry JS, Hamling JS, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating FEV₁ decline to lung cancer risk. *BMC Cancer* 2012; **12**: 498.
94. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; **32**(4): 962-9.
95. Goossens LM, Leimer I, Metzendorf 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.
96. 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.
97. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; **75**(5): 397-415.
98. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017; **50**(5).
99. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170**(11): 1172-8.
100. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; **348**(21): 2059-73.
101. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; **373**(24): 2325-35.
102. Blakemore WS, Forster RE, Morton JW, Ogilvie CM. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 1957; **36**(1 Part 1): 1-17.
103. American Thoracic Society (ATS). Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; **144**(5): 1202-18.
104. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; **26**(4): 720-35.
105. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; **40**(6): 1324-43.
106. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J* 2017; **50**(3).
107. Gochicoa-Rangel L, Pérez-Padilla R, Vázquez-García JC, et al. Long-Term Stability of a Portable Carbon Monoxide Single-Breath Diffusing Capacity Instrument. *Respir Care* 2017; **62**(2): 231-5.
108. Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, et al. Diffusing Capacity of Carbon Monoxide in Assessment of COPD. *Chest* 2019; **156**(6): 1111-9.
109. Elbehairy AF, O'Donnell CD, Abd Elhameed A, et al. Low resting diffusion capacity, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* (1985) 2019; **127**(4): 1107-16.
110. Farkhooy A, Janson C, Arnardóttir RH, Malinowski A, Emtner M, Hedenström H. Impaired carbon monoxide diffusing capacity is the strongest predictor of exercise intolerance in COPD. *Copd* 2013; **10**(2): 180-5.
111. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; **42**(3): 616-25.
112. de-Torres JP, O'Donnell DE, Marín JM, et al. Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD. *Chest* 2021; **160**(3): 872-8.
113. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010; **138**(3): 635-40.
114. Ferguson MK, Gaissert HA, Grab JD, Sheng S. Pulmonary complications after lung resection in the absence of chronic obstructive pulmonary disease: the predictive role of diffusing capacity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **138**(6): 1297-302.
115. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J* 2015; **46**(6): 1589-97.

116. Casanova C, Gonzalez-Dávila E, Martínez-Gonzalez C, et al. Natural Course of the Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide in COPD: Importance of Sex. *Chest* 2021; **160**(2): 481-90.
117. Kang J, Oh YM, Lee JH, et al. Distinctive patterns of pulmonary function change according to baseline lung volume and diffusing capacity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; **24**(6): 597-605.
118. Amalakanti S, Pentakota MR. Pulse Oximetry Overestimates Oxygen Saturation in COPD. *Respir Care* 2016; **61**(4): 423-7.
119. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001; **95**(5): 336-40.
120. Durheim MT, Smith PJ, Babyak MA, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(3): 349-56.
121. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; **23**(1): 28-33.
122. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(4): 544-9.
123. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(4): 382-6.
124. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, et al. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(12): 1483-93.
125. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; **54**(3): 213-22.
126. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; **29**(3): 535-40.
127. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J* 2016; **47**(2): 429-60.
128. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJ, et al. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. *J Physiother* 2013; **59**(3): 169-76.
129. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; **140**(2): 331-42.
130. Guerra B, Haile SR, Lamprecht B, et al. Large-scale external validation and comparison of prognostic models: an application to chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2018; **16**(1): 33.
131. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; **350**(10): 1005-12.
132. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(12): 1189-95.
133. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; **374**(9691): 704-11.
134. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers and Their Interpretation. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **199**(10): 1195-204.
135. Celli BR, Anderson JA, Brook R, et al. Serum biomarkers and outcomes in patients with moderate COPD: a substudy of the randomised SUMMIT trial. *BMJ Open Respir Res* 2019; **6**(1): e000431.
136. Ni W, Bao J, Yang D, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)* 2019; **51**(9): 639-50.

CAPÍTULO 3: EVIDENCIA QUE APOYA LA TERAPIA DE PREVENCIÓN Y MANTENIMIENTO

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- *Dejar de fumar es clave. La farmacoterapia y el reemplazo de la nicotina aumentan de manera confiable las tasas de abstinencia del tabaquismo a largo plazo. Las prohibiciones legislativas de fumar y el asesoramiento brindado por profesionales de la salud mejoran las tasas de abandono.*
- *La efectividad y la seguridad de los cigarrillos electrónicos como ayuda para dejar de fumar son inciertas en este momento.*
- *La terapia farmacológica puede reducir los síntomas de la EPOC, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, y mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio. Los datos recientes sugieren efectos beneficiosos sobre el deterioro de la función pulmonar y la mortalidad.*
- *Cada pauta de tratamiento farmacológico debe ser individualizada y basarse en la gravedad de los síntomas, el riesgo de exacerbaciones, los efectos secundarios, las comorbilidades, la disponibilidad y el 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.*
- *Las vacunas frente a la COVID-19 son altamente efectivas contra la infección por SARS-CoV-2 y las personas con EPOC deben recibir la vacuna para la COVID-19 de acuerdo con las recomendaciones nacionales.*
- *La vacunación antigripal reduce la incidencia de infecciones de vías respiratorias bajas.*
- *La vacunación antineumocócica reduce la incidencia de infecciones de vías respiratorias bajas.*
- *El CDC recomienda la vacuna Tdap (dTaP/dTPa) en pacientes con EPOC para proteger contra la tos ferina, el tétanos y la difteria, en aquellos que no fueron vacunados en la adolescencia, y la vacuna contra el herpes zóster para proteger contra el herpes zóster en adultos ≥ 50 años con EPOC.*
- *La rehabilitación pulmonar con sus componentes básicos, incluido el entrenamiento físico combinado con la educación específica de la enfermedad, mejora la capacidad de ejercicio, los síntomas y la calidad de vida en todos los grupos de gravedad de la EPOC.*
- *En los pacientes con hipoxemia crónica grave en reposo, la oxigenoterapia a largo plazo mejora la supervivencia.*
- *En los pacientes con EPOC estable y una desaturación moderada en reposo o inducida por el ejercicio, no debe prescribirse oxigenoterapia a largo plazo 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 hipercapnia crónica grave y antecedentes de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda, la ventilación no invasiva a largo plazo puede reducir la mortalidad y prevenir nuevas hospitalizaciones.*
- *En ciertos pacientes seleccionados que presentan enfisema avanzado, refractario al tratamiento médico óptimo, los tratamientos intervencionistas por cirugía o broncoscopia pueden ser beneficiosos.*
- *Los abordajes paliativos son eficaces para controlar los síntomas en la EPOC avanzada.*

Este capítulo resume la evidencia sobre la efectividad y seguridad de las estrategias de mantenimiento y prevención en la EPOC. La forma en que la evidencia se traduce en la práctica clínica se proporciona en el **Capítulo 4**.

DEJAR DE FUMAR

Una proporción significativa de pacientes con EPOC continúa fumando a pesar de saber que tiene la enfermedad (aproximadamente el 40% de los pacientes con EPOC son fumadores actuales), y este comportamiento tiene un impacto negativo en el pronóstico y la progresión de la enfermedad.⁽¹⁾ El abandono del hábito de fumar es la intervención que tiene el mayor impacto para influir en la historia natural de la EPOC. Si se dedican recursos y tiempo efectivos a dejar de fumar, se pueden lograr tasas de éxito de abstinencia a largo plazo de hasta el 25%.⁽²⁾ Además de los abordajes individuales para dejar de fumar, las prohibiciones legislativas son eficaces para aumentar las tasas de abandono y reducir el daño de la exposición al humo de segunda mano.⁽³⁾

Terapias farmacológicas para dejar de fumar

Productos que reemplazan la nicotina. La terapia de reemplazo de nicotina (goma de mascar, inhalador, aerosol nasal, parche transdérmico, tableta sublingual o pastilla) aumenta de manera confiable las tasas de abstinencia de fumar a largo plazo⁽⁴⁻⁶⁾ y es significativamente más efectiva que el placebo. Las contraindicaciones médicas para la terapia de reemplazo de nicotina incluyen infarto de miocardio o accidente cerebrovascular reciente.^(7,8) La contraindicación para la terapia de reemplazo de nicotina después de síndrome coronario agudo sigue sin estar clara y la evidencia sugiere que este tratamiento debe iniciarse >2 semanas después de un evento cardiovascular.⁽⁹⁾ Masticar de forma continua goma de mascar de nicotina produce secreciones que se tragan en lugar de absorber a través de la mucosa bucal, lo que resulta en poca absorción y es potencialmente causa de náuseas. Las bebidas ácidas, en particular el café, los jugos y los refrescos, interfieren con la absorción de la nicotina.

Los cigarrillos electrónicos o vapeo han sido evaluados con respecto al abandono del hábito de fumar, aunque la eficacia sigue siendo discutible.^(10,11) Los cigarrillos electrónicos proporcionan una inhalación de nicotina vaporizada y dosificable y su uso ha aumentado como una alternativa a los cigarrillos no solo para aquellos que desean dejar de fumar, sino también como una tendencia al alza entre los jóvenes que nunca habían fumado. Los cigarrillos electrónicos han estado disponibles durante más de 15 años y pueden contener no solo nicotina, sino también otras sustancias químicas, como glicina vegetal, propilenglicol, varios agentes aromatizantes, carbonilos volátiles, diacetilo, especies reactivas de oxígeno, furonas y metales; los efectos sobre la salud a largo plazo son en gran parte desconocidos.

Lo que se conoce ha sido principalmente informado como informes de casos individuales o en serie de los efectos agudos de los cigarrillos electrónicos, incluyendo la lesión pulmonar asociada al vapeo. Se informó que la lesión pulmonar aguda grave, la neumonía eosinofílica, la hemorragia alveolar, la bronquiolitis respiratoria y otras formas de alteraciones pulmonares se relacionaron con el uso de cigarrillos electrónicos y, en ocasiones, con la muerte.⁽¹²⁻¹⁵⁾ El Centro para el Control de Enfermedades de EE. UU. (CDC), la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA), el estado y otros socios clínicos y de salud pública investigaron un brote de lesiones pulmonares asociadas al uso de productos de cigarrillos electrónicos o vapeo (EVALI). Al 18 de febrero de 2020, un total de 2.807 casos de enfermedad pulmonar y 68 muertes se habían asociado al uso de productos de cigarrillos electrónicos (dispositivos, líquidos, cápsulas de recarga y/o cartuchos).⁽¹⁵⁾ Se informó que los pacientes habían tenido mejoría clínica con la terapia sistémica con glucocorticoides y la mayoría recibió ciclos prolongados.⁽¹⁴⁾ Los datos de laboratorio han demostrado que el acetato de vitamina E, un aditivo en algunos cigarrillos electrónicos que contienen THC, estuvo fuertemente relacionado con el brote de EVALI.⁽¹⁶⁾ Después de la identificación del acetato de vitamina E como causa principal de EVALI, ha habido una disminución de nuevos casos desde septiembre de 2019.

En modelos animales y estudios *in vitro* de las vías respiratorias humanas se observan inflamación neutrofílica de las vías respiratorias, irritabilidad de las vías respiratorias, paresia ciliar y aumento de la hipersecreción de moco similares a los cambios inducidos por el humo del cigarrillo y a las características reconocidas de la EPOC. Estos datos se resumen en una revisión de Gotts y colaboradores,⁽¹⁷⁾ aunque es probable que pasen muchos años antes de que se aclaren los riesgos a largo plazo del vapeo, incluyendo los riesgos de cáncer, particularmente en pacientes con EPOC, o si se trata de un factor de riesgo independiente para desarrollar EPOC.⁽¹²⁻¹⁵⁾ En un amplio estudio de cohortes prospectivo,

se observó un aumento del riesgo de enfermedad respiratoria entre los usuarios anteriores y actuales de cigarrillos electrónicos, incluso cuando se ajustó al uso de cigarrillos y otros productos de tabaco, las características demográficas y condiciones de salud crónicas.⁽¹⁸⁾

Productos farmacológicos. Se ha demostrado que la vareniclina,⁽¹⁹⁾ el bupropión,⁽²⁰⁾ y la nortriptilina⁽²¹⁾ aumentan las tasas de abandono a largo plazo,⁽²¹⁾ pero siempre deben usarse como un componente de un programa de intervención de apoyo en lugar de una única intervención para dejar de fumar. La eficacia del fármaco antihipertensivo clonidina está limitada debido a los efectos secundarios.⁽²¹⁾ Las recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo y la dependencia se resumen en el **Capítulo 4**.

Un programa de intervención de cinco pasos (**Tabla 3.1**)^(4,6,22) proporciona un marco estratégico útil para guiar a los proveedores de atención médica interesados en ayudar a sus pacientes a dejar de fumar.^(4,6,23) Dado que la dependencia al tabaco es una enfermedad crónica,^(4,6) los médicos deben reconocer que la recaída es común y refleja la naturaleza crónica de la dependencia y la adicción, y no representa un fracaso por parte del paciente o del médico.

La asesoría brindada por médicos y otros profesionales de la salud aumenta significativamente las tasas de abandono en comparación con las estrategias autoiniciadas.⁽²⁴⁾ Incluso los períodos breves (de 3 minutos) de asesoría instando a un fumador a dejar de fumar mejoran las tasas de abandono del hábito de fumar.⁽²⁴⁾ Existe una relación entre intensidad de la asesoría y el éxito del abandono.⁽²⁵⁾ Las formas de intensificar el tratamiento incluyen aumentar la duración de la sesión de tratamiento, el número de sesiones de tratamiento y el número de semanas durante las cuales se administra el tratamiento. Se han logrado tasas de abandono sostenido del 10,9% a los 6 meses cuando se vinculan las tutorías y los comentarios de los médicos a las sesiones de asesoramiento.⁽²⁶⁾ También se ha informado que los modelos de incentivos económicos para dejar de fumar son eficaces para facilitar el abandono del hábito de fumar. En general, los programas de incentivos fueron más efectivos que la atención habitual para aumentar las tasas de abandono del hábito de fumar a los 6 meses.⁽²⁷⁾ La combinación de farmacoterapia y apoyo conductual aumenta las tasas de abandono del hábito de fumar.⁽²⁸⁾

BREVES ESTRATEGIAS PARA AYUDAR AL PACIENTE QUE DESEA DEJAR DE FUMAR	
<ul style="list-style-type: none"> 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>
<ul style="list-style-type: none"> ACONSEJAR: 	Recomendar fuertemente a todos los consumidores de tabaco que dejen de fumar de un modo claro, intenso y personalizado.
<ul style="list-style-type: none"> EVALUAR: 	Identificar la voluntad y el fundamento del deseo del paciente de hacer un intento de dejar de fumar. <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>
<ul style="list-style-type: none"> AYUDAR: 	Prestar ayuda al paciente que va a dejar de fumar. <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>
<ul style="list-style-type: none"> ORGANIZAR: 	Programar el contacto de seguimiento en persona o telefónicamente.

TABLA 3.1

VACUNACIONES

Vacuna contra la influenza

La vacunación contra la influenza puede reducir las enfermedades graves (como las infecciones del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización)⁽²⁹⁾ y la muerte en pacientes con EPOC.⁽³⁰⁻³³⁾ Solo unos pocos estudios han evaluado las exacerbaciones y han mostrado una reducción significativa en el número total de exacerbaciones por sujetos vacunados en comparación con los que recibieron placebo.⁽³⁰⁾ Se recomiendan las vacunas que contienen virus muertos o vivos inactivados⁽³⁴⁾ ya que son más efectivas en pacientes ancianos con EPOC.⁽³⁵⁾ Los resultados de un estudio poblacional sugieren que los pacientes con EPOC, en particular los ancianos, tienen un riesgo reducido de cardiopatía isquémica cuando se vacunaron contra la influenza durante muchos años.⁽³⁶⁾ La aparición de reacciones adversas es generalmente leve y transitoria.

VACUNACIÓN PARA LA EPOC ESTABLE

- La vacunación antigripal reduce la enfermedad grave y la muerte en los pacientes con EPOC **(Nivel de evidencia B)**.
- La OMS y el CDC recomiendan la vacunación contra el SARS-CoV-2 (COVID-19) para las personas 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 <65 años de edad que tienen un FEV₁ <40% del valor esperado y en los que presentan comorbilidades **(Nivel de evidencia B)**.
- En la población general de adultos ≥65 años de edad, 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)**.
- El CDC recomienda la vacuna Tdap (dTAp/dTPa) para proteger frente a pertussis (tos ferina) en adultos con EPOC que no fueron vacunados en la adolescencia **(Nivel de evidencia B)** y la vacuna contra el herpes zóster para proteger contra el herpes zóster en adultos con EPOC ≥50 años **(Nivel de evidencia B)**.

TABLA 3.2

Vacuna antineumocócica

Las vacunas antineumocócicas, PCV13 y PPSV23, se recomiendan para todos los pacientes ≥65 años **(Tabla 3.2)**. La PPSV23 también se recomienda para pacientes más jóvenes con EPOC con enfermedades concomitantes importantes, como enfermedad cardíaca o pulmonar crónica.⁽³⁷⁾ Los datos específicos sobre los efectos de la PPSV y la PCV en pacientes con EPOC son limitados y contradictorios.⁽³⁸⁾ Una revisión sistemática de vacunas inyectables en pacientes con EPOC identificó doce estudios aleatorizados para su inclusión y observó que la vacunación neumocócica polivalente inyectable proporciona una protección significativa contra la neumonía adquirida en la comunidad, aunque no hay evidencia que indique que la vacunación reduzca el riesgo de neumonía neumocócica confirmada, que fue un evento relativamente raro. La vacunación redujo la probabilidad de exacerbación de la EPOC y la evidencia de calidad moderada sugiere beneficios de la vacunación neumocócica en pacientes con EPOC. La evidencia fue insuficiente para comparar diferentes tipos de vacunas antineumocócicas.⁽³⁹⁾ Se demostró que la PPSV23 reduce la incidencia de neumonía extrahospitalaria en pacientes con EPOC <65 años, con un FEV₁ <40% del esperado o comorbilidades (especialmente comorbilidades cardíacas).⁽⁴⁰⁾ Se ha demostrado que la PCV13 exhibe al menos la misma o mayor inmunogenicidad que la PPSV23 hasta dos años después de la vacunación en pacientes con EPOC.⁽⁴¹⁾ En un estudio clínico amplio, la PCV13 demostró una eficacia significativa para la prevención de neumonía adquirida en la comunidad (45,6%) y enfermedad neumocócica invasiva (75%) entre adultos ≥65 años, con una eficacia que persistió durante al menos 4 años.⁽⁴²⁾

Otras vacunas

En adultos con EPOC, el Centro para el Control de Enfermedades de EE. UU. (CDC) recomienda la vacuna Tdap (también llamada dTaP/dTPa) para proteger contra la pertussis (tos ferina), el tétanos y la difteria, en aquellos que no fueron vacunados en la adolescencia y la vacuna contra el herpes zóster para proteger contra el herpes zóster en adultos con EPOC ≥ 50 años.^(43,44)

Las personas con EPOC deben recibir la vacuna frente a la COVID-19 de acuerdo con las recomendaciones nacionales.⁽⁴⁵⁾

TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA LA EPOC ESTABLE

Resumen de las medicaciones

La terapia farmacológica para la EPOC se usa para reducir los síntomas, reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado de salud. Los ensayos clínicos individuales no han sido lo suficientemente concluyentes para demostrar que la farmacoterapia puede reducir la caída del FEV₁.⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾ Sin embargo, una revisión sistemática que combinó datos de 9 estudios demostró una reducción en la caída del FEV₁ de 5,0 ml/año en los brazos de tratamiento activo en comparación con los brazos de placebo.⁽⁵¹⁾ La diferencia entre los brazos de tratamiento que contienen broncodilatadores de acción prolongada y los brazos de placebo fue de 4,9 ml/año. La diferencia entre los brazos de tratamiento que contienen corticosteroides inhalados (ICS) y los brazos de placebo fue de 7,3 ml/año. Aunque debemos ser conscientes del beneficio potencial de la farmacoterapia para reducir el deterioro de la función pulmonar, se necesitan más investigaciones para saber quiénes son los pacientes con mayor probabilidad de beneficio.

Las clases de medicaciones comúnmente utilizadas para tratar la EPOC se presentan en la **Tabla 3.3**. La elección dentro de cada clase depende de la disponibilidad, el costo de la medicación y de la respuesta clínica favorable en contraposición con los efectos adversos. Cada régimen de tratamiento debe ser individualizado, ya que la relación entre la gravedad de los síntomas, la limitación del flujo aéreo y la gravedad de las exacerbaciones puede diferir entre pacientes. La OMS ha definido un conjunto mínimo de intervenciones para el manejo de la EPOC estable en atención primaria.⁽⁵²⁾

Broncodilatadores

Los broncodilatadores son medicamentos que aumentan el FEV₁ y/o modifican otras variables espirométricas. Actúan alterando el tono del músculo liso de las vías respiratorias y las mejoras en el flujo espiratorio reflejan el ensanchamiento de las vías respiratorias más que los cambios en la retracción elástica del pulmón. Los broncodilatadores tienden a reducir la hiperinflación dinámica en reposo y durante el ejercicio,^(53,54) y mejoran la capacidad de ejercicio. El alcance de estos cambios, especialmente en pacientes con EPOC grave y muy grave, no es fácil de predecir a partir de la mejoría del FEV₁ medido en reposo.^(55,56)

Las curvas de dosis-respuesta de broncodilatadores (cambio de FEV₁) son relativamente planas con todas las clases de broncodilatadores.⁽⁵⁷⁻⁶³⁾ Aumentar la dosis de un agonista β_2 o un anticolinérgico en un orden de magnitud, especialmente cuando se administra mediante un nebulizador, al parecer proporciona un beneficio subjetivo en los episodios agudos⁽⁶⁴⁾ pero no es necesariamente útil en la enfermedad estable.⁽⁶⁵⁾ Los medicamentos broncodilatadores en la EPOC se administran con mayor frecuencia de forma regular para prevenir o reducir los síntomas. La toxicidad también está relacionada con la dosis (**Tabla 3.3**). Por lo general, no se recomienda el uso de broncodilatadores de acción corta de forma regular.

Agonistas β_2 . La acción principal de los agonistas β_2 consiste en relajar el músculo liso de las vías aéreas mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos β_2 , lo cual aumenta el nivel de AMP cíclico y produce un antagonismo funcional frente a la broncoconstricción. Existen agonistas β_2 de acción corta (SABA) y de acción prolongada (LABA). El efecto de los SABA normalmente desaparece en 4 a 6 horas.^(59,60) El uso regular y según sea necesario de SABA mejora el FEV₁ y los síntomas.⁽⁶⁶⁾ Para el uso de dosis única o según necesidad en la EPOC, no parece haber ninguna ventaja con el uso rutinario de levalbuterol sobre los broncodilatadores convencionales.⁽⁶⁷⁾ Los LABA muestran una duración de acción de 12 horas o más y no excluyen un beneficio adicional de la terapia con SABA según necesidad.⁽⁶⁸⁾ El formoterol y el salmeterol son LABA

administrados dos veces al día que proporcionan una mejora significativa del FEV₁, los volúmenes pulmonares, la disnea, el estado de salud, la frecuencia de exacerbaciones y el número de hospitalizaciones,⁽⁶⁹⁾ pero carecen de efecto sobre la mortalidad o el deterioro de la función pulmonar. El indacaterol es un LABA administrado una vez al día que mejora la dificultad respiratoria,^(70,71) el estado de salud⁽⁷¹⁾ y la frecuencia de exacerbaciones.⁽⁷¹⁾ Algunos pacientes experimentan tos después de la inhalación de indacaterol. El oladaterol y el vilanterol son otros LABA administrados una vez al día que mejoran la función pulmonar y los síntomas.^(72,73)

Efectos adversos. La estimulación de los receptores adrenérgicos β_2 puede producir taquicardia sinusal en reposo y existe la posibilidad de que desencadene arritmias en pacientes susceptibles. El temblor somático exagerado resulta preocupante en algunos pacientes de edad avanzada tratados con dosis altas de agonistas β_2 , independientemente de la vía de administración. Aunque puede ocurrir hipopotasemia, especialmente cuando el tratamiento se combina con diuréticos tiazídicos,⁽⁷⁴⁾ y el consumo de oxígeno puede aumentar en condiciones de reposo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica,⁽⁷⁵⁾ estos efectos metabólicos disminuyen con el tiempo (es decir, muestran taquifilaxia). Pueden ocurrir caídas leves en la presión parcial de oxígeno (PaO₂) después de la administración de SABA y LABA,⁽⁷⁶⁾ pero la importancia clínica de estos cambios es incierta. A pesar de las preocupaciones relacionadas con el uso de agonistas β_2 en el tratamiento del asma, no se ha informado ninguna asociación entre el uso de agonistas β_2 y la pérdida de la función pulmonar o aumento de la mortalidad en la EPOC.^(69,77,78)

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.⁽⁷⁹⁾ Los antimuscarínicos de acción corta (SAMA), es decir, ipratropio y oxitropio, también bloquean el receptor neuronal inhibitorio M2, que potencialmente puede causar broncoconstricción inducida por vía vagal.⁽⁸⁰⁾ Los antagonistas antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA), como el tiotropio, aclidinio, bromuro de glicopirronio (también conocido como glicopirrolato) y umeclidinio, tienen una unión prolongada a los receptores muscarínicos M3, con una disociación más rápida de los receptores muscarínicos M2, prolongando así la duración del efecto broncodilatador.⁽⁷⁹⁾

Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados concluyó que el ipratropio (SAMA) por sí solo proporcionaba pequeños beneficios por encima de los producidos por los SABA en términos de función pulmonar, estado de salud y necesidad de esteroides orales.⁽⁸¹⁾ El tratamiento con LAMA (tiotropio) mejoran los síntomas y el estado de salud.^(79,83) También mejora la efectividad de la rehabilitación pulmonar^(84,85) y reduce las exacerbaciones y las hospitalizaciones por exacerbaciones.⁽⁸³⁾ Los ensayos clínicos han mostrado un mayor efecto sobre la frecuencia de exacerbaciones del tratamiento con LAMA (tiotropio) en comparación con LABA.^(86,87) En un ensayo clínico a largo plazo de 5.993 pacientes con EPOC, el tiotropio asociado a otras terapias estándar no tuvo ningún efecto sobre el deterioro de la función pulmonar.⁽⁵⁰⁾ Sin embargo, un estudio realizado en pacientes con EPOC en estadio temprano definido por escasos síntomas y obstrucción leve a moderada del flujo de aéreo tratada con tiotropio mostró mejoría del FEV₁, y reducción de las exacerbaciones moderadas pero no graves y de la caída del FEV₁ después del broncodilatador, pero no antes del broncodilatador.⁽⁸⁸⁾

Efectos adversos. Los fármacos anticolinérgicos inhalados se absorben mal y ello limita los efectos sistémicos molestos que se observan con la atropina.^(79,89) El uso amplio de esta clase de fármacos en una gran variedad de dosis y contextos clínicos ha demostrado que es muy seguro. El principal efecto secundario es la sequedad de boca.^(80,90) Aunque se han informado síntomas urinarios ocasionales, no hay datos que demuestren una relación causal verdadera.⁽⁹¹⁾ Algunos pacientes que usan ipratropio informan un sabor metálico amargo. Se ha informado un pequeño aumento inesperado en los eventos cardiovasculares en pacientes con EPOC tratados regularmente con bromuro de ipratropio.^(92,93) En un estudio clínico amplio a largo plazo en pacientes con EPOC, el tiotropio asociado a otras terapias estándar no tuvo ningún efecto sobre el riesgo cardiovascular.⁽⁵⁰⁾ Si bien hubo algunas preocupaciones iniciales con respecto a la seguridad de la administración de tiotropio a través del inhalador Respimat[®],⁽⁹⁴⁾ los hallazgos en este estudio no mostraron diferencias en la mortalidad o la frecuencia de exacerbación al comparar el tiotropio en un inhalador de polvo seco y el inhalador Respimat[®].⁽⁹⁵⁾ Existen menos datos de seguridad disponibles para los otros LAMA, pero la frecuencia de efectos secundarios anticolinérgicos de los medicamentos de esta clase parece ser baja y, en general, similar. El uso de soluciones con mascarilla puede precipitar glaucoma agudo, probablemente como resultado directo del contacto entre la solución y el ojo.⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾

MEDICACIÓN DE MANTENIMIENTO DE USO FRECUENTE EN LA EPOC*

OPCIONES DE ADMINISTRACIÓN

Nombre genérico del fármaco	Tipo de inhalador	Nebulizador	Oral	Inyección	Dur. de acción
AGONISTAS β_2					
DE ACCIÓN CORTA (SABA)					
Fenoterol	MDI	✓	Comprimidos, jarabe		4-6 horas
Levalbuterol	MDI	✓			6-8 horas
Salbutamol (albuterol)	MDI & DPI	✓	Comprimidos, jarabe, comprimidos de liberación prolongada	✓	4-6 horas 12 h (liberación prolon.)
Terbutalina	DPI		Comprimidos	✓	4-6 horas
DE ACCIÓN PROLONGADA (LABA)					
Arformoterol		✓			12 horas
Formoterol	DPI	✓			12 horas
Indacaterol	DPI				24 horas
Olodaterol	SMI				24 horas
Salmeterol	MDI & DPI				12 horas
ANTICOLINÉRGICOS					
DE ACCIÓN CORTA (SAMA)					
Bromuro de ipratropio	MDI	✓			6-8 horas
Bromuro de oxitropio	MDI				7-9 horas
DE ACCIÓN PROLONGADA (LAMA)					
Bromuro de aclidinio	DPI, MDI				12 horas
Bromuro de glicopirronio	DPI		Solución	✓	12-24 horas
Tiotropio	DPI, SMI, MDI				24 horas
Umeclidinio	DPI				24 horas
Glicopirronio		✓			12 horas
Revefenacin		✓			24 horas
COMBINACIÓN DE UN AGONISTA β_2 DE ACCIÓN CORTA Y UN ANTICOLINÉRGICO EN UN SOLO DISPOSITIVO (SABA/SAMA)					
Fenoterol/ipratropio	SMI	✓			6-8 horas
Salbutamol/ipratropio	SMI, MDI	✓			6-8 horas
COMBINACIÓN DE UN AGONISTA β_2 DE ACCIÓN PROLONGADA Y UN ANTICOLINÉRGICO EN UN SOLO DISPOSITIVO (LABA/LAMA)					
Formoterol/aclidinio	DPI				12 horas
Formoterol/glicopirronio	MDI				12 horas
Indacaterol/glicopirronio	DPI				12-24 horas
Vilanterol/umeclidinio	DPI				24 horas
Olodaterol/tiotropio	SMI				24 horas
METILXANTINAS					
Aminofilina			Solución	✓	Variable, hasta 24 horas
Teofilina (SR)			Comprimidos	✓	Variable, hasta 24 horas
COMBINACIÓN DE UN AGONISTA β_2 DE ACCIÓN PROLONGADA Y CORTICOSTEROIDES EN UN SOLO DISPOSITIVO (LABA/ICS)					
Formoterol/beclometasona	MDI, DPI				12 horas
Formoterol/budesónida	MDI, DPI				12 horas
Formoterol/mometasona	MDI				12 horas
Salmeterol/propionato de fluticasona	MDI, DPI				12 horas
Vilanterol/furoato de fluticasona	DPI				24 horas
TRIPLE COMBINACIÓN EN UN SOLO DISPOSITIVO (LABA/LAMA/ICS)					
Fluticasona/umeclidinio/vilanterol	DPI				24 horas
Beclometasona/formoterol/glicopirronio	MDI				12 horas
Budesónida/formoterol/glicopirronio	MDI				12 horas
INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA-4					
Roflumilast			Comprimidos		24 horas
AGENTES MUCOLÍTICOS					
Erdosteína			Comprimidos		12 horas
Carbocisteína [†]			Comprimidos		
N-acetilcisteína [†]			Comprimidos		

TABLA 3.3

*No todas las medicaciones están disponibles en todos los países. En algunos países podrían estar disponibles otras formulaciones y dosis. †Los regímenes de dosis están siendo discutidos. MDI = inhalador presurizado de dosis medida; DPI = inhalador de polvo seco; SMI = inhalador de vapor suave. Tener en cuenta que glicopirrolato y glicopirronio son el mismo compuesto.

Metilxantinas

Continúa la controversia respecto a los efectos precisos de los derivados de la xantina. Pueden actuar como inhibidores de la fosfodiesterasa no selectivos, pero también se ha informado que tienen una variedad de acciones no broncodilatadoras, cuya importancia se discute.⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾ En la EPOC faltan datos sobre la duración de la acción de las preparaciones de xantina convencionales, o incluso de liberación prolongada.

La teofilina es la metilxantina más comúnmente utilizada; es metabolizada por oxidasas de función mixta del citocromo P450. La eliminación del fármaco disminuye con la edad. Muchas otras variables fisiológicas y fármacos modifican el metabolismo de la teofilina. Se ha informado una función mejorada de los músculos inspiratorios en pacientes tratados con metilxantinas,⁽⁹⁹⁾ pero no está claro si esto refleja una reducción en el atrapamiento aéreo o un efecto primario sobre los músculos esqueléticos respiratorios. Todos los estudios que han demostrado la eficacia de la teofilina en la EPOC se realizaron con preparaciones de liberación sostenida.

Existen evidencias que indican un efecto broncodilatador modesto en comparación con placebo en la EPOC estable.⁽¹⁰²⁾ La adición de teofilina al salmeterol produce una mejoría del FEV₁ y de la dificultad respiratoria superior a la que se observa con el salmeterol solo.^(103,104) Estudios anteriores informaron evidencia contradictoria con respecto al efecto de la teofilina a dosis bajas sobre la frecuencia de exacerbación.^(105,106) Un estudio amplio controlado con placebo no mostró ningún efecto de la teofilina oral sola o en combinación con prednisona 5 mg al día sobre las exacerbaciones de la EPOC grave.⁽¹⁰⁸⁾

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.^(100,102) Las metilxantinas son inhibidores no específicos de todos los subconjuntos de enzimas fosfodiesterasas, lo que explica su amplia gama de efectos adversos. Los problemas incluyen el desarrollo de palpitaciones por arritmias auriculares y ventriculares (que pueden resultar fatales) y convulsiones de tipo gran mal (que pueden ocurrir independientemente de la historia epiléptica previa). Otros efectos secundarios incluyen dolores de cabeza, insomnio, náuseas y pirosis, efectos que pueden ocurrir dentro del rango terapéutico de los niveles séricos de teofilina. Estos medicamentos tienen interacciones significativas con medicamentos de uso común, como eritromicina (pero no azitromicina), ciertos antibióticos quinolonas (ciprofloxacina, pero no ofloxacina), alopurinol, cimetidina (pero no ranitidina), inhibidores de la captación de serotonina (fluvoxamina) y el inhibidor de la 5-lipoxigenasa zileuton.

Terapia combinada de broncodilatadores

La combinación de broncodilatadores con diferentes mecanismos y duraciones de acción puede aumentar el grado de broncodilatación con un menor riesgo de efectos secundarios en comparación con el aumento de la dosis de un solo broncodilatador.^(109,110) Las combinaciones de SABA y SAMA son superiores en comparación con el uso de sus componentes por separado para mejorar el FEV₁ y los síntomas.⁽¹¹¹⁾ El tratamiento con formoterol y tiotropio en *inhaladores separados* tiene un impacto mayor en el FEV₁ que cualquiera de los componentes por separado.⁽¹¹²⁾ Existen numerosas combinaciones disponibles de un LABA y LAMA en un solo inhalador (**Tabla 3.3**). Estas combinaciones mejoran la función pulmonar en comparación con el placebo;⁽¹⁰⁹⁾ esta mejora es consistentemente mayor que los efectos de la monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada, aunque la magnitud de la mejora es menor que el efecto total aditivo de las respuestas a los componentes individuales.⁽¹¹³⁾ En los estudios donde el criterio de valoración principal son los desenlaces informados por el paciente (PRO, del inglés *patient reported outcomes*) o en análisis agrupados, la combinación de broncodilatadores tiene mayor impacto en los PRO en comparación con las monoterapias.⁽¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾ En un ensayo clínico, el tratamiento combinado con LABA/LAMA fue más efectivo en mejorar la calidad de vida en comparación con placebo o sus monocomponentes en pacientes con una mayor carga de síntomas iniciales.⁽¹¹⁸⁾ Un ensayo clínico mostró que LABA/LAMA mejoró la función y los síntomas respiratorios en comparación con la monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada en pacientes sintomáticos con bajo riesgo de exacerbaciones y que no reciben ICS.⁽¹¹⁹⁾ Estos ensayos clínicos tratan con datos promedios de grupo, pero las respuestas de los síntomas a las combinaciones de LABA/LAMA se evalúan mejor en pacientes individuales. También se ha mostrado que un régimen de LABA/LAMA a dosis más baja dos veces al día mejora los síntomas y el estado de salud en pacientes con EPOC⁽¹²⁰⁾ (**Tabla 3.4**). Estos hallazgos se han mostrado en personas de diferentes grupos étnicos (asiáticos y europeos).⁽¹²¹⁾

La mayoría de los estudios con combinaciones de LABA/LAMA se han realizado en pacientes con baja frecuencia de exacerbaciones. Un estudio en pacientes con antecedentes de exacerbaciones indicó que la combinación de broncodilatadores de acción prolongada es más eficaz que la monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada para prevenir las exacerbaciones.⁽¹²²⁾ Otro estudio amplio encontró que la combinación de un LABA con un LAMA no redujo tanto como se esperaba la frecuencia de exacerbaciones en comparación con el LAMA solo.⁽¹²³⁾ Otro estudio en pacientes con antecedentes de exacerbaciones confirmó que una combinación de LABA/LAMA disminuyó las exacerbaciones en mayor medida que una combinación de LABA/ICS.⁽¹²⁴⁾ Sin embargo, en una población con alto riesgo de exacerbaciones (≥ 2 exacerbaciones y/o una hospitalización en el año anterior) otro estudio informó que la combinación LABA/ICS disminuyó las exacerbaciones en mayor medida que la combinación de LABA/LAMA a concentraciones más altas de eosinófilos en sangre (ver **Capítulo 2**).⁽¹²⁵⁾ Un estudio amplio de farmacoeconomía observacional encontró similar efectividad entre LABA/LAMA y LABA/ICS pero con riesgo mayor de neumonía en aquellos tratados con LABA/ICS.⁽¹²⁶⁾

BRONCODILADORES 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 mejora el FEV₁ y los síntomas (**Nivel de evidencia A**).
- Las combinaciones de SABA y SAMA son superiores al uso individual de esta medicación 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 la frecuencia 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 de las hospitalizaciones (**Nivel de evidencia B**).
- El tratamiento combinado con un LABA y un LAMA mejora 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**).
- El tiotropio mejora la efectividad de la rehabilitación pulmonar con 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**) el cual se asocia a un modesto beneficio sintomático (**Nivel de evidencia B**).

TABLA 3.4

Agentes antiinflamatorios

Hasta la fecha, las exacerbaciones (p. ej., frecuencia de exacerbaciones, pacientes con al menos una exacerbación, tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación) representan el principal criterio de valoración clínicamente relevante utilizado para la evaluación de la eficacia de los fármacos con efectos antiinflamatorios (**Tabla 3.5**).

Corticosteroides inhalados (ICS)

Consideraciones generales preliminares. La evidencia *in vitro* sugiere que la inflamación asociada a la EPOC tiene una respuesta limitada a los corticosteroides. Además, algunos fármacos, incluidos los agonistas β_2 , la teofilina o los macrólidos, pueden facilitar parcialmente la sensibilidad a los corticosteroides en la EPOC.^(127,128) La relevancia clínica de este efecto aún no se ha establecido completamente.

Los datos *in vivo* sugieren que las relaciones dosis-respuesta y la seguridad a largo plazo (>3 años) de los ICS en pacientes con EPOC no están claras y requieren más investigación.⁽¹²⁴⁾ Dado que los efectos de los ICS en la EPOC pueden ser modulados por el uso concomitante de broncodilatadores de acción prolongada, estas dos opciones terapéuticas se analizan por separado.

Tanto los fumadores actuales como los exfumadores con EPOC se benefician del uso de ICS en términos de función pulmonar y frecuencia de exacerbación, aunque la magnitud del efecto es menor en los fumadores habituales o crónicos en comparación con los fumadores leves o exfumadores.^(125,129)

Eficacia de los ICS (solos). La mayoría de los estudios han encontrado que el tratamiento regular con ICS solo no modifica la caída a largo plazo del FEV₁ ni la mortalidad en pacientes con EPOC.⁽¹³⁰⁾ Los estudios y metanálisis que evalúan el efecto del tratamiento regular con ICS solo sobre la mortalidad en pacientes con EPOC no han proporcionado evidencia concluyente de beneficio.⁽¹³⁰⁾ En el estudio TORCH, se observó una tendencia hacia una mayor mortalidad en los pacientes tratados con propionato de fluticasona solo en comparación con los que recibieron placebo o salmeterol más propionato de fluticasona en combinación.⁽¹³¹⁾ Sin embargo, no se observó aumento de la mortalidad en la EPOC en pacientes tratados con furoato de fluticasona en el ensayo *Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with High Cardiovascular Risk (SUMMIT)*.⁽¹³²⁾ En la EPOC moderada, el furoato de fluticasona solo o en combinación con vilanterol se asoció a una disminución más lenta del FEV₁ en comparación con placebo o vilanterol solo con un promedio de 9 ml/año.⁽¹³³⁾ Varios estudios han investigado si existe una relación entre el tratamiento con ICS y el riesgo de cáncer de pulmón, con resultados contradictorios.⁽¹³⁴⁾

ICS en combinación con terapia broncodilatadora de acción prolongada. En pacientes con EPOC de moderada a muy grave y exacerbaciones, un ICS combinado con un LABA es más eficaz que cualquiera de los componentes por separado para mejorar la función pulmonar, el estado de salud y reducir las exacerbaciones.^(135,136) Los ensayos clínicos basados en la mortalidad por todas las causas como resultado principal no han podido demostrar un efecto estadísticamente significativo de la terapia combinada sobre la supervivencia.^(131,132)

La mayoría de los estudios que encontraron un efecto beneficioso de la combinación de dosis fija (FDC) de LABA/ICS con respecto a LABA solo sobre la frecuencia de exacerbación, reclutaron pacientes con antecedentes de al menos una exacerbación en el año anterior.⁽¹³⁵⁾ Un estudio controlado aleatorizado realizado en un entorno de atención primaria de salud en el Reino Unido comparó una combinación de LABA/ICS con la atención habitual. Los resultados mostraron una reducción del 8,4% en las exacerbaciones de moderadas a graves (resultado principal) y una mejora significativa en la puntuación CAT[™], sin diferencias en la frecuencia de contactos de atención médica o neumonías. Sin embargo, basar las recomendaciones en estos resultados es difícil debido a la heterogeneidad de los tratamientos informados en el grupo de atención habitual, la mayor frecuencia de cambios de tratamiento en el grupo que recibió la combinación de interés LABA/ICS y los patrones de práctica médica únicos en la región del Reino Unido donde se realizó el estudio.⁽¹³⁷⁾

TERAPIA ANTIINFLAMATORIA EN LA EPOC ESTABLE

CORTICOSTEROIDES INHALADOS

- La combinación de un ICS con un LABA es más efectiva que cada uno de los componentes por separado 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**).
- La triple terapia inhalada con una combinación de LABA/LAMA/ICS mejora la función pulmonar, los síntomas y el estado de salud y reduce las exacerbaciones, en comparación con LABA/ICS, LABA/LAMA o LAMA en monoterapia (**Nivel de evidencia A**). Datos recientes sugieren un efecto beneficioso de la triple terapia *versus* combinaciones a dosis fijas de LABA/LAMA sobre la mortalidad en pacientes con EPOC sintomáticos con antecedentes de exacerbaciones frecuentes y/o graves.

GLUCOCORTICOIDES ORALES

- El uso a largo plazo de glucocorticoides orales tiene numerosos efectos secundarios (**Nivel de evidencia A**) sin que haya evidencia de beneficio (**Nivel de evidencia C**).

INHIBIDORES DE PDE4

- En los pacientes con bronquitis crónica, EPOC grave a muy grave y antecedentes de exacerbaciones:
 - » Un inhibidor de PDE4 mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones moderadas y 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 combinaciones a dosis fijas de LABA/ICS (**Nivel de evidencia A**).

ANTIBIÓTICOS

- 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 aumento de la incidencia de resistencias bacterianas (**Nivel de evidencia A**) y a deterioro en las pruebas de audición (**Nivel de evidencia B**).

MUCORREGULADORES Y AGENTES ANTIOXIDANTES

- El tratamiento regular con mucolíticos como la erdosteína, carbocisteína y NAC reduce el riesgo de exacerbaciones en poblaciones seleccionadas (**Nivel de evidencia B**).

OTROS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

- La simvastatina no previene las exacerbaciones en los pacientes con EPOC que tienen un mayor 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 desenlaces clínicos en los pacientes con EPOC a los que se administran por indicaciones cardiovasculares o metabólicas (**Nivel de evidencia C**).
- No se han evaluado adecuadamente los modificadores de leucotrieno en pacientes con EPOC.

TABLA 3.5

Recuento de eosinófilos en sangre. Varios estudios han mostrado que el recuento de eosinófilos en sangre predice la magnitud del efecto del ICS (asociado al tratamiento con broncodilatadores de mantenimiento regular) para prevenir futuras exacerbaciones.^(125,138-142) Existe una relación continua entre el recuento de eosinófilos en sangre y los efectos del ICS; se observan pequeños y/o ningunos efectos con recuentos de eosinófilos más bajos, con efectos incrementales observados con recuentos de eosinófilos más altos. El modelo de datos indica que los regímenes que contienen ICS tienen poco o ningún efecto con un recuento de eosinófilos en sangre <100 células/ μl ,⁽¹³⁸⁾ por lo que este umbral se puede usar para identificar pacientes con una probabilidad baja de beneficio del tratamiento con ICS. El umbral de un recuento de eosinófilos en sangre >300 células/ μl identifica la parte superior de la relación continua entre eosinófilos e ICS, y puede usarse para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficio del tratamiento con ICS. Además, recuentos más bajos de eosinófilos en sangre y esputo se asocian a mayor presencia de proteobacterias,⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾ principalmente haemophilus, y un aumento de infecciones bacterianas y neumonía.⁽¹⁴⁶⁾ Por lo tanto, los recuentos más bajos de eosinófilos en sangre pueden identificar individuos con perfiles microbiológicos asociados a un mayor riesgo de empeoramiento clínico debido a especies bacterianas patógenas.

Existe evidencia de que, en promedio, los recuentos de eosinófilos en sangre son más altos en pacientes con EPOC, aunque hay superposición con los controles.^(147,148) Los recuentos más altos de eosinófilos en sangre en pacientes con EPOC se asocian a un aumento en el número de eosinófilos en los pulmones y la presencia de niveles más altos de marcadores de inflamación tipo 2 en las vías respiratorias.^(149,150) Estas diferencias en la inflamación de las vías respiratorias pueden explicar la respuesta diferencial al tratamiento con ICS según el recuento de eosinófilos en sangre.

Los umbrales de <100 células/ μl y ≥ 300 células/ μl deben considerarse estimaciones, más que valores de corte precisos, que pueden predecir diferentes probabilidades de beneficio del tratamiento.

Las fuentes de evidencia incluyen: 1) Análisis *post-hoc* que comparan LABA/ICS versus LABA,^(138,138,141) 2) análisis preespecificados que comparan la triple terapia versus LABA/LAMA o LAMA,^(125,140,142) y 3) otros análisis que comparan LABA/ICS versus LABA/LAMA⁽¹⁵¹⁾ o que estudian la retirada de ICS.⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾

El efecto del tratamiento de los regímenes que contienen ICS (LABA/LAMA/ICS y LABA/ICS frente a LABA/LAMA) es mayor en pacientes con alto riesgo de exacerbación (≥ 2 exacerbaciones y/o una hospitalización en el año anterior).^(124,125,140) Por lo tanto, el uso de los recuentos de eosinófilos en sangre para predecir los efectos de los ICS siempre debe combinarse con la evaluación clínica del riesgo de exacerbación (como lo indica la historia previa de exacerbaciones). Otros factores (tabaquismo, origen étnico, ubicación geográfica) podrían influir en la relación entre el efecto de los ICS y el recuento de eosinófilos en sangre, pero aún queda por explorar.

La repetibilidad de los recuentos de eosinófilos en sangre en una amplia población de atención primaria parece razonable,⁽¹⁵⁵⁾ aunque se observa mayor variabilidad en umbrales más altos.⁽¹⁵⁶⁾ Se observa una mejor reproducibilidad en los umbrales más bajos (por ejemplo, 100 células/ μl).⁽¹⁵⁷⁾ En general, los recuentos de eosinófilos en sangre pueden ayudar a los médicos a estimar la probabilidad de una respuesta preventiva beneficiosa al agregar ICS al tratamiento broncodilatador regular y, por lo tanto, pueden usarse como biomarcador junto con la evaluación clínica en la toma de decisiones sobre el uso de ICS.

Los estudios de cohortes han producido resultados diferentes con respecto a la capacidad de los eosinófilos en sangre para predecir los resultados de exacerbaciones futuras, ya sea sin relación⁽¹⁵⁸⁾ o con una relación positiva.^(159,160) Es probable que las diferencias entre los estudios estén relacionadas con diferentes antecedentes de exacerbaciones previas y el uso de ICS. No hay pruebas suficientes para recomendar que se utilicen eosinófilos en sangre para predecir el riesgo de exacerbaciones futuras de forma individual en pacientes con EPOC. Se observó una mayor caída del FEV₁ en pacientes con EPOC leve a moderada con recuentos de eosinófilos en sangre más altos en una población donde el uso de ICS era bajo,⁽¹⁶¹⁾ destacando la posible utilidad de los recuentos de eosinófilos en sangre como un biomarcador pronóstico para el deterioro de la función pulmonar cuando el uso de ICS no es factor de desviación. En individuos más jóvenes sin EPOC, los recuentos más altos de eosinófilos en sangre se asocian a un mayor riesgo de desarrollo posterior de EPOC.⁽¹⁶²⁾

Los factores a considerar al iniciar el tratamiento con ICS en combinación con uno o dos broncodilatadores de acción prolongada se muestran en la **Figura 3.1**.⁽¹⁶³⁾

Efectos adversos. Existe evidencia de alta calidad de ensayos controlados aleatorizados de que el uso de ICS se asocia a mayor prevalencia de candidiasis oral, voz ronca, hematomas en la piel y neumonía.⁽¹³⁰⁾ Este riesgo excesivo se ha confirmado en estudios de ICS que utilizan furoato de fluticasona, incluso a dosis bajas.⁽¹⁶⁴⁾ Los pacientes con mayor riesgo de neumonía incluyen aquellos que actualmente fuman, tienen ≥ 55 años, antecedentes de exacerbaciones previas o neumonía, un índice de masa corporal (IMC) < 25 kg/m², mayor gravedad de disnea MRC y/o limitación grave del flujo aéreo.^(165,166) Independientemente del uso de ICS, existe evidencia de que un recuento de eosinófilos en sangre $< 2\%$ aumenta el riesgo de desarrollar neumonía.⁽¹⁶⁷⁾ En estudios de pacientes con EPOC moderada, los ICS solos o en combinación con un LABA no aumentaron el riesgo de neumonía.^(132,166)

FACTORES A CONSIDERAR CUANDO SE INICIA TRATAMIENTO CON ICS		
Factores a considerar cuando se inicia tratamiento con ICS en combinación con uno o dos broncodilatadores de acción prolongada (tener en cuenta que el contexto es diferente cuando se considera la retirada de los ICS):		
Recomendación fuerte	Considerar su uso:	En contra de su uso:
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de hospitalización(es) debido a exacerbaciones de la EPOC[#] • ≥ 2 exacerbaciones moderadas de EPOC al año[#] • Recuento de eosinófilos ≥ 300 células/μl • Antecedentes de asma o asma concomitante 	<ul style="list-style-type: none"> • Una exacerbación moderada de EPOC al año[#] • Recuento de eosinófilos de ≥ 100 a < 300 células/μl 	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos repetidos de neumonía • Recuento de eosinófilos < 100 células/μl • Antecedentes de infección por micobacterias
<p>[#]A pesar de una terapia de mantenimiento apropiada con broncodilatador de acción prolongada (ver tabla 3.4 y Figura 4.3 para recomendaciones);</p> <p>*Tener en cuenta que el recuento de eosinófilos en sangre debe verse como un <i>continuum</i>; los valores indicados representan puntos de corte aproximados; es probable que los recuentos de eosinófilos fluctúen.</p>		
<p>Reproducido con el permiso de ©ERS 2019: <i>European Respiratory Journal</i> 52 (6) 1801219; DOI:10.1183/13993003.01219-2018 Publicado el 13 de diciembre de 2018</p>		
FIGURA 3.1		

Los resultados de estudios clínicos aleatorizados (ECA) han proporcionado resultados variados con respecto al riesgo de disminución de la densidad ósea y fracturas con el tratamiento con ICS, lo que puede deberse a diferencias en los diseños de los estudios y/o diferencias entre los compuestos de ICS.^(48,164,168-170) Los resultados de los estudios observacionales sugieren que el tratamiento con ICS también podría estar asociado a mayor riesgo de diabetes/mal control de la diabetes,⁽¹⁷¹⁾ cataratas,⁽¹⁷²⁾ e infección por micobacterias⁽¹⁷³⁾ incluida la tuberculosis.⁽¹⁷⁴⁻¹⁷⁶⁾ En ausencia de datos de ECA sobre estos temas, no es posible obtener conclusiones firmes.⁽¹⁷⁷⁾ Se ha encontrado un mayor riesgo de tuberculosis tanto en estudios observacionales como en un meta-análisis de ECA.^(174,175)

Retirada de ICS. Los resultados de los estudios de retirada proporcionan resultados controversiales con respecto a las consecuencias de la retirada de ICS en la función pulmonar, los síntomas y las exacerbaciones.⁽¹⁷⁸⁻¹⁸²⁾ Algunos estudios han mostrado un aumento de las exacerbaciones y/o síntomas después de la retirada de ICS, mientras que otros no. Existe evidencia de una disminución modesta en el FEV₁ (aproximadamente 40 ml) con la retirada de ICS,⁽¹⁸²⁾ que podría estar asociada a un aumento del nivel de eosinófilos circulantes de base.⁽¹⁵²⁾ Un estudio que examinó la retirada de ICS en el contexto de tratamiento con doble broncodilatación demostró que tanto la caída del FEV₁ como el aumento en la frecuencia de exacerbaciones asociadas a la retirada de ICS fueron mayores entre los pacientes con recuento basal de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l.⁽¹⁵⁴⁾ Las diferencias entre los estudios pueden estar relacionadas con las diferencias en la metodología, incluyendo el uso de medicación(es) con fármacos broncodilatadores de acción prolongada que pueden minimizar cualquier efecto de la retirada de ICS.

Triple terapia (LABA/LAMA/ICS)

El aumento en el tratamiento inhalado a LABA más LAMA e ICS (triple terapia) puede ocurrir mediante varias estrategias⁽¹⁸³⁾ y se ha demostrado que mejora la función pulmonar, los resultados informados por el paciente y reduce las exacerbaciones en comparación con LAMA solo, LABA/LAMA y LABA/ICS.^(125,140,142,184-191)

Un análisis combinado *post-hoc* de tres ensayos clínicos de triple terapia en pacientes con EPOC con limitación grave del flujo aéreo y antecedentes de exacerbaciones mostró una tendencia no significativa a reducir la mortalidad (evaluada como un resultado de seguridad) con la triple terapia en comparación con la terapia sin ICS.⁽¹⁹²⁾ Dos grandes ECA de un año (llamados IMPACT y ETHOS) proporcionan nueva evidencia sobre la reducción de la mortalidad con triples combinaciones inhaladas de dosis fija en comparación con la broncodilatación doble.^(193,194) Ambos ensayos compararon una combinación fija de triple terapia (LABA/LAMA/ICS) (en dos dosis de ICS en ETHOS) con respecto a dos opciones de doble terapia (LABA/LAMA y LABA/ICS). Estos estudios fueron en pacientes con antecedentes de exacerbaciones frecuentes y/o graves. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo triple terapia abierta o basada en LABA/ICS antes de la aleatorización del estudio. Si bien la mortalidad no fue un criterio de valoración principal para ninguno de los estudios, fue un resultado preespecificado; el estado vital se recopiló rigurosamente para que los datos faltantes fueran mínimos. Ambos estudios realizaron análisis por intención de tratar. En IMPACT (n=10.355), la mortalidad en el grupo de triple terapia fue significativamente menor en comparación con el grupo de doble broncodilatación, pero no con LABA/ICS.⁽¹⁹³⁾ En ETHOS (n=8.509), se observaron hallazgos similares con la dosis más alta de ICS (pero no con la dosis más baja).^(194,195) Para ambos estudios, no hubo diferencias *versus* LABA/CSI.

Juntos, estos resultados sugieren un efecto beneficioso de la triple terapia inhalada a dosis fija *versus* las combinaciones de LABA/LAMA a dosis fija sobre la mortalidad en pacientes con EPOC sintomática con antecedentes de exacerbaciones frecuentes y/o graves que habían recibido previamente terapia de mantenimiento con triple terapia, LABA/ICS, monoterapia broncodilatadora o doble terapia broncodilatadora de acción prolongada. Análisis o estudios adicionales pueden ayudar a determinar si otros subgrupos de pacientes específicos demuestran un mayor beneficio de supervivencia.

Glucocorticoides orales

Los glucocorticoides orales tienen numerosos efectos secundarios, incluida la miopatía por esteroides⁽¹⁹⁶⁾ que puede contribuir a producir debilidad muscular, disminución de la capacidad funcional e insuficiencia respiratoria en sujetos con EPOC muy grave. Se ha demostrado que los glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de las exacerbaciones agudas en pacientes hospitalizados o durante las visitas a urgencias reducen la tasa de fracaso del tratamiento, la tasa de recaída y mejoran la función pulmonar y la disnea.⁽¹⁹⁷⁾ Por el contrario, los estudios prospectivos sobre los efectos a largo plazo de los glucocorticoides orales en la EPOC estable son limitados.^(198,199) Por lo tanto, aunque los glucocorticoides orales desempeñan un papel en el tratamiento agudo de las exacerbaciones, no tienen ningún papel en el tratamiento diario crónico de la EPOC debido a la falta de beneficio en comparación con la alta tasa de complicaciones sistémicas.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4)

Eficacia. La acción principal de los inhibidores de la PDE4 es reducir la inflamación inhibiendo la degradación del AMP cíclico intracelular.⁽²⁰⁰⁾ El roflumilast es un medicamento oral que se administra una vez al día sin actividad broncodilatadora directa. El roflumilast reduce las exacerbaciones moderadas y graves tratadas con corticosteroides sistémicos en pacientes con bronquitis crónica, EPOC grave o muy grave y antecedentes de exacerbaciones.⁽²⁰¹⁾ Los efectos sobre la función pulmonar también se observan cuando se añade roflumilast a broncodilatadores de acción prolongada⁽²⁰²⁾ y en pacientes que no están controlados con combinaciones de dosis fija de LABA/ICS.⁽²⁰³⁾ Se ha informado que los efectos beneficiosos de roflumilast son mayores en pacientes con antecedentes de hospitalización debido a exacerbación aguda.^(204,205) No se ha realizado ningún estudio que compare directamente roflumilast con un corticosteroide inhalado.

Efectos adversos. Los inhibidores de la PDE4 tienen más efectos adversos que los medicamentos inhalados para la EPOC.⁽²⁰⁶⁾ Los más frecuentes son diarrea, náuseas, disminución del apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, trastornos del sueño y dolor de cabeza. Los efectos adversos han provocado un aumento de la frecuencia de abandono en los ensayos clínicos. Los efectos adversos parecen ocurrir al principio del tratamiento, son reversibles y disminuyen en el tiempo con el tratamiento continuo. En estudios controlados se ha observado una pérdida de peso media inexplicable de 2 kg y se recomienda monitorizar el peso durante el tratamiento, además de evitar el tratamiento con roflumilast en pacientes con bajo peso. El roflumilast también debe usarse con precaución en pacientes con depresión.

Antibióticos

En estudios profilácticos más antiguos, el uso *continuo* de antibióticos no tuvo ningún efecto sobre la frecuencia de las exacerbaciones en la EPOC^(207,208) y un estudio que examinó la eficacia de la quimioprofilaxis realizada en los meses de invierno durante un período de 5 años concluyó que no hubo ningún beneficio.⁽²⁰⁹⁾ Estudios posteriores han demostrado que el uso regular de algunos antibióticos puede reducir la frecuencia de exacerbaciones.^(210,211)

La azitromicina (250 mg/día o 500 mg tres veces por semana) o la eritromicina (250 mg dos veces al día) durante un año en pacientes propensos a exacerbaciones redujeron el riesgo de exacerbaciones en comparación con el tratamiento habitual.⁽²¹²⁻²¹⁴⁾ El uso de azitromicina se asoció a una mayor incidencia de resistencia bacteriana, prolongación del intervalo QTc y problemas de audición.⁽²¹⁴⁾ Un análisis *post-hoc* sugiere un beneficio menor en fumadores activos.⁽²⁰⁵⁾ No hay datos que muestren la eficacia o seguridad del tratamiento crónico con azitromicina para prevenir las exacerbaciones de la EPOC más allá de un año de tratamiento.

La terapia en tandas con moxifloxacina (400 mg/día durante 5 días cada 8 semanas) en pacientes con bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes no tuvo un efecto beneficioso sobre la frecuencia de exacerbaciones en general.⁽²¹⁵⁾

Agentes mucolíticos (mucocinéticos, mucorreguladores) y antioxidantes (N-acetilcisteína, carbocisteína, erdoesteína)

En pacientes con EPOC que no reciben ICS, el tratamiento regular con mucolíticos como carbocisteína y N-acetilcisteína puede reducir las exacerbaciones y mejorar modestamente el estado de salud.⁽²¹⁶⁻²¹⁹⁾ Por el contrario, se ha demostrado que la erdoesteína puede tener un efecto significativo sobre las exacerbaciones (leves) independientemente del tratamiento concomitante con ICS. Debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, la dosificación del tratamiento y los tratamientos concomitantes, los datos actualmente disponibles no permiten identificar con precisión la población diana potencial para los agentes antioxidantes en la EPOC.⁽²²⁰⁾

Otros fármacos con potencial para reducir las exacerbaciones

Dos ECA en pacientes con EPOC realizados antes de 2005 que investigaron el uso de un inmunorregulador informaron una disminución en la gravedad y la frecuencia de las exacerbaciones.^(221,222) Se necesitan estudios adicionales para examinar los efectos a largo plazo de esta terapia en pacientes que reciben una terapia de mantenimiento actualmente recomendada para la EPOC.

Cuatro grandes estudios de fase 3 han investigado la eficacia del anticuerpo monoclonal anti-IL-5 mepolizumab⁽²²³⁾ y el anticuerpo anti-receptor de IL-5 α benralizumab⁽²²⁴⁾ en pacientes con EPOC grave, exacerbaciones recurrentes y evidencia de inflamación eosinofílica en sangre periférica a pesar de recibir terapia inhalada de alta intensidad. Los estudios mostraron una reducción del 15-20% en la frecuencia de exacerbaciones graves, pero el efecto no siempre fue estadísticamente significativo y fue variable entre los estudios y las dosis. No hubo ningún efecto sobre el FEV₁ o las puntuaciones de calidad de vida ni tampoco una relación consistente entre la respuesta al tratamiento y el recuento de eosinófilos en sangre periférica. Un análisis *post-hoc* del ensayo de mepolizumab mostró un mayor beneficio y una evidencia más clara de un efecto del tratamiento relacionado con los eosinófilos en sangre sobre las exacerbaciones tratadas con corticosteroides orales, lo que aumenta la posibilidad de que este tratamiento pueda encontrar un papel en un subgrupo muy seleccionado de pacientes con EPOC eosinofílica y que requieren corticosteroides orales con frecuencia. Se requieren más estudios para investigar esta posibilidad.

El nedocromil y los modificadores de leucotrienos no han sido evaluados adecuadamente en pacientes con EPOC y la evidencia disponible no respalda su uso.^(225,226)

No hubo evidencia de beneficio, y sí alguna evidencia de daño, incluyendo malignidad y neumonía, después del tratamiento con un anticuerpo anti-TNF-alfa (infliximab) en la EPOC de moderada a grave.⁽²²⁷⁾

Un ECA del bloqueador selectivo del receptor β_1 metoprolol en pacientes con EPOC moderada o grave, que no tenían una indicación establecida para el uso de betabloqueantes, mostró que no retrasó el tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC en comparación con el grupo placebo y la hospitalización por exacerbación fue más común entre los pacientes

tratados con metoprolol.⁽²²⁸⁾ No hay evidencia de que los betabloqueantes deban usarse en pacientes con EPOC que no tienen una indicación cardiovascular para su uso.

La simvastatina no previno las exacerbaciones en pacientes con EPOC que no tenían indicación metabólica o cardiovascular para el tratamiento con estatinas.⁽²²⁹⁾ Se ha informado una asociación entre el uso de estatinas y mejores resultados (incluyendo una disminución de las exacerbaciones y la mortalidad) en estudios observacionales de pacientes con EPOC que las recibieron durante indicaciones cardiovasculares y metabólicas.⁽²³⁰⁾

No hay evidencia de que el suplemento con vitamina D tenga un impacto positivo sobre las exacerbaciones en pacientes no seleccionados.⁽²³¹⁾ En un metanálisis, el suplemento con vitamina D redujo la frecuencia de exacerbación en pacientes con niveles basales bajos de vitamina D.⁽²³²⁾

Problemas relacionados con la dispensación inhalada

Cuando un tratamiento se administra por vía inhalada, no se puede dejar de enfatizar la importancia de la educación y la formación en la técnica de los dispositivos de inhalación. Los dispositivos de inhalación incluyen nebulizadores, inhaladores de dosis medidas (MDI) que se usan sin espaciadores, inhaladores de niebla fina y dispositivos accionados por la respiración, es decir, MDI accionados por la respiración (BAI) e inhaladores de polvo seco (DPI) de dosis única y multidosis.⁽²³³⁾ En los DPI multidosis, el polvo está contenido en un depósito o en ampollas individuales.⁽²³³⁾ No todas las clases de fármacos inhalados están disponibles en todos los tipos de dispositivos. Es más probable que las partículas >5 micrones (μm) se depositen en la orofaringe. Para la administración de fármacos al tracto respiratorio inferior y a los pulmones, el tamaño de la partícula (diámetro aerodinámico medio de masa) puede ser fino (2-5 μm) o extrafino (<2 μm), lo que influye en la fracción respirable total (partículas <5 μm) y en la cantidad y el lugar de depósito del fármaco (depósito más periférico con partículas extrafinas).⁽²³³⁾ Los ensayos controlados aleatorizados no han identificado la superioridad de ningún dispositivo/formulación.⁽²³³⁾ Sin embargo, los pacientes incluidos en estos ensayos suelen ser aquellos que dominan la técnica de inhalación y reciben la educación y el seguimiento adecuados con respecto a este tema, por lo tanto, es posible que no refleje la práctica clínica habitual. En promedio, más de dos tercios de los pacientes cometen al menos un error al usar un dispositivo de inhalación.⁽²³⁴⁻²³⁷⁾ Un estudio observacional prospectivo y riguroso de pacientes con EPOC dados de alta del hospital confirmó la adherencia adecuada al uso de un DPI en solo el 23% de los pacientes.⁽²³⁸⁾

Los estudios observacionales han identificado una relación significativa entre el uso deficiente de inhaladores y el control de los síntomas en pacientes con EPOC.⁽²³⁵⁾ Los factores determinantes de una técnica deficiente del inhalador en pacientes con asma y EPOC incluyen: edad avanzada, uso de múltiples dispositivos y falta de educación previa sobre la técnica de inhalación.⁽²³⁹⁾ En tales poblaciones, la educación mejora la técnica de inhalación en algunos pacientes, pero no en todos,⁽²³⁹⁾ especialmente cuando se implementa la estrategia de "enseñanza" (a los pacientes se les pide que muestren cómo se debe usar el dispositivo).⁽²⁴⁰⁾ Es importante comprobar que los pacientes continúan utilizando su dispositivo correctamente. La falta de dispositivos con placebo en las áreas clínicas es a menudo una limitación y una barrera para proporcionar a los pacientes una instrucción de calidad sobre técnicas de inhalación. Alentar a un paciente a que traiga sus propios dispositivos a la clínica es una alternativa útil. Aquellos que no alcanzan el dominio pueden requerir un cambio en el dispositivo de administración por inhalación. Las intervenciones dirigidas por farmacéuticos⁽²⁴¹⁾ y la orientación sanitaria no especializada⁽²⁴²⁾ pueden mejorar la técnica de inhalación y la adherencia en los pacientes con EPOC.

LA VÍA INHALATORIA

- Cuando se administra un tratamiento inhalado, nunca será suficiente lo que se resalte sobre 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 costo, el prescriptor y, lo más importante, la capacidad para su uso 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 el objetivo 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 del uso del inhalador (y la adherencia al tratamiento) deben evaluarse antes de llegar a la conclusión de que el tratamiento actual es insuficiente.

TABLA 3.6

Los principales errores en el uso del dispositivo de dispensación se relacionan con problemas con el flujo inspiratorio, la duración de la inhalación, la coordinación, la preparación de la dosis, la maniobra de exhalación antes de la inhalación y la contención de la respiración después de la inhalación de la dosis (**Tabla 3.6**).⁽²³⁸⁾ Hay instrucciones específicas disponibles para cada tipo de inhalador.⁽²³³⁾ Los estudios observacionales en pacientes con EPOC muestran que, aunque el tipo y la frecuencia de los errores de inhalación varían entre los dispositivos en función de sus características, no existe ningún dispositivo que evite la necesidad de explicar, demostrar y comprobar periódicamente la técnica de inhalación.^(243,249) Estrategias para la elección del inhalador basadas en las características de los pacientes han sido propuestas por expertos y grupos de trabajos de consenso (**Tabla 3.6**), pero aún no se ha probado ninguna de manera prospectiva.^(233,249,250) No hay evidencia de la superioridad de la terapia nebulizada sobre la de los dispositivos portátiles en pacientes que pueden utilizar estos dispositivos correctamente.

La terapia triple de dosis fija triple inhalada en un inhalador puede ayudar a mejorar el estado de salud en comparación con el tratamiento con múltiples inhaladores.⁽²⁵¹⁾

Otros tratamientos farmacológicos

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

OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

- El tratamiento sustitutivo por vía intravenosa puede retardar la progresión del enfisema (**Nivel de evidencia B**).

ANTITUSÍGENOS

- No hay una evidencia concluyente respecto al papel favorable de los antitusígenos en los pacientes con EPOC (**Nivel de evidencia B**).

VASODILADORES

- Los vasodilatadores no mejoran los desenlaces clínicos y pueden empeorar la oxigenación (**Nivel de evidencia B**).

TABLA 3.7

Terapia sustitutiva de alfa-1 antitripsina. El enfoque lógico para minimizar el desarrollo y la progresión de la enfermedad pulmonar en pacientes con DAAT es la terapia sustitutiva de alfa-1-antitripsina. Esta terapia ha estado disponible en muchos países, aunque no en todos, desde la década de 1980. Debido a que la DAAT es poco común, se han realizado pocos ensayos clínicos para evaluar la eficacia con resultados espirométricos convencionales. Sin embargo, una gran

cantidad de estudios observacionales indican una reducción del deterioro espirométrico en pacientes tratados *versus* no tratados⁽²⁵²⁾ y que esta reducción es más efectiva para pacientes con un FEV₁ entre 35-49% del esperado.⁽²⁵³⁾ Se ha sugerido que los que nunca han fumado o los exfumadores con un FEV₁ entre 35-60% del esperado son los más adecuados para la terapia sustitutiva de DAAT (**nivel de evidencia B**).

Los datos de los registros y ensayos clínicos disponibles se han centrado casi exclusivamente en pacientes con el genotipo ZZ (ZZ-DAAT/PiZZ). No se han explorado los riesgos para otros genotipos en ensayos clínicos, aunque los sujetos con genotipos Z/nulo o nulo/nulo tienen niveles aún más bajos de AAT en plasma y generalmente se evalúan para terapia sustitutiva. No se considera que otros genotipos estén en riesgo o probablemente se beneficien de la terapia sustitutiva. Estudios recientes han sugerido un mayor riesgo de desarrollar EPOC leve en heterocigotos para el gen Z^(254,255) aunque, a diferencia de ZZ, ninguno desarrolla EPOC en ausencia de tabaquismo, por lo que se cree que dejar de fumar previene la progresión y, por lo tanto, la terapia sustitutiva no es necesaria ni apropiada.

Los estudios que utilizan parámetros sensibles de la progresión del enfisema determinados por tomografías computarizadas han proporcionado evidencia de un efecto sobre la preservación del tejido pulmonar en comparación con placebo.⁽²⁵⁶⁻²⁵⁸⁾ Según el último ensayo, las indicaciones de la terapia sustitutiva se han ampliado para incluir “aquellos pacientes con evidencia de enfermedad pulmonar progresiva a pesar de otra terapia óptima”. Sin embargo, no todos los pacientes con DAAT desarrollan o persisten con una progresión espirométrica rápida, especialmente después de dejar de fumar.⁽²⁵⁹⁾ Dado que el propósito de la terapia de aumento es preservar la función y la estructura pulmonar, parece lógico reservar una terapia tan costosa para aquellos con evidencia de continuidad y progresión rápida después de dejar de fumar.⁽²⁵⁹⁾

La indicación para la terapia sustitutiva de AAT es el enfisema, aunque no existen criterios fijos para el diagnóstico o la confirmación. Las pruebas de la eficacia de la terapia de aumento varían según el resultado estudiado.⁽²⁶⁰⁾ Se recomendó la terapia sustitutiva intravenosa para personas con deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT) y un FEV₁ ≤65% del esperado según estudios observacionales anteriores. Sin embargo, el último estudio basado en la tomografía computarizada recomendó que todos los pacientes con evidencia de enfermedad pulmonar progresiva sean considerados como aquellos con enfermedad pulmonar relacionada con DAAT, y un FEV₁ >65%. Se recomienda la discusión individual teniendo en cuenta el costo de la terapia y la falta de evidencia para la obtención de grandes beneficios.⁽²⁶¹⁾ La principal limitación de esta terapia es el elevado costo y la falta de disponibilidad en muchos países.

Antitusígenos. La función de los antitusígenos en los pacientes con EPOC no es concluyente.⁽²⁶²⁾

Vasodilatadores. Los vasodilatadores no han sido evaluados adecuadamente en pacientes con EPOC con hipertensión pulmonar grave/desproporcionada. El óxido nítrico inhalado puede empeorar el intercambio gaseoso debido a la regulación hipóxica alterada del equilibrio ventilación-perfusión y está contraindicado en la EPOC estable.⁽²⁶³⁾ Los estudios han demostrado que el sildenafil no mejora los resultados de la rehabilitación en pacientes con EPOC y aumenta moderadamente la presión de la arteria pulmonar.⁽²⁶⁴⁾ El tadalafilo no parece mejorar la capacidad de ejercicio o el estado de salud en pacientes con EPOC con hipertensión pulmonar leve.⁽²⁶⁵⁾

REHABILITACIÓN, EDUCACIÓN Y AUTOGESTIÓN

Rehabilitación pulmonar

La rehabilitación pulmonar (RP) se define como “una intervención integral basada en una evaluación exhaustiva del paciente seguida de terapias adaptadas al paciente que incluyen, entre otras, entrenamiento con ejercicios, educación, intervención de autogestión con el objetivo de cambiar la conducta, diseñada para mejorar el estado físico y psicológico de las personas con enfermedad respiratoria crónica y para promover la adherencia a largo plazo a conductas que mejoran la salud”.⁽²⁶⁶⁾

La RP debe considerarse parte del tratamiento integrado del paciente y, por lo general, incluye una variedad de profesionales de la salud para garantizar una cobertura óptima de los muchos aspectos involucrados.⁽²⁶⁷⁾ Los pacientes deben someterse a una

evaluación cuidadosa antes de su inscripción, incluyendo la identificación de los objetivos del paciente, necesidades específicas de atención médica, estado de tabaquismo, salud nutricional, capacidad de autogestión, alfabetización en salud, estado de salud psicológica y circunstancias sociales, condiciones comórbidas, así como capacidades y limitaciones para el ejercicio.^(268,269) Los beneficios óptimos se logran con programas que duran de 6 a 8 semanas. La evidencia disponible indica que no existen beneficios adicionales al extender la RP a 12 semanas.⁽²⁶⁹⁾ Se recomienda el entrenamiento con ejercicios supervisados al menos dos veces por semana, y esto puede incluir cualquier régimen de entrenamiento de resistencia, entrenamiento en intervalos, entrenamiento de resistencia/fuerza; idealmente, deberían incluirse las extremidades superiores e inferiores, así como ejercicios de caminar; también se pueden incorporar flexibilidad, entrenamiento de los músculos inspiratorios y estimulación eléctrica neuromuscular. En todos los casos, la intervención de rehabilitación (contenido, alcance, frecuencia e intensidad) debe individualizarse para maximizar las ganancias funcionales personales.⁽²⁶⁹⁾ Cuando la intervención incluye *feedback* continuo (llamadas telefónicas, *biofeedback* proporcionada a través de podómetro y establecimiento progresivo de objetivos) pero el programa no está supervisado, no es más efectivo para mejorar la actividad física que un programa de caminata sin *feedback*.⁽²⁷⁰⁾ Debe enfatizarse al paciente la importancia del cambio de comportamiento a largo plazo para mejorar la funcionalidad física y reducir el impacto psicológico de la EPOC.

Los beneficios de la RP para los pacientes con EPOC son considerables (**Tabla 3.8**) y se ha demostrado que la rehabilitación es la estrategia terapéutica más eficaz para mejorar la disnea, el estado de salud y la tolerancia al ejercicio.⁽²⁷¹⁾ La RP es apropiada para la mayoría de los pacientes con EPOC; se ha demostrado una mejora de la capacidad de ejercicio funcional y la calidad de vida relacionada con la salud en todos los estados de gravedad de la EPOC, aunque la evidencia es especialmente sólida en pacientes con enfermedad de moderada a grave. Incluso los pacientes con insuficiencia hipercápnica crónica muestran beneficios.⁽²⁷²⁾

▶ REHABILITACIÓN PULMONAR, AUTOGESTIÓN Y ASISTENCIA INTEGRAL EN LA EPOC
REHABILITACIÓN PULMONAR
<ul style="list-style-type: none"> • La rehabilitación pulmonar mejora 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). • La rehabilitación pulmonar lleva a una reducción en los síntomas de ansiedad y depresión (Nivel de evidencia A).
EDUCACIÓN SANITARIA Y AUTOTRATAMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> • No se ha demostrado que la educación sanitaria por sí sola sea efectiva (Nivel de evidencia C). • Una intervención de autogestión con comunicación con un profesional de la salud mejora el estado de salud y reduce las hospitalizaciones y las visitas a 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 telemedicina tengan un efecto beneficioso (Nivel de evidencia B).
TABLA 3.8

Se puede observar desaturación de oxígeno inducida por el ejercicio en una minoría significativa de pacientes con EPOC y se ha asociado a deterioro de la calidad de vida, riesgo de exacerbación y mortalidad.⁽²⁷³⁾ Un amplio ECA no sugirió una mejoría clínica con la oxigenoterapia a largo plazo para pacientes sin hipoxemia en reposo pero sí desaturación por esfuerzo.⁽²⁷⁴⁾ Durante la rehabilitación pulmonar, es una práctica común dar suplemento de oxígeno durante el entrenamiento con el objetivo de facilitar una mayor intensidad del ejercicio. En una revisión sistemática de 2007 hubo escaso apoyo en relación con el suplemento de oxígeno durante el entrenamiento de ejercicios para personas con EPOC,⁽²⁷⁵⁾ pero la mayoría de las pruebas se vieron limitadas por la baja calidad del estudio. Otro ECA,⁽²⁷⁶⁾ con participantes, entrenadores y evaluadores en ciego, demostró que los pacientes con EPOC que entrenaron con oxígeno suplementario o aire medicinal habían mejorado

significativamente la capacidad de ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud; no se observó mayor beneficio con el oxígeno. La incidencia y gravedad de los eventos adversos fueron similares en ambos grupos. En pacientes con EPOC grave que reciben oxigenoterapia a largo plazo (LTOT) en los que el entrenamiento físico se realiza con sistemas de oxigenación, ha aumentado el interés en utilizar una herramienta alternativa, a saber, mezclas administradas por vía nasal de aire y oxígeno humidificadas a velocidades de flujo de 20-60 l/min (OAF). Las OAF pueden reducir la carga muscular respiratoria y frecuencia respiratoria, al tiempo que aumentan el tiempo espiratorio.⁽²⁷⁷⁾ En un ECA, la administración de OAF durante las sesiones de entrenamiento, en comparación con el oxígeno habitual, no se relacionó con una mejora en el tiempo de resistencia (desenlace primario) o en el estado de salud.⁽²⁷⁸⁾ Sin embargo, se observó una mayor mejoría en la prueba de marcha de 6 minutos (6MWD) con las OAF. Un ensayo pequeño similar sugirió mejoría en la distancia de marcha.⁽²⁷⁹⁾ La proporción de pacientes que alcanzaron la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) en el tiempo de resistencia y en la 6MWD también fue significativamente mayor con las OAF. Finalmente, no hubo diferencias significativas entre las dos terapias en la satisfacción de los pacientes. Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia de este tratamiento.

Existen datos limitados de ECA grandes con respecto a la efectividad de la RP después de la hospitalización por una exacerbación aguda de la EPOC. En una revisión sistemática que incluyó 13 ECA, se notificó una reducción de la mortalidad y el número de reingresos entre los pacientes a los que se les inició RP durante la hospitalización o dentro de las 4 semanas posteriores al alta.⁽²⁸⁰⁾ Los efectos a largo plazo sobre la mortalidad no fueron estadísticamente significativos, pero mejoró la calidad de vida relacionada con la salud y la capacidad de ejercicio pareció mantenerse durante al menos 12 meses. Estos resultados han sido corroborados por evidencia de la vida real, en una gran cohorte poblacional de más de 190.000 pacientes hospitalizados por EPOC en los EE. UU., en quienes el inicio de la RP dentro de los 90 días posteriores al alta, aunque es poco común, se asoció significativamente a un riesgo menor de mortalidad⁽²⁸¹⁾ y menos rehospitalizaciones al año.⁽²⁸²⁾ En un estudio se informó que iniciar la RP antes del alta del paciente puede comprometer la supervivencia a través de mecanismos desconocidos.⁽²⁸³⁾ La RP se clasifica como una de las estrategias de tratamiento más rentables.⁽²⁶⁷⁾

Existen múltiples desafíos con la RP. La derivación de pacientes que podrían beneficiarse, la aceptación y la finalización de la RP suele ser limitada, en parte debido al desconocimiento del proveedor y a la falta de conciencia de los pacientes sobre la disponibilidad o los beneficios. La duración recomendada de la RP (mínimo de 6 semanas) también podría ser una limitación en muchos países debido a las limitaciones de financiación de las compañías de seguros y/o los fondos nacionales de salud. La RP con realidad virtual podría ser una alternativa combinada o no con el entrenamiento físico tradicional; esto puede ser de particular interés en países donde la duración de los programas de RP se limita a menos de 4 semanas.⁽²⁸⁴⁾ Otro desafío es fomentar la actividad física sostenida a largo plazo. Si bien el enfoque puede necesitar ser personalizado, la intervención de la actividad física en el estilo de vida conductual ha mostrado resultados prometedores, es decir, en el potencial para disminuir el sedentarismo y aumentar la actividad física en pacientes con EPOC de moderada a grave.⁽²⁸⁵⁾ Una barrera importante para la participación total es el acceso, que está particularmente limitado por la geografía, la cultura, las finanzas, el transporte y otras logísticas.^(266,286-288)

La RP se puede realizar en una variedad de sitios.⁽²⁶⁶⁾ Ensayos controlados aleatorizados han demostrado que los programas basados en la comunidad y en el hogar son tan efectivos como los programas basados en hospitales,^(289,290) siempre que la frecuencia e intensidad sean equivalentes.⁽²⁹¹⁾ En países donde hay limitaciones económicas o en aquellos con desafíos porque los pacientes viven en regiones rurales o remotas, se podrían considerar programas basados en el hogar que brindan entrenamiento físico utilizando una bicicleta estacionaria⁽²⁸⁹⁾ o un programa de marcha⁽²⁹⁰⁾ como alternativa a los programas tradicionales de formación en rehabilitación hospitalaria. También hay pruebas de que los programas de RP estandarizados en el hogar mejoran la disnea en los pacientes con EPOC.⁽²⁹²⁾ Sin embargo, en la vida real, la RP tradicional con supervisión sigue siendo el estándar de atención y la opción de primera línea, y es probable que el ejercicio en el hogar sea una alternativa menos eficaz para los pacientes con EPOC que no pueden asistir a la RP.⁽²⁹³⁾ Otro desafío es que los beneficios de la rehabilitación tienden a disminuir con el tiempo. No hay pruebas suficientes, con hallazgos de investigación contradictorios en 11 ECA disponibles, para recomendar la continuación de los programas de ejercicio de menor intensidad o menor frecuencia con el objetivo de mantener el beneficio a largo plazo. Sin embargo, si tales programas están disponibles, deben enfocarse en el comportamiento de salud teniendo en cuenta preferencias, necesidades y objetivos personales del paciente.^(269,294) La RP puede ayudar a reducir los síntomas de ansiedad y depresión.⁽²⁹⁵⁾

Telerehabilitación

La RP hospitalaria o ambulatoria en la EPOC es eficaz para mejorar varios desenlaces clínicamente relevantes.^(296,297) Existen pruebas claras de que los componentes centrales de la RP, incluyendo el entrenamiento físico, combinado con la educación específica de la enfermedad y las intervenciones de autogestión,^(297,298) pueden beneficiar a casi todos los pacientes con EPOC.⁽²⁹⁹⁻³⁰¹⁾

Sin embargo, se encuentran muchos desafíos en la prestación de RP, que incluyen barreras sistémicas que son parte integral de algunos sistemas de atención médica, lo que conduce a una escasez de programas e instalaciones de RP en persona. En muchas regiones, los programas que existen tienden a estar ubicados en áreas urbanas. Por lo tanto, asistir a RP es un desafío para muchos pacientes con EPOC. Incluso para aquellos pacientes que residen en áreas urbanas, la disponibilidad de transporte frecuente que se requiere para la RP ambulatoria aún puede ser un desafío.

Se ha propuesto la telerehabilitación como una alternativa a los abordajes tradicionales. Esto se ha vuelto aún más relevante en la era de la pandemia de COVID-19, donde la RP en persona no ha sido factible y los modelos de prestación tuvieron que adaptarse. Sin embargo, es importante distinguir entre modelos de telerehabilitación basados en evidencia y modelos adaptados a la pandemia. La mayor parte de la evidencia disponible con respecto a la telerehabilitación fue analizada en una reciente revisión de Cochrane.⁽³⁰²⁾

A través de múltiples ensayos realizados en grupos e individuos con una gran variedad de plataformas de prestación de telerehabilitación (videoconferencia, solo teléfono, sitio web con soporte telefónico, aplicación móvil con *feedback*, "hub" centralizado para que las personas se reúnan), los resultados informados sugieren que la telerehabilitación es segura y tiene beneficios similares a los de la RP realizada en centros para una variedad de desenlaces. Los modelos basados en evidencia de la revisión de Cochrane se publicaron antes de la pandemia de COVID-19 y todos han incluido una prueba de ejercicio en persona en el centro antes del comienzo, con el fin de evaluar el grado total de desaturación durante el entrenamiento con el ejercicio⁽³⁰³⁾ y prescribir con precisión la capacidad de ejercicio.⁽³⁰⁴⁾

En el campo de la telerehabilitación, la base de evidencias aún está evolucionando y aún no se han establecido las mejores prácticas en este momento debido a la falta de: i) estandarización de la plataforma de prestación, por ejemplo, no hay un mejor modo único de prestación de telerehabilitación; ii) pruebas realizadas de forma remota que permitan una prescripción precisa del ejercicio; iii) información sobre variaciones adecuadas en los componentes y el momento de las intervenciones (por ejemplo, no hay datos disponibles sobre la rehabilitación posterior a la exacerbación); y iv) evidencia sobre la duración del beneficio (más allá de RP inmediatamente posterior). Además, no está claro qué tipos de pacientes se reclutaron para estos estudios o su nivel de familiaridad con la tecnología utilizada. Para garantizar que la RP sea accesible para todos, debemos comprender las barreras que pueden ser exclusivas de la telerehabilitación.

Educación, autogestión y cuidado integral

Educación. La "educación" del paciente a menudo toma la forma de proveedores que brindan información y consejos, y asume que el conocimiento conducirá a un cambio de comportamiento. Aunque mejorar el conocimiento del paciente es un paso importante hacia el cambio de comportamiento, las sesiones didácticas grupales son insuficientes para promover las habilidades de autogestión. Temas como dejar de fumar, uso correcto de dispositivos de inhalación, reconocimiento temprano de la exacerbación, toma de decisiones y acción, y cuándo buscar ayuda, intervenciones quirúrgicas, consideración de directivas anticipadas y otros, se tratarán mejor con intervenciones de autogestión. Es probable que la educación y la formación personalizadas que tengan en cuenta cuestiones específicas relacionadas con los pacientes individuales y que tengan como objetivo mejorar la funcionalidad a largo plazo y los comportamientos de salud adecuados, beneficien más a los pacientes. Estos se abordan bajo autogestión.

Autogestión. Un proceso reciente de Delphi ha dado como resultado una definición conceptual para las intervenciones de autogestión de la EPOC: "Una intervención de autogestión de la EPOC es estructurada pero personalizada y, a menudo, incluye varios componentes, con el objetivo de motivar, involucrar y apoyar a los pacientes para que adapten positivamente su(s) comportamiento(s) en salud y desarrollen habilidades para manejar mejor su enfermedad".⁽³⁰⁵⁾ El proceso requiere interacciones iterativas entre los pacientes y los profesionales de la salud que son competentes en la realización de intervenciones de autogestión. Las técnicas de cambio de comportamiento se utilizan para provocar la motivación, confianza y competencia del paciente. Se utilizan enfoques sensibles a la alfabetización para mejorar la comprensión.⁽³⁰⁵⁾

Las revisiones sistemáticas han proporcionado evidencia de que las intervenciones de autogestión mejoran los resultados en la EPOC. Las revisiones de Cochrane sobre la autogestión de la EPOC han informado que las intervenciones de autogestión que incluyen planes de acción negociados por escrito para el empeoramiento de los síntomas conducen a una menor probabilidad de hospitalización tanto por causas respiratorias como por todas las causas. Una revisión de Cochrane sobre las intervenciones de autogestión de la EPOC, que incluye planes de acción para las exacerbaciones, demostró una menor probabilidad de ingresos hospitalarios relacionados con las vías respiratorias y mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud.⁽³⁰⁶⁾ Ha existido la preocupación de que los beneficios para la salud de tales programas de autogestión en la EPOC puedan contrarrestarse con un aumento de la mortalidad.^(307,308) Sin embargo, la revisión de Cochrane y otro meta-análisis no informaron un impacto de las intervenciones de autogestión en la mortalidad general.^(306,309) La revisión de Cochrane encontró una pequeña, pero estadísticamente significativa, mayor mortalidad relacionada con las vías respiratorias en el grupo de intervención de autogestión en comparación con la atención habitual. Sin embargo, los autores también indican que los resultados deben interpretarse con precaución ya que la clasificación errónea en la causa de muerte es común, el efecto general estuvo dominado por dos estudios y no se observó ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas en el análisis general. Además, dos estudios independientes bien diseñados, COMET⁽³¹⁰⁾ y PIC-COPD,⁽³¹¹⁾ han demostrado el potencial de reducción de la mortalidad a partir del manejo integrado de casos con intervenciones de autogestión. El programa de estos dos estudios puede haber promovido un tratamiento apropiado más temprano para las exacerbaciones, lo que podría haber prevenido algunas complicaciones fatales.

Un ECA ha demostrado que la implementación de un programa integral de 3 meses para mejorar la autogestión a largo plazo de los pacientes recientemente dados de alta del hospital con exacerbación de la EPOC resultó en tasas casi dos veces más altas de hospitalizaciones y visitas de emergencia relacionadas con la EPOC durante 6 meses. Estos datos indican que las estrategias de autogestión en pacientes hospitalizados recientemente pueden conducir a una mayor utilización de los servicios de atención médica en comparación con la atención habitual.⁽³¹²⁾

Sigue habiendo problemas con la heterogeneidad entre las intervenciones, la coherencia de su aplicación, las características específicas de la intervención, las poblaciones de pacientes, los tiempos de seguimiento y las medidas de desenlaces que dificultan la generalización en la vida real. También es un desafío formular recomendaciones claras con respecto a la forma y el contenido más efectivos de una intervención de autogestión en la EPOC dada la variedad de heterogeneidad entre los estudios y la falta de definiciones precisas de los componentes de autogestión (p. ej., habilidades enseñadas) y medidas de fidelidad. La definición conceptual reciente debería ayudar a corregir estas deficiencias. Por ejemplo, en la definición se menciona que: "El proceso requiere interacciones entre los pacientes y los profesionales de la salud que son competentes en la realización de intervenciones de autogestión". Tener un entrenamiento de salud adecuado es importante para mejorar las habilidades de autogestión. En los pacientes con EPOC ingresados por una exacerbación, un estudio notificó el efecto positivo de la asesoría en salud, que comienza en el momento del alta hospitalaria, sobre la reducción del riesgo de reingreso y visitas al departamento de emergencias.⁽³¹³⁾ Además, este estudio aleatorizado indicó que el asesoramiento sobre salud impartido por un terapeuta respiratorio o una enfermera puede mejorar las habilidades de autogestión, como lo demuestran las mejoras significativas en las puntuaciones de dominio del Cuestionario de Enfermedades Respiratorias Crónicas.⁽³¹⁴⁾

Programas de atención integral. La EPOC es una enfermedad compleja que requiere la participación de múltiples proveedores de atención que deben trabajar juntos en estrecha colaboración. En principio, el uso de un programa estructurado formal que determine cómo se proporciona cada componente debería hacer que la atención sea más eficiente y efectiva, pero la evidencia de esto está dividida. Un meta-análisis de ensayos pequeños concluyó que un programa de atención integrada mejoró varios resultados clínicos, pero no la mortalidad.⁽³¹⁵⁾ Por el contrario, esto no fue confirmado en un estudio amplio multicéntrico en atención primaria dentro de un sistema de atención bien organizado.⁽³¹⁶⁾ Además, proporcionar intervenciones integradas por telemedicina no mostró un efecto significativo.^(317,318) La conclusión pragmática es que la atención bien organizada es importante, pero es posible que no haya ninguna ventaja en estructurarla estrechamente en un programa formalizado. Además, la atención integrada debe individualizarse según la etapa de la enfermedad y la alfabetización en salud de la persona.

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

Control de síntomas y cuidados paliativos

Los cuidados paliativos son un término amplio que abarca los abordajes para el control de los síntomas, así como el manejo de los pacientes terminales próximos a la muerte. El objetivo de los cuidados paliativos es prevenir y aliviar el sufrimiento y apoyar la mejor calidad de vida posible para los pacientes y sus familias, independientemente del estadio de la enfermedad o de la necesidad de otras terapias.⁽³¹⁹⁾ La EPOC es una enfermedad muy sintomática y tiene muchos elementos como fatiga, disnea, depresión, ansiedad, insomnio que requieren tratamientos paliativos basados en síntomas. Existe evidencia de que los pacientes con EPOC tienen menos probabilidades de recibir tales servicios en comparación con los pacientes con cáncer de pulmón.^(320,321) Los cuidados paliativos amplían el tratamiento médico tradicional del modelo de enfermedad para aumentar el foco en los objetivos de mejorar la calidad de vida, optimizar la función y ayudar en la toma de decisiones relacionadas con la atención terminal y la prestación de apoyo emocional y espiritual a los pacientes y sus familias.⁽³¹⁹⁾ Los abordajes paliativos son esenciales en el contexto de la atención terminal, así como los cuidados paliativos (un modelo para la prestación de cuidados de por vida para pacientes con enfermedades terminales y en los que se prevé que tengan menos de 6 meses de vida). Cada vez más, los equipos de cuidados paliativos están disponibles para la consulta de los pacientes hospitalizados.⁽³²²⁾ La disponibilidad de consultas de cuidados paliativos ambulatorios es menos común y se ha demostrado que mejora la calidad de vida, reduce los síntomas e incluso prolonga la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado.⁽³²¹⁾

Terapia relevante para todos los pacientes con EPOC

Incluso cuando reciben una terapia médica óptima, muchos pacientes con EPOC continúan experimentando dificultad para respirar, alteración de la capacidad de ejercicio, fatiga y sufren pánico, ansiedad y depresión.⁽²⁶⁰⁾ Algunos de estos síntomas pueden mejorarse mediante un uso más amplio de terapias paliativas que en el pasado a menudo se limitaban a situaciones terminales.

Tratamiento paliativo de la disnea. Los opiáceos,^(323,325) la estimulación eléctrica neuromuscular (EENM),^(325,326) la vibración de la pared torácica (VPT)⁽³²⁵⁾ y los ventiladores que soplan aire en la cara^(325,327,328) pueden aliviar la disnea. La morfina mejoró el estado de salud de los pacientes con EPOC.⁽³²⁹⁾ La morfina de liberación inmediata mejora el tiempo de tolerancia al ejercicio en más de la mitad de los pacientes con EPOC avanzada, aunque se necesitan más investigaciones para determinar qué características del paciente predicen la respuesta.⁽³³⁰⁾ El oxígeno puede ofrecer algún beneficio incluso si el paciente no está hipoxémico ($SpO_2 > 92\%$).⁽³³¹⁾ La RP es eficaz y, en casos graves, la ventilación no invasiva también puede reducir la disnea diurna. La acupuntura y la acupresión son otros abordajes no farmacológicos en pacientes con EPOC avanzada que pueden mejorar la disnea y la calidad de vida.⁽³³²⁾ La disnea refractaria se puede tratar de manera más eficaz con un servicio multidisciplinario integrado de cuidados paliativos y respiratorios.⁽³³³⁾

No existe evidencia de un efecto beneficioso de las benzodiazepinas⁽³³⁴⁾ y no hay datos suficientes para recomendar estímulos auditivos de distracción (música), relajación, asesoramiento y apoyo, con o sin entrenamiento de relajación respiratoria o psicoterapia.⁽³³⁵⁾

Soporte nutricional. Un IMC bajo y una masa libre de grasa particularmente baja se asocian a peores resultados en personas con EPOC.⁽³³⁶⁾ En pacientes desnutridos con EPOC, la suplementación nutricional promueve un aumento de peso significativo y conduce a mejoras significativas en la fuerza de los músculos respiratorios y la calidad de vida relacionada con la salud en general.⁽³³⁷⁾ Se ha demostrado que la suplementación con antioxidantes nutricionales (vitamina C y E, zinc y selenio) mejora los déficits de antioxidantes, la fuerza del cuádriceps y la proteína total sérica, sin una mejoría adicional en la resistencia del cuádriceps. Solo en pacientes desnutridos, la suplementación nutricional ha demostrado mejorías significativas en la prueba de marcha de 6 minutos, la fuerza de los músculos respiratorios y el estado de salud.⁽³³⁸⁾ Una intervención nutricional de 12 meses en pacientes con atrofia muscular no tuvo ningún efecto sobre la capacidad física, pero sí mejoró significativamente la actividad física.⁽³³⁹⁾

Pánico, ansiedad y depresión. Las causas de los síntomas de depresión y ansiedad en las personas con EPOC son multifactoriales e incluyen factores conductuales, sociales y biológicos.⁽³⁴⁰⁾ La RP puede ayudar a reducir los síntomas de ansiedad. La eficacia de los antidepresivos en pacientes con EPOC no ha sido concluyente, posiblemente como resultado de problemas metodológicos en los ensayos publicados. La terapia cognitivo-conductual y las intervenciones cuerpo-mente (p. ej., terapia basada en la atención plena, yoga y relajación) pueden reducir la ansiedad y la depresión; las intervenciones cuerpo-mente también mejoran los resultados físicos, como la función pulmonar, la disnea, la capacidad de ejercicio y la fatiga en personas con EPOC y problemas psicológicos.⁽³⁴¹⁾

Fatiga. La fatiga en las personas con EPOC se puede mejorar mediante educación para la autogestión, RP, soporte nutricional e intervenciones cuerpo-mente.⁽³⁴²⁾

Atención terminal y cuidados paliativos

En muchos pacientes, la trayectoria de la enfermedad en la EPOC se caracteriza por un deterioro gradual del estado de salud y un aumento de los síntomas, marcado por exacerbaciones agudas que se relacionan con un mayor riesgo de muerte.⁽³⁴³⁾ Aunque la mortalidad después de la hospitalización por una exacerbación aguda de la EPOC están disminuyendo,⁽³⁴⁴⁾ esta aún varía entre 23%⁽³⁴⁵⁾ y 80%.⁽³⁴⁶⁾ En estudios cualitativos, además de describir la alta carga de síntomas, los pacientes con EPOC y sus familias describen la necesidad de comprender mejor su afección y el impacto psicológico de vivir y morir con EPOC.⁽³⁴⁷⁾ Los cuidados paliativos son un término que incluye enfoques para el control de síntomas, así como el manejo de pacientes terminales próximos a la muerte. Los cuidados paliativos, cuidados terminales y de centros para pacientes terminales son componentes importantes de la atención de los pacientes con EPOC avanzada.

La atención terminal también debe incluir conversaciones con los pacientes y sus familias acerca de sus puntos de vista sobre la reanimación, las instrucciones anticipadas y las preferencias del lugar de muerte.⁽³⁴⁸⁾ A nivel individual, la predicción de la supervivencia a los 6 meses en pacientes con EPOC no es confiable y, por lo tanto, la discusión temprana de estos temas es importante junto con la introducción gradual de la atención de apoyo.⁽³⁴⁹⁾ La hospitalización puede ser un factor desencadenante para iniciar una discusión sobre la planificación anticipada de la atención. Los pacientes y sus familias viven con incertidumbre sobre el momento de la muerte y temen que la muerte resulte del empeoramiento de la disnea y la asfixia.⁽³⁵⁰⁾ Una buena planificación anticipada de la atención puede reducir la ansiedad de los pacientes y sus familias al hablar sobre la muerte y ofrecer apoyo emocional. También puede garantizar que la atención sea coherente con sus deseos y evite abordajes invasivos innecesarios, no deseados y costosos.^(351,352)

Para pacientes con enfermedad muy avanzada o terminal, los servicios de cuidados paliativos pueden proporcionar

CUIDADOS PALIATIVOS, DE FINAL DE VIDA Y CENTROS DE ALOJAMIENTO PARA PACIENTES CON EPOC
<ul style="list-style-type: none">• 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 de la autogestión, la rehabilitación pulmonar, el soporte nutricional y las intervenciones psicosomáticas (Nivel de evidencia B).

TABLA 3.9

un beneficio adicional. Los servicios de hospicio a menudo se enfocan en pacientes con discapacidad grave o carga de síntomas y pueden proporcionar estos servicios dentro del hogar del paciente o en camas de hospicio en unidades dedicadas a hospicio u otras instituciones como hospitales u hogares de ancianos. Organizaciones como la Organización Nacional de Cuidados Paliativos y Hospicios⁽³⁵³⁾ brindan orientación para seleccionar pacientes con enfermedades no oncológicas como la EPOC para el acceso a los servicios de cuidados paliativos (por ejemplo, disnea discapacitante en reposo que responde mal a los broncodilatadores y progresión de la enfermedad avanzada demostrada por el aumento de hospitalizaciones o visitas al departamento de emergencias).^(320,321) En estas pautas se analizan las dificultades para predecir con precisión el pronóstico de los pacientes con EPOC avanzada, pero se reconoce la conveniencia de brindar servicios de cuidados paliativos para algunos de estos pacientes.⁽³¹⁹⁾ Los puntos clave para los cuidados paliativos, terminales y de centros para pacientes terminales en la EPOC se resumen en la **Tabla 3.9**.

OTROS TRATAMIENTOS

Oxigenoterapia y soporte respiratorio

Oxigenoterapia. Se ha visto que la administración de oxígeno a largo plazo (>15 horas por día) a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica aumenta la supervivencia en pacientes con hipoxemia grave en reposo.⁽³⁵⁴⁾ La oxigenoterapia a largo plazo no prolonga el tiempo hasta la muerte o la primera hospitalización ni proporciona beneficio sostenido para cualquier desenlace en pacientes con EPOC estable y desaturación de oxígeno arterial moderada en reposo o inducida por el ejercicio.⁽³⁵⁵⁾ La disnea puede aliviarse en pacientes con EPOC que son levemente hipoxémicos o no hipoxémicos pero que no califican para oxigenoterapia en el domicilio, cuando se administra oxígeno durante el ejercicio; sin embargo, los estudios no han mostrado una mejora de la disnea en la vida diaria y ningún beneficio en la calidad de vida relacionada con la salud (**Tabla 3.10**).⁽³⁵⁵⁻³⁵⁷⁾ Hay estudios contradictorios, aunque la mayoría no demuestra cambios.⁽²⁷⁶⁾

Aunque viajar en avión es seguro para la mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica que reciben oxigenoterapia a largo plazo,⁽³⁵⁸⁾ lo ideal es que los pacientes mantengan una PaO₂ en vuelo de al menos 6,7 kPa (50 mmHg). Los estudios indican que esto se puede lograr en aquellos con hipoxemia moderada a grave al nivel del mar con oxígeno suplementario a 3 litros/min por cánula nasal o 31% mediante mascarilla Venturi.⁽³⁵⁹⁾ Aquellos con una saturación de oxígeno en reposo >95% y saturación de oxígeno tras marcha de 6 minutos >84% pueden viajar sin necesidad de una evaluación adicional,⁽³⁶⁰⁾ aunque es importante enfatizar que la oxigenación en reposo al nivel del mar no excluye el desarrollo de hipoxemia grave al viajar en avión.⁽³⁵⁸⁾ Se debe considerar cuidadosamente cualquier comorbilidad que pueda afectar la entrega de oxígeno a los tejidos (p. ej., insuficiencia cardíaca, anemia). Además, caminar por el pasillo puede agravar profundamente la hipoxemia.⁽³⁶¹⁾

Soporte respiratorio

Durante las exacerbaciones de EPOC. La ventilación no invasiva (VNI) en forma de ventilación no invasiva con presión positiva (NPPV) es el estándar de atención para disminuir la morbilidad y la mortalidad en pacientes hospitalizados con una exacerbación de la EPOC e insuficiencia respiratoria aguda.⁽³⁶²⁻³⁶⁵⁾ (ver también el **Capítulo 5**).

Paciente estable. En pacientes con EPOC y apnea obstructiva del sueño, existen claros beneficios asociados al uso de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) para mejorar tanto la supervivencia como el riesgo de ingresos hospitalarios.⁽²³⁸⁾

Aún no se ha determinado si se debe usar la NPPV de forma crónica en el domicilio para tratar a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica después de la hospitalización y el resultado puede verse afectado por la hipercapnia persistente.⁽³⁶⁷⁾ Un ECA prospectivo multicéntrico (13 centros) de pacientes con EPOC (n=116) con hipercapnia persistente (PaCO₂ >53 mmHg) después de 2-4 semanas de alta hospitalaria debido a un episodio agudo de exacerbación, comparó los efectos de la ventilación no invasiva (VNI) domiciliar más oxígeno con el uso de oxígeno domiciliario solo con respecto al tiempo hasta reingreso o muerte.⁽³⁶⁷⁾ Los pacientes con IMC >35 kg/m², síndrome de apnea obstructiva del

sueño u otras causas de insuficiencia respiratoria fueron excluidos. De 2.021 pacientes examinados, solo 124 (6%) fueron elegibles. Los resultados mostraron que la adición de VNI domiciliaria a la oxigenoterapia prolonga significativamente el tiempo hasta el reingreso o la muerte dentro de los 12 meses.⁽³⁶⁷⁾ Una revisión sistemática y un meta-análisis de estos estudios confirman que la VNI reduce la mortalidad y el riesgo de hospitalización. Los mejores candidatos (de acuerdo con antecedentes de hospitalización reciente o PaCO₂) siguen sin estar claros.⁽³⁶⁵⁾

Dos estudios retrospectivos previos^(368,369) y dos de tres ECA^(367,370-373) informaron reducciones en las rehospitalizaciones y una mejor supervivencia con el uso de NPPV poshospitalaria. Dos estudios informaron disminuciones en la mortalidad y hospitalizaciones, mientras que otro no mostró ningún beneficio de la NPPV para la supervivencia. Varios factores pueden explicar las discrepancias: diferencias en la selección de pacientes, estudios con poca potencia, entornos de NPPV incapaces de lograr una ventilación adecuada y mala adherencia a la terapia con NPPV.⁽³⁷⁴⁾ Cuando se indique, la NPPV debe instituirse y monitorizarse bajo la dirección de personal familiarizado con el proceso y tratamiento.^(375,376) En pacientes con EPOC y apnea obstructiva del sueño existen claros beneficios asociados al uso de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) para mejorar tanto la supervivencia como el riesgo de ingresos hospitalarios.⁽³⁶⁶⁾

OXIGENOTERAPIA Y SOPORTE 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 hipoxemia arterial crónica grave en reposo (Nivel de evidencia A).• En los pacientes con EPOC estable y 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 oxigenoterapia en reposo al nivel del mar no descarta la aparición de una hipoxemia grave al viajar en avión (Nivel de evidencia C).
SOPORTE RESPIRATORIO	<ul style="list-style-type: none">• La ventilación con presión positiva no invasiva (NPPV) puede mejorar la supervivencia sin hospitalización en algunos pacientes seleccionados tras una hospitalización reciente, sobre todo en los que tienen una hipercapnia diurna pronunciada persistente (PaCO₂ ≥52 mmHg) (Nivel de evidencia B).

TABLA 3.10

TERAPIA INTERVENCIONISTA

Intervenciones quirúrgicas

Cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP). La CRVP es un procedimiento quirúrgico en el que se resecan partes de los pulmones para reducir la hiperinflación,⁽³⁷⁷⁾ lo que hace que los músculos respiratorios sean más efectivos en generar presión al mejorar su eficiencia mecánica.^(378,379) La CRVP aumenta la retracción elástica de retroceso del pulmón y, por lo tanto, mejora el flujo espiratorio y reduce las exacerbaciones.^(380,381) En un ECA que incluyó pacientes con enfisema grave, en los lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio posterior a la rehabilitación, la CRVP resultó en mejoría de la supervivencia en comparación con el tratamiento médico.⁽³⁸²⁾ En pacientes similares con alta capacidad de ejercicio posterior a la RP, no se observaron diferencias en la supervivencia después de la CRVP, aunque el estado de salud y la capacidad de ejercicio mejoraron. Se ha demostrado que la CRVP mostró una mayor mortalidad que el tratamiento médico en pacientes con enfisema grave con un FEV₁ \leq 20% del esperado y tomografía computarizada de alta resolución de enfisema homogénea o una DL_{CO} de \leq 20% del esperado.⁽³⁸³⁾ Un análisis económico prospectivo indicó que la CRVP es costosa en relación con los programas de atención médica que no incluyen cirugía.⁽³⁸⁴⁾

Bullectomía. La bullectomía es un procedimiento quirúrgico más antiguo para el enfisema bulloso. La extirpación de una bulla grande que no contribuye al intercambio gaseoso y es, o ha sido, responsable de complicaciones, descomprime el parénquima pulmonar adyacente. En pacientes seleccionados con pulmón subyacente relativamente preservado, la bullectomía se relaciona con menor disnea, mejor función pulmonar y tolerancia al ejercicio.⁽³⁸⁵⁾ La hipertensión pulmonar, la hipercapnia y el enfisema grave no son contraindicaciones absolutas para la bullectomía.

Trasplante de pulmón. En pacientes adecuadamente seleccionados con EPOC muy grave, se ha demostrado que el trasplante de pulmón mejora el estado de salud y la capacidad funcional, pero no prolonga la supervivencia.⁽³⁸⁵⁻³⁸⁷⁾ Más del 70% de los trasplantes de pulmón realizados en pacientes con EPOC son trasplantes de doble pulmón; el resto son trasplantes de pulmón único.⁽³⁸⁸⁾ Se ha informado que el trasplante de pulmón bilateral proporciona una supervivencia más prolongada que el trasplante de pulmón único en pacientes con EPOC, especialmente en los <60 años de edad.⁽³⁸⁹⁾ El promedio de supervivencia para el trasplante de pulmón en todos los pacientes con EPOC ha aumentado a 5,5 años; es de 7 años en los que reciben un trasplante de pulmón bilateral y de 5 años en los que reciben un trasplante de pulmón único.⁽³⁸⁸⁾

El trasplante de pulmón está limitado por la escasez de órganos de donantes y el costo. Las complicaciones que se observan con más frecuencia en los pacientes con EPOC después de un trasplante de pulmón son el rechazo agudo, la bronquiolitis obliterante, las infecciones oportunistas y la enfermedad linfoproliferativa.⁽³⁹⁰⁾

Intervenciones broncoscópicas para reducir la hiperinflación en el enfisema grave

Debido a la morbilidad y la mortalidad asociadas a la CRVP, se han examinado abordajes broncoscópicos menos invasivos para la reducción pulmonar.⁽³⁹¹⁾ Estos incluyen una variedad de procedimientos broncoscópicos diferentes.⁽³⁹¹⁾ Aunque estas técnicas difieren notablemente entre sí, son similares en su objetivo para disminuir el volumen torácico para mejorar la mecánica pulmonar, de la pared torácica y de los músculos respiratorios.

Los estudios prospectivos han demostrado que el uso de *stents* bronquiales no es eficaz.⁽³⁹²⁾ Un estudio multicéntrico que examinó los efectos de un sellador pulmonar para crear reducción pulmonar fue interrumpido prematuramente; si bien el estudio informó beneficios significativos en algunos parámetros fisiológicos, la intervención se relacionó con una morbilidad y mortalidad significativas.⁽³⁹³⁾

Un amplio ECA prospectivo multicéntrico sobre la colocación de la válvula endobronquial mostró mejoría estadísticamente significativas en el FEV₁ y la distancia de marcha de 6 minutos en comparación con la terapia de control a los 6 meses de la intervención.⁽³⁹⁴⁾ Sin embargo, la magnitud de las mejoras observadas no fue clínicamente significativa. Posteriormente, se ha estudiado la eficacia de la misma válvula endobronquial en pacientes con enfisema heterogéneo⁽³⁹⁵⁾ o enfisema heterogéneo y homogéneo⁽³⁹⁶⁾ con resultados mixtos. En un estudio, los cambios no significativos en la media del FEV₁ a los tres meses de la implantación de la válvula fueron atribuidos a la colocación de

la válvula en algunos pacientes con ventilación colateral interlobar.⁽³⁹⁵⁾ Otro estudio mostró mejorías significativas en el FEV₁ y la distancia de marcha de 6 minutos en sujetos seleccionados sin ventilación colateral interlobar en comparación con el grupo de control a los 6 meses.⁽³⁹⁶⁾ Los efectos adversos en el grupo de tratamiento con válvula endobronquial en ambos estudios incluyeron neumotórax, extracción de la válvula o reemplazo de la válvula.⁽³⁹⁶⁾ Se demostró un mayor beneficio en los pacientes con enfisema heterogéneo en comparación con aquellos con enfisema homogéneo.⁽³⁹⁶⁾ Un ECA sobre colocación de válvula endobronquial en comparación con la atención habitual realizada solo en pacientes con enfisema homogéneo sin ventilación colateral interlobar informó mejorías en el FEV₁, la distancia de marcha de 6 minutos y el estado de salud a los 6 meses, con reducción del lóbulo objetivo en el 97% de los sujetos según lo medido por TC volumétrica (reducción media de 1.195 ml).⁽³⁹⁷⁾ Un ECA amplio prospectivo multicéntrico sobre el tratamiento con válvula endobronquial en pacientes con distribución heterogénea del enfisema y poca o ninguna ventilación colateral, demostró beneficios clínicamente significativos comparados con atención estándar actual sobre la función pulmonar, disnea, capacidad de ejercicio y calidad de vida hasta al menos 12 meses después del procedimiento.⁽³⁹⁸⁾ Se observó neumotórax en el 26,6% de los sujetos tratados con válvula endobronquial, generalmente dentro de las primeras 72 horas del procedimiento (76%).⁽³⁹⁷⁻³⁹⁹⁾ Otro ECA amplio prospectivo multicéntrico que utilizó un tipo diferente de válvula endobronquial en pacientes seleccionados para el tratamiento del lóbulo específico basado en la integridad de la fisura evaluada por TC de tórax de alta resolución, mostró un aumento significativo entre grupos en el FEV₁ respecto al valor inicial (0.101 l) y una diferencia entre grupos del 25,7% en las tasas de respuesta del FEV₁ (mejoría ≥15%). Estos resultados persistieron a los 12 meses. El grupo tratado con válvula endobronquial también tuvo reducción significativa en la hiperinflación y la disnea. También se observó una mejoría del estado de salud y la calidad de vida. De acuerdo con estudios anteriores, se observó neumotórax en el 25,5% de los pacientes tratados con válvula endobronquial; la mayoría ocurrió en los primeros tres días posteriores al procedimiento durante el período de hospitalización promedio. El neumotórax de aparición temprana en el grupo de tratamiento con válvula endobronquial probablemente se deba a cambios en la conformación pulmonar debido a la reducción aguda del volumen en el lóbulo seleccionado enfisematoso por la terapia con válvula que desencadena una expansión rápida ipsilateral no dirigida del lóbulo, un indicador reconocido de la oclusión exitosa del lóbulo seleccionado en pacientes con fisuras intactas o ausencia de ventilación colateral.⁽⁴⁰⁰⁾ La aparición de neumotórax destaca la necesidad de que los médicos que realizan este procedimiento tengan experiencia en el manejo de las complicaciones del procedimiento.⁽⁴⁰⁰⁾ Sin embargo, después del período posterior al procedimiento, los pacientes tratados con válvula endobronquial en comparación con la atención habitual tienden a tener un menor número de exacerbaciones y episodios de insuficiencia respiratoria. Una comparación de los beneficios del tratamiento y las complicaciones asociadas a la colocación de la válvula endobronquial en comparación con la CRVP muestra beneficios comparables con el tratamiento con válvula endobronquial, pero con menos complicaciones.⁽³⁹⁸⁾ La terapia con válvula endobronquial ahora está clínicamente disponible y aprobada para el tratamiento en muchos países en el tratamiento de pacientes que tienen fisuras intactas o falta de ventilación colateral.^(398,401,402)

Otras técnicas de reducción broncoscópica del volumen pulmonar no dependen de la presencia de fisuras intactas o ausencia de ventilación colateral. En un ECA prospectivo, la ablación con vapor térmico dirigida de más segmentos enfermos dio como resultado mejorías clínica y estadísticamente significativas en la función pulmonar y el estado de salud a los 6 meses. La exacerbación de la EPOC fue el evento adverso grave más común. Posteriormente, se informó la durabilidad de estos cambios a los 12 meses de seguimiento.^(403,404) Esta terapia tiene una disponibilidad clínica limitada.

Dos ensayos multicéntricos han examinado los espirales de nitinol implantados en el pulmón en comparación con la atención habitual sobre los cambios en la distancia recorrida en la marcha de 6 minutos, la función pulmonar y el estado de salud en pacientes con enfisema avanzado homogéneo y heterogéneo. Ambos estudios informaron de un aumento en la distancia recorrida en la marcha de 6 minutos con el tratamiento con el espiral en comparación con el control, y mejorías de menor magnitud en el FEV₁ y la calidad de vida medida por el *St. George's Respiratory Questionnaire*.^(405,406) Las complicaciones principales incluyeron neumonía, neumotórax, hemoptisis y exacerbaciones de la EPOC que ocurren con más frecuencia en el grupo con el espiral.⁽⁴⁰⁶⁾ Esta terapia tiene una disponibilidad clínica limitada.

Los puntos clave para el tratamiento intervencionista en la EPOC estable se resumen en la **Tabla 3.11**.

TERAPIA INTERVENCIONISTA EN LA EPOC ESTABLE
CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE VOLUMEN PULMONAR
<ul style="list-style-type: none">• La cirugía de reducción de 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 mejoría 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 al final de la espiración 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 A); espirales (<i>coils</i>) pulmonares (Nivel de evidencia B); ablación con vapor (Nivel de evidencia B).

TABLA 3.11

REFERENCIAS

1. Montes de Oca M. Smoking Cessation/Vaccinations. *Clin Chest Med* 2020; **41**(3): 495-512.
2. 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.
3. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **2**: CD005992.
4. 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.
5. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002999.
6. U.S. Public Health Service. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008; **35**(2): 158-76.
7. Okuyemi KS, Nollen NL, Ahluwalia JS. Interventions to facilitate smoking cessation. *Am Fam Physician* 2006; **74**(2): 262-71.
8. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking Cessation: information for specialists. Rockville, MD; 1996.
9. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol* 2017; **91**(4): 1565-94.
10. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; **382**(9905): 1629-37.
11. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. E-cigarettes compared with nicotine replacement therapy within the UK Stop Smoking Services: the TEC RCT. *Health Technol Assess* 2019; **23**(43): 1-82.
12. He T, Oks M, Esposito M, Steinberg H, Makaryus M. "Tree-in-Bloom": Severe Acute Lung Injury Induced by Vaping Cannabis Oil. *Ann Am Thorac Soc* 2017; **14**(3): 468-70.
13. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of Vaping-Associated Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; **381**(15): 1486-7.
14. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med* 2020; **382**(10): 903-16.
15. Centers for Disease Control and Prevention; U.S. Department of Health & Human Services. Outbreak of Lung Injury Associated with E-Cigarette Use, or Vaping https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html [último acceso octubre de 2021].

16. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020; **382**(8): 697-705.
17. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019; **366**: I5275.
18. Xie W, Kathuria H, Galiatsatos P, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Incident Respiratory Conditions Among US Adults From 2013 to 2018. *JAMA Netw Open* 2020; **3**(11): e2020816.
19. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011; **139**(3): 591-9.
20. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; **357**(9268): 1571-5.
21. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **5**(5): CD009329.
22. 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.
23. Glynn TJ, Manley M, Smoking T, Cancer P. How to help your patients stop smoking: a National Cancer Institute manual for physicians. [Bethesda, Md.]: Smoking, Tobacco, and Cancer Program, Division of Cancer Prevention and Control, National Cancer Institute, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1990.
24. 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.
25. Kottke TE, Battista RN, DeFriese 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.
26. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB, Group ASCGS. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**(8): 594-603.
27. Halpern SD, French B, Small DS, et al. Randomized trial of four financial-incentive programs for smoking cessation. *N Engl J Med* 2015; **372**(22): 2108-17.
28. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **3**: CD008286.
29. 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.
30. 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.
31. Wongsurakiat P, Lertakyamanee 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.
32. 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.
33. 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.
34. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; **169**(1): 68-76.
35. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998; **52**(2): 120-5.
36. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed* 2013; **111**(2): 507-11.
37. 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.
38. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (11): CD001390.
39. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD001390.
40. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; **61**(3): 189-95.
41. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012; **55**(5): e35-44.

42. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; **372**(12): 1114-25.
43. Centers for Disease Control and Prevention Mortality and Morbidity Weekly Report. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019, artículo online disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.htm> [último acceso octubre de 2021].
44. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Disease including Asthma and Adult Vaccination, 2016, información online disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/lung-disease.html> [último acceso octubre de 2021].
45. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, et al. Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(6): 689-98.
52. World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, documento online disponible en: [https://www.who.int/publications/item/who-package-of-essential-noncommunicable-\(pen\)-disease-interventions-for-primary-health-care](https://www.who.int/publications/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care) [último acceso octubre de 2021].
53. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; **23**(6): 832-40.
54. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; **130**(3): 647-56.
55. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**(3): 624-9.
56. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; **5**(6): 659-64.
57. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; **297**(6662): 1506-10.
58. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; **139**(5): 1188-91.
59. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; **4**(4): 415-20.
60. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**(4): 850-5.
61. Donohue JF, Anzueto A, Brooks J, Mehta R, Kalberg C, Crater G. A randomized, double-blind dose-ranging study of the novel LAMA GSK573719 in patients with COPD. *Respir Med* 2012; **106**(7): 970-9.
62. Donohue JF, Kalberg C, Shah P, et al. Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Pharmacol* 2014; **54**(11): 1214-20.
63. Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The risks and benefits of indacaterol—the FDA's review. *N Engl J Med* 2011; **365**(24): 2247-9.
64. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; **86**(4): 317-25.
65. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987; **91**(6): 804-7.

66. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD001495.
67. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest* 2003; 124(3): 844-9.
68. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013; **107**(6): 848-53.
69. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **10**(10): CD010177.
70. 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.
71. 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.
72. 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 Pulmon Dis* 2014; **9**: 697-714.
73. Kempford 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.
74. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990; **98**(4): 811-5.
75. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993; **14**(6): 744-50.
76. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(3): 1028-30.
77. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat(R) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *COPD* 2015; **12**(5): 484-93.
78. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; **65**(6): 473-9.
79. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; **8**(4): 479-501.
80. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
81. 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.
82. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATAIN study. *Eur Respir J* 2012; **40**(4): 830-6.
83. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **7**(7): CD009285.
84. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; **3**(1): 127-36.
85. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; **127**(3): 809-17.
86. 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.
87. 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. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(7): 524-33.
88. Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; **377**(10): 923-35.
89. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; **16**(2): 97-105.
90. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; **64**(6-7): 457-64.
91. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; **130**(6): 1695-703.
92. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(3): 333-9.
93. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium—the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; **363**(12): 1097-9.
94. Verhamme KM, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brusselle GG, Sturkenboom MC. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; **42**(3): 606-15.

95. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; **369**(16): 1491-501.
96. Packe GE, Cayton RM, Mashhoudi N. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. *Lancet* 1984; **2**(8404): 691.
97. Mulpeter KM, Walsh JB, O'Connor M, O'Connell F, Burke C. Ocular hazards of nebulized bronchodilators. *Postgrad Med J* 1992; **68**(796): 132-3.
98. Hall SK. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined beta-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994; **23**(4): 884-7.
99. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; **9**(2): 311-24.
100. 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.
101. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988; **9**(2): 325-36.
102. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003902.
103. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; **119**(6): 1661-70.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Devereux G, Cotton S, Fielding S, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; **320**(15): 1548-59.
108. Jenkins CR, Wen FQ, Martin A, et al. The effect of low-dose corticosteroids and theophylline on the risk of acute exacerbations of COPD: the TASCs randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2021; **57**(6).
109. 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.
110. Ray R, Tombs L, Naya I, Compton C, Lipson DA, Boucot I. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umeclidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: A pooled post hoc analysis of seven clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; **57**: 101802.
111. 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.
112. 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.
113. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **10**(10): CD008989.
114. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J* 2012; **21**(1): 101-8.
115. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; **43**(6): 1599-609.
116. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; **109**(10): 1312-9.
117. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015; **16**: 92.
118. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017; **152**(6): 1169-78.
119. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019; **20**(1): 238.
120. 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.

121. Bai C, Ichinose M, Lee SH, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 3329-39.
122. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(3): 199-209.
123. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(5): 337-44.
124. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; **374**(23): 2222-34.
125. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; **378**(18): 1671-80.
126. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice. *Chest* 2019; **155**(6): 1158-65.
127. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013; **12**(7): 543-59.
128. Boardman C, Chachi L, Gavrilu A, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; **29**(2): 129-43.
129. Sonnex K, Alleemudder H, Knaggs R. Impact of smoking status on the efficacy of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ Open* 2020; **10**(4): e037509.
130. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **7**(7): CD002991.
131. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**(8): 775-89.
132. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **387**(10030): 1817-26.
133. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(1): 47-55.
134. Suissa S, Dell'Aniello S, Gonzalez AV, Ernst P. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2020; **55**(2): 1901720.
135. 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.
136. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton 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.
137. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; **375**(13): 1253-60.
138. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(2): 117-26.
139. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(4): 523-5.
140. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; **391**(10125): 1076-84.
141. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(6): 435-42.
142. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; **389**(10082): 1919-29.
143. Beech AS, Lea S, Kolsum U, et al. Bacteria and sputum inflammatory cell counts; a COPD cohort analysis. *Respir Res* 2020; **21**(1): 289.
144. Dicker AJ, Huang JTY, Lonergan M, et al. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2021; **147**(1): 158-67.

145. Wang Z, Locantore N, Haldar K, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(12): 1488-502.
146. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, et al. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection, and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Network Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201**(9): 1078-85.
147. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; **55**(5): 1901874.
148. Kolsum U, Southworth T, Jackson N, Singh D. Blood eosinophil counts in COPD patients compared to controls. *Eur Respir J* 2019; **54**(4): 1900633.
149. George L, Taylor AR, Esteve-Codina A, et al. Blood eosinophil count and airway epithelial transcriptome relationships in COPD versus asthma. *Allergy* 2020; **75**(2): 370-80.
150. Higham A, Beech A, Wolosianka S, et al. Type 2 inflammation in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy* 2021; **76**(6): 1861-4.
151. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(9): 1189-97.
152. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a *post-hoc* analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(5): 390-8.
153. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(9): 1219-21.
154. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(3): 329-39.
155. Landis SH, Suruki R, Hilton E, Compton C, Galwey NW. Stability of Blood Eosinophil Count in Patients with COPD in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD* 2017; **14**(4): 382-8.
156. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(10): 1402-4.
157. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018; **52**(1).
158. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; **50**(5).
159. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(9): 965-74.
160. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; **141**(6): 2037-47 e10.
161. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, et al. High eosinophil counts predict decline in FEV(1): results from the CanCOLD study. *Eur Respir J* 2021; **57**(5).
162. Park HY, Chang Y, Kang D, et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the Kangbuk Samsung Health Study. *Eur Respir J* 2021; **58**(4).
163. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018; **52**(6): 1801219.
164. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(3): 210-23.
165. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(1): 27-34.
166. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med* 2017; **131**: 27-34.
167. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(9): 731-41.
168. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; **19**(6): 1058-63.
169. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; **136**(6): 1456-65.
170. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; **66**(8): 699-708.

171. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; **123**(11): 1001-6.
172. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009; **116**(4): 652-7.
173. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; **68**(3): 256-62.
174. Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; **145**(6): 1286-97.
175. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013; **68**(12): 1105-13.
176. Castellana G, Castellana M, Castellana C, et al. Inhaled Corticosteroids And Risk Of Tuberculosis In Patients With Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Non-randomized Studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 2219-27.
177. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013; **22**(1): 92-100.
178. 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.
179. van der Valk P, Monninkhof 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.
180. 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.
181. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV₁ Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; **148**(2): 389-96.
182. 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.
183. 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.
184. Welte T, Miravitlles 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.
185. 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.
186. 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.
187. Hanania NA, Crater GD, 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.
188. 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.
189. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(4): 438-46.
190. 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.
191. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **388**(10048): 963-73.
192. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2018; **52**(6): 1801230.
193. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201**(12): 1508-16.
194. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; **383**(1): 35-48.
195. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(5): 553-64.

196. 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.
197. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): CD001288.
198. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; **109**(5): 1156-62.
199. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**(1): 174-8.
200. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011; **163**(1): 53-67.
201. 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.
202. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; **374**(9691): 695-703.
203. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **385**(9971): 857-66.
204. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; **50**(1).
205. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189**(12): 1503-8.
206. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **11**(11): CD002309.
207. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961; **2**(5258): 979-85.
208. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960; **1**(5169): 297-303.
209. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *BMJ* 1969; **4**(678): 265-9.
210. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD009764.
211. 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.
212. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178**(11): 1139-47.
213. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(5): 361-8.
214. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; **365**(8): 689-98.
215. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; **11**: 10.
216. 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.
217. 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.
218. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; **50**(4): PA675.
219. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res* 2019; **20**(1): 104.
220. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 5: CD001287.
221. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee

- and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**(6): 1719-24.
222. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004; **117**(6): 828-34.
223. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; **377**(17): 1613-29.
224. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019; **381**(11): 1023-34.
225. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. The Effectiveness of Anti-leukotriene Agents in Patients with COPD: A Systemic Review and Meta-analysis. *Lung* 2015; **193**(4): 477-86.
226. Liu L, Wang JL, Xu XY, Feng M, Hou Y, Chen L. Leukotriene receptor antagonists do not improve lung function decline in COPD: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; **22**(3): 829-34.
227. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infiximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175**(9): 926-34.
228. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019; **381**(24): 2304-14.
229. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; **370**(23): 2201-10.
230. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015; **70**(1): 33-40.
231. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; **156**(2): 105-14.
232. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; **74**(4): 337-45.
233. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; **37**(6): 1308-31.
234. Souza ML, Meneghini AC, Ferraz E, Vianna EO, Borges MC. Knowledge of and technique for using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. *J Bras Pneumol* 2009; **35**(9): 824-31.
235. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; **105**(6): 930-8.
236. Sanchis J, Gich I, Pedersen S, Aerosol Drug Management Improvement Team. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest* 2016; **150**(2): 394-406.
237. Cho-Reyes S, Celli BR, Dembek C, Yeh K, Navaie M. Inhalation Technique Errors with Metered-Dose Inhalers Among Patients with Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of U.S. Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; **6**(3): 267-80.
238. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(10): 1333-43.
239. 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.
240. Dantic DE. A critical review of the effectiveness of "teach-back" technique in teaching COPD patients self-management using respiratory inhalers. *Health Educ J* 2014; **73**: 41-50.
241. Jia X, Zhou S, Luo D, Zhao X, Zhou Y, Cui YM. Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2020: epub 27 Feb.
242. Willard-Grace R, Chirinos C, Wolf J, et al. Lay Health Coaching to Increase Appropriate Inhaler Use in COPD: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med* 2020; **18**(1): 5-14.
243. van der Palen J, Klein JJ, Schildkamp AM. Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use. *J Asthma* 1998; **35**(2): 147-52.
244. van der Palen J, van der Valk P, Goosens M, Groothuis-Oudshoorn K, Brusse-Keizer M. A randomised cross-over trial investigating the ease of use and preference of two dry powder inhalers in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; **10**(9): 1171-8.
245. van der Palen J, Eijsvogel MM, Kuipers BF, Schipper M, Vermue NA. Comparison of the Diskus inhaler and the Handihaler regarding preference and ease of use. *J Aerosol Med* 2007; **20**(1): 38-44.
246. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Herwaarden CL. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; **50**(11): 1183-7.

247. van der Palen J, Ginko T, Kroker A, et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; **10**(8): 1023-31.
248. Pascual S, Feimer J, De Soya A, et al. Preference, satisfaction and critical errors with Genuair and Breezhaler inhalers in patients with COPD: a randomised, cross-over, multicentre study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; **25**: 15018.
249. Yawn BP, Colice GL, Hodder R. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; **7**: 495-502.
250. Dekhuijzen PN, Vincken W, Virchow JC, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med* 2013; **107**(12): 1817-21.
251. Halpin DMG, Worsley S, Ismaila AS, et al. INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. *ERJ Open Res* 2021; **7**(2): 00950-2020.
252. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD* 2009; **6**(3): 177-84.
253. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV₁ decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**(1): 49-59.
254. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, et al. Clarifying the Risk of Lung Disease in SZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(1): 73-82.
255. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189**(4): 419-27.
256. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(5 Pt 1): 1468-72.
257. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; **33**(6): 1345-53.
258. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med* 2017; **5**(1): 51-60.
259. Stockley RA, Edgar RG, Pillai A, Turner AM. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 1745-56.
260. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(3): 246-59.
261. Sandhaus R, Turino G, Brantly M. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *J COPD F* 2016; **3**(3): 668-82.
262. Schildmann EK, Remi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease--a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011; **25**(3): 209-18.
263. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; **347**(8999): 436-40.
264. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; **42**(4): 982-92.
265. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(4): 293-300.
266. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **188**(8): e13-64.
267. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; **47**(5): 1336-41.
268. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation J Cardiopulm Rehabil Prev 2016; **36**(2): 75-83.
269. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology* 2017; **22**(4): 800-19.
270. Wootton SL, Hill K, Alison JA, et al. Effects of Ongoing Feedback During a 12-Month Maintenance Walking Program on Daily Physical Activity in People with COPD. *Lung* 2019; **197**(3): 315-9.
271. 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.
272. Sahin H, Naz I, Varol Y, Aksel N, Tuksavul F, Ozsoz A. Is a pulmonary rehabilitation program effective in COPD patients with chronic hypercapnic failure? *Expert Rev Respir Med* 2016; **10**(5): 593-8.
273. Stolz D, Boersma W, Blasi F, et al. Exertional hypoxemia in stable COPD is common and predicted by circulating proadrenomedullin. *Chest* 2014; **146**(2): 328-38.

274. Albert RK, Au DH, Blackford AL, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med* 2016; **375**(17): 1617-27.
275. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005372.
276. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J* 2019; **53**(5): 1802429.
277. Pisani L, Fasano L, Corcione N, et al. Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. *Thorax* 2017; **72**(4): 373-5.
278. Vitacca M, Paneroni M, Zampogna E, et al. High-Flow Oxygen Therapy During Exercise Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Hypoxemia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Phys Ther* 2020; **100**(8): 1249-59.
279. Carlucci A, Rossi V, Cirio S, et al. Portable High-Flow Nasal Oxygen during Walking in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Respiration* 2021: 1-7.
280. Rysø CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2018; **18**(1): 154.
281. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *JAMA* 2020; **323**(18): 1813-23.
282. Stefan MS, Pekow PS, Priya A, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation and Rehospitalizations in Patients Hospitalized with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2021.
283. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2014; **349**: g4315.
284. Rutkowski S, Rutkowska A, Kiper P, et al. Virtual Reality Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 117-24.
285. Coultas DB, Jackson BE, Russo R, et al. Home-based Physical Activity Coaching, Physical Activity, and Health Care Utilization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Self-Management Activation Research Trial Secondary Outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2018; **15**(4): 470-8.
286. Stone PW, Hickman K, Steiner MC, Roberts CM, Quint JK, Singh SJ. Predictors of pulmonary rehabilitation completion in the UK. *ERJ Open Res* 2021; **7**(1).
287. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(11): 1373-86.
288. Han MK, Martinez CH, Au DH, et al. Meeting the challenge of COPD care delivery in the USA: a multiprovider perspective. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(6): 473-526.
289. Holland AE, Mahal A, Hill CJ, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2017; **72**(1): 57-65.
290. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; **149**(12): 869-78.
291. Bourne S, DeVos R, North M, et al. Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; **7**(7): e014580.
292. Horton EJ, Mitchell KE, Johnson-Warrington V, et al. Comparison of a structured home-based rehabilitation programme with conventional supervised pulmonary rehabilitation: a randomised non-inferiority trial. *Thorax* 2018; **73**(1): 29-36.
293. Nolan CM, Kalaraju D, Jones SE, et al. Home versus outpatient pulmonary rehabilitation in COPD: a propensity-matched cohort study. *Thorax* 2019; **74**(10): 996-8.
294. Guell MR, Cejudo P, Ortega F, et al. Benefits of Long-Term Pulmonary Rehabilitation Maintenance Program in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Three-Year Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(5): 622-9.
295. Gordon CS, Waller JW, Cook RM, Cavalera SL, Lim WT, Osadnik CR. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Symptoms of Anxiety and Depression in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2019; **156**(1): 80-91.
296. Lacasse Y, Cates CJ, McCarthy B, Welsh EJ. This Cochrane Review is closed: deciding what constitutes enough research and where next for pulmonary rehabilitation in COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11): ED000107.
297. 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): Cd003793.
298. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **188**(8): e13-64.
299. Baltzan MA, Kamel H, Alter A, Rotaple M, Wolkove N. Pulmonary rehabilitation improves functional capacity in patients 80 years of age or older. *Can Respir J* 2004; **11**(6): 407-13.
300. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(4): 1248-53.

301. Verrill D, Barton C, Beasley W, Lippard WM. The effects of short-term and long-term pulmonary rehabilitation on functional capacity, perceived dyspnea, and quality of life. *Chest* 2005; **128**(2): 673-83.
302. Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **1**(1): Cd013040.
303. Houchen-Wolloff L, Steiner MC. Pulmonary rehabilitation at a time of social distancing: prime time for tele-rehabilitation? *Thorax* 2020; **75**(6): 446-7.
304. Holland AE, Malaguti C, Hoffman M, et al. Home-based or remote exercise testing in chronic respiratory disease, during the COVID-19 pandemic and beyond: A rapid review. *Chron Respir Dis* 2020; **17**: 1479973120952418.
305. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; **48**(1): 46-54.
306. Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **8**: CD011682.
307. Fan VS, Gaziano JM, Lew R, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2012; **156**(10): 673-83.
308. Peytremann-Bridevaux I, Taffe P, Burnand B, Bridevaux PO, Puhan MA. Mortality of patients with COPD participating in chronic disease management programmes: a happy end? *Thorax* 2014; **69**(9): 865-6.
309. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **3**(3): CD002990.
310. Kessler R, Casan-Clara P, Koehler D, et al. COMET: a multicomponent home-based disease-management programme versus routine care in severe COPD. *Eur Respir J* 2018; **51**(1): 1701612.
311. Rose L, Istanboulian L, Carriere L, et al. Program of Integrated Care for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Multiple Comorbidities (PIC COPD(+)): a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018; **51**(1).
312. Aboumatar H, Naqibuddin M, Chung S, et al. Effect of a Hospital-Initiated Program Combining Transitional Care and Long-term Self-management Support on Outcomes of Patients Hospitalized With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; **322**(14): 1371-80.
313. Benzo R, Vickers K, Novotny PJ, et al. Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(6): 672-80.
314. Benzo R, McEvoy C. Effect of Health Coaching Delivered by a Respiratory Therapist or Nurse on Self-Management Abilities in Severe COPD: Analysis of a Large Randomized Study. *Respir Care* 2019; **64**(9): 1065-72.
315. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **10**(10): CD009437.
316. Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ* 2014; **349**: g5392.
317. Gregersen TL, Green A, Frausing E, Ringbaek T, Brondum E, Suppli Ulrik C. Do telemedical interventions improve quality of life in patients with COPD? A systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 809-22.
318. Cartwright M, Hirani SP, Rixon L, et al. Effect of telehealth on quality of life and psychological outcomes over 12 months (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested study of patient reported outcomes in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013; **346**: f653.
319. American Academy of Hospice and Palliative Medicine Center to Advance Palliative Care Hospice and Palliative Nurses Association Last Acts Partnership National Hospice and Palliative Care Organization. National Consensus Project for Quality Palliative Care: Clinical Practice Guidelines for quality palliative care, executive summary. *J Palliat Med* 2004; **7**(5): 611-27.
320. Au DH, Udrys EM, Fihn SD, McDonnell MB, Curtis JR. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med* 2006; **166**(3): 326-31.
321. Levy MH, Adolph MD, Back A, et al. Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; **10**(10): 1284-309.
322. Morrison RS, Maroney-Galin C, Kralovec PD, Meier DE. The growth of palliative care programs in United States hospitals. *J Palliat Med* 2005; **8**(6): 1127-34.
323. Ekstrom M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(7): 1079-92.
324. Rocker GM, Simpson AC, Joanne Young B, et al. Opioid therapy for refractory dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: patients' experiences and outcomes. *CMAJ Open* 2013; **1**(1): E27-36.
325. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2011; **18**(2): 69-78.
326. Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G, Jr., Umpierre D, Arena R, Chiappa GR. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients. *Respir Med* 2014; **108**(4): 609-20.
327. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, Lynch A, Booth S. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; **39**(5): 831-8.

328. Marchetti N, Lammi MR, Travaline JM, Ciccolella D, Civic B, Criner GJ. Air Current Applied to the Face Improves Exercise Performance in Patients with COPD. *Lung* 2015; **193**(5): 725-31.
329. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols J, Hameleers N, Wouters EFM, Janssen DJA. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020; **180**(10): 1306-14.
330. Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N, et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. *Eur Respir J* 2017; **50**(4): 1701235.
331. Uronis HE, Ekstrom MP, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2015; **70**(5): 492-4.
332. von Trott P, Oei SL, Ramsenthaler C. Acupuncture for Breathlessness in Advanced Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2020; **59**(2): 327-38.e3.
333. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(12): 979-87.
334. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD007354.
335. Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD005623.
336. Guo Y, Zhang T, Wang Z, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**(28): e4225.
337. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000998.
338. Gouzi F, Maury J, Heraud N, et al. Additional Effects of Nutritional Antioxidant Supplementation on Peripheral Muscle during Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Randomized Controlled Trial. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 5496346.
339. van Beers M, Rutten-van Molken M, van de Bool C, et al. Clinical outcome and cost-effectiveness of a 1-year nutritional intervention programme in COPD patients with low muscle mass: The randomized controlled NUTRAIN trial. *Clin Nutr* 2020; **39**(2): 405-13.
340. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014; **23**(133): 345-9.
341. Farver-Vestergaard I, Jacobsen D, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions on psychological and physical health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2015; **84**(1): 37-50.
342. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD008427.
343. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; **330**(7498): 1007-11.
344. Eriksen N, Vestbo J. Management and survival of patients admitted with an exacerbation of COPD: comparison of two Danish patient cohorts. *Clin Respir J* 2010; **4**(4): 208-14.
345. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; **124**(2): 459-67.
346. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; **7**: 571-6.
347. Disler RT, Green A, Luckett T, et al. Experience of advanced chronic obstructive pulmonary disease: metasynthesis of qualitative research. *J Pain Symptom Manage* 2014; **48**(6): 1182-99.
348. Halpin DMG, Seamark DA, Seamark CJ. Palliative and end-of-life care for patients with respiratory diseases. *Eur Respir Monograph* 2009; **43**: 327-53.
349. Patel K, Janssen DJ, Curtis JR. Advance care planning in COPD. *Respirology* 2012; **17**(1): 72-8.
350. Pinnock H, Kendall M, Murray SA, et al. Living and dying with severe chronic obstructive pulmonary disease: multi-perspective longitudinal qualitative study. *BMJ* 2011; 342: d142.
351. Weber C, Stirnemann J, Herrmann FR, Pautex S, Janssens JP. Can early introduction of specialized palliative care limit intensive care, emergency and hospital admissions in patients with severe and very severe COPD? a randomized study. *BMC Palliat Care* 2014; **13**: 47.
352. Ek K, Andershed B, Sahlberg-Blom E, Ternstedt BM. "The unpredictable death"-The last year of life for patients with advanced COPD: Relatives' stories. *Palliat Support Care* 2015; **13**(5): 1213-22.
353. National Hospice and Palliative Care Organization. Web Page. 2019. <http://www.nhpco.org> (último acceso octubre de 2021).
354. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001744.

355. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016; **375**(17): 1617.
356. Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD006429.
357. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(10): e121-e41.
358. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011; 66 Suppl 1: i1-30.
359. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992; **101**(3): 638-41.
360. Edvardsen A, Akero A, Christensen CC, Ryg M, Skjonsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012; **67**(11): 964-9.
361. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000; **15**(4): 635-9.
362. 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.
363. 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.
364. 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.
365. Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS, et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020; **323**(5): 455-65.
366. 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.
367. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; **317**(21): 2177-86.
368. 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.
369. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Sleep Med* 2015; **11**(6): 663-70.
370. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; **20**(3): 529-38.
371. 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. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(9): 698-705.
372. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; 69(9): 826-34.
373. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118(6): 1582-90.
374. White DP, Criner GJ, Dreher M, et al. The role of noninvasive ventilation in the management and mitigation of exacerbations and hospital admissions/readmissions for the patient with moderate to severe COPD. *Chest* 2015; 147(6): 1704-5.
375. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; **326**(7382): 185.
376. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; **30**(2): 293-306.
377. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(1): 106-16.
378. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(5 Pt 1): 1578-85.
379. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**(6): 1984-90.

380. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(3 Pt 1): 715-22.
381. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177**(2): 164-9.
382. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; **348**(21): 2059-73.
383. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; **345**(15): 1075-83.
384. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, et al. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; **348**(21): 2092-102.
385. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; **36**(4): 592-608.
386. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; **31**(10): 1073-86.
387. Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, Geiran O, Boe J. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant* 2006; **25**(1): 75-84.
388. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. Slide Sets - Overall Lung Transplantation Statistics. Disponible en: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp> (último acceso octubre de 2021).
389. Thabut G, Christie JD, Ravaut P, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008; **371**(9614): 744-51.
390. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990; **322**(11): 772-4.
391. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(8): 881-93.
392. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; **378**(9795): 997-1005.
393. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; **46**(3): 651-62.
394. Scirba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; **363**(13): 1233-44.
395. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi trial): study design and rationale. *Thorax* 2015; **70**(3): 288-90.
396. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; **373**(24): 2325-35.
397. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(9): 1073-82.
398. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(9): 1151-64.
399. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(12): 1535-43.
400. Criner GJ, Delage A, Voelker K, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE). A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **200**(11): 1354-62.
401. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**(2): 431-43.
402. DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, et al. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**(1): 197-206.
403. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(9): e44-e5.
404. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(3): 185-93.
405. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **315**(2): 175-84.
406. Scirba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **315**(20): 2178-89.

CAPÍTULO 4: 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 que dejen de fumar.*
- *Los objetivos terapéuticos principales son la reducción de los síntomas y del riesgo futuro de exacerbaciones.*
- *Las estrategias de manejo incluyen intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.*

INTRODUCCIÓN

En todos los pacientes con EPOC se deben determinar: la presencia y gravedad de la obstrucción al flujo aéreo, los síntomas, los antecedentes de exacerbaciones, la exposición a factores de riesgo y las comorbilidades (**Figura 4.1**), para así planificar el manejo. La evaluación se resume en el **Capítulo 2**.

Proponemos una estrategia personalizada para iniciar el tratamiento en función del nivel de síntomas y el riesgo de exacerbaciones. El tratamiento se puede escalar/desescalar en función de la presencia de los síntomas predominantes de disnea y la limitación al ejercicio, y la persistencia de las exacerbaciones durante la terapia de mantenimiento. La base de estas recomendaciones, que proponen una estrategia organizada del tratamiento, proviene en parte de la evidencia generada a partir de ensayos controlados aleatorizados. Sin embargo, dado que estas recomendaciones están destinadas a respaldar la toma de decisiones del médico, también se tomaron en cuenta la opinión de expertos con vasta experiencia clínica.

Es fundamental que las personas con EPOC comprendan la naturaleza de la enfermedad, los factores de riesgo para su progresión y el papel que ellos y sus cuidadores sanitarios deben desempeñar para lograr un manejo y resultados de salud óptimos.

Tras la evaluación, el tratamiento inicial debe abordar la reducción de la exposición a los factores de riesgo, incluido el abandono del hábito de fumar. Se debe ofrecer la vacunación y los pacientes deben recibir consejos generales sobre un estilo de vida saludable, incluyendo la dieta, y enfatizar el ejercicio físico, el cual es seguro y recomendable en todas las fases de la EPOC. La farmacoterapia inicial debe basarse en el grupo GOLD del paciente (**Figura 4.2**). Se debe ofrecer a los pacientes orientación sobre la autogestión de la disnea, la conservación de energía y el manejo del estrés, y se les debe entregar un plan de acción escrito. Las comorbilidades también deben indagarse y tratarse (**Figura 4.1**).

Se debe citar al paciente después de un intervalo adecuado y en esa cita evaluar su nivel de síntomas (utilizando las puntuaciones CAT o mMRC) y la frecuencia de las exacerbaciones. Se deben evaluar el efecto del tratamiento, incluyendo una espirometría y los posibles efectos adversos, y reevaluar las comorbilidades.

Se debe verificar la técnica de inhalación; la adherencia a la terapia prescrita (tanto farmacológica como no farmacológica); el estado de tabaquismo y la exposición continua a factores de riesgo. Se debe fomentar la actividad física y considerar la derivación para un programa de rehabilitación pulmonar. Se debe revisar la posible necesidad de oxigenoterapia, ventilación mecánica no invasiva, criterios para reducción del volumen pulmonar y enfoques paliativos. Debe actualizarse el plan de acción. La espirometría debe repetirse al menos una vez al año.

GOLD no considera la superposición de asma y EPOC (ACO) como una entidad distinta, sino que enfatiza que ambas son trastornos diferentes, aunque pueden compartir algunos rasgos y características clínicas comunes (por ejemplo, eosinofilia, cierto grado de reversibilidad). El asma y la EPOC pueden coexistir en un mismo paciente. Si en un paciente con EPOC se sospecha un diagnóstico concurrente de asma, la farmacoterapia debe ajustarse a las guías para el asma, sin olvidar enfoques farmacológicos y no farmacológicos para su EPOC.

Las terapias farmacológica y no farmacológica deben ajustarse según sea necesario (ver abajo) (**Figura 4.1**).

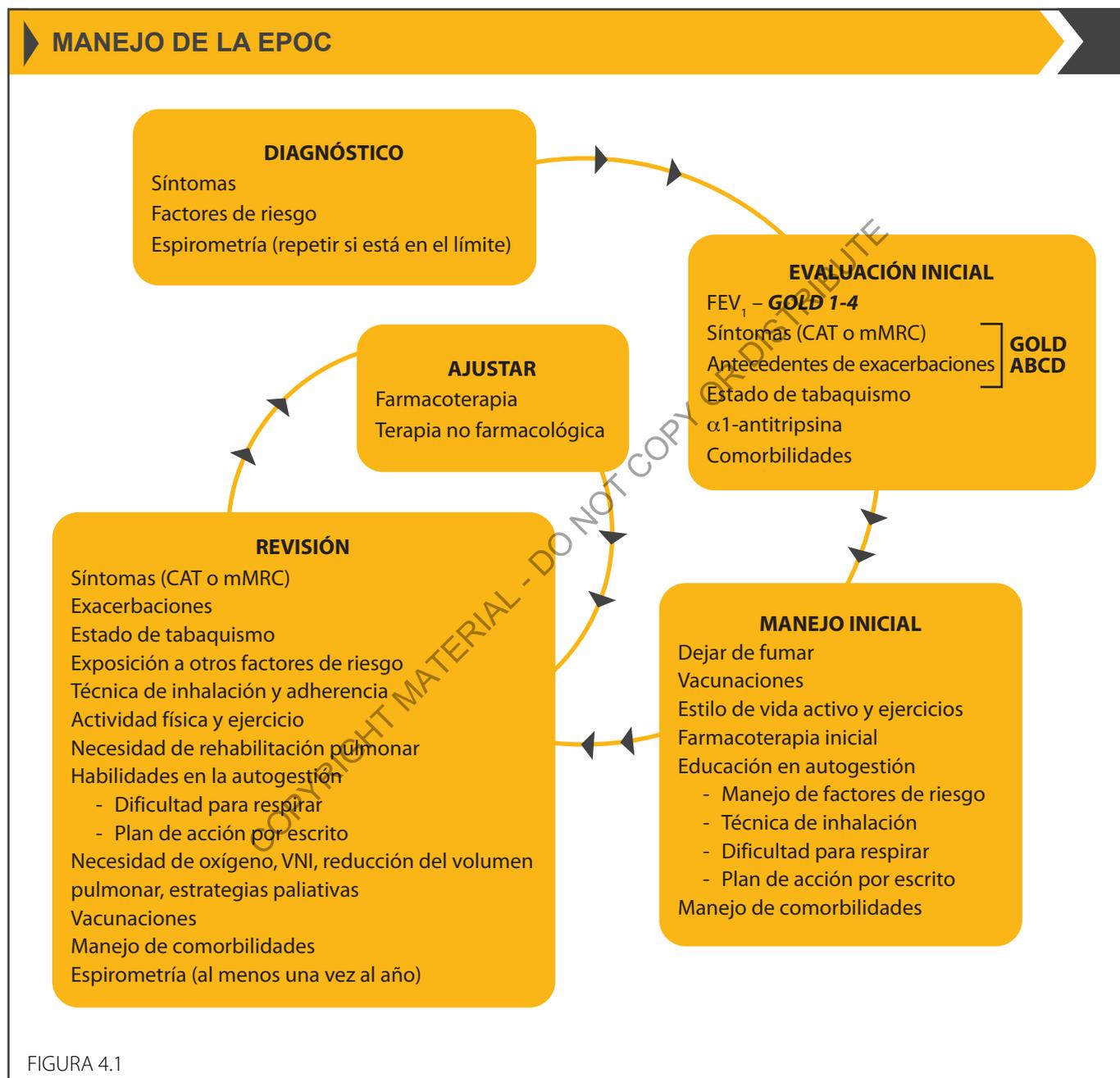


FIGURA 4.1

El objetivo del tratamiento es reducir tanto los síntomas actuales como los riesgos futuros de exacerbaciones (**Tabla 4.1**).

OBJETIVOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE	
<ul style="list-style-type: none">• Aliviar síntomas• Mejorar la tolerancia al ejercicio• Mejorar el estado de salud	➤ REDUCIR SÍNTOMAS
y	
<ul style="list-style-type: none">• Prevenir la progresión de la enfermedad• Prevenir y tratar las exacerbaciones• Reducir la mortalidad	➤ REDUCIR RIESGO

TABLA 4.1

IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A LOS FACTORES DE RIESGO

Es importante la identificación y reducción de la exposición a los factores de riesgo. El tabaquismo es el más común de los factores de riesgo de EPOC y es fácilmente identificable. En todo fumador se debe continuamente aconsejar la abstinencia. También se debe abordar la reducción de exposición a los polvos, humos y gases ocupacionales, así como a los contaminantes del aire internos y externos.

Humo de tabaco

Dejar de fumar es una intervención clave para todos los pacientes con EPOC que continúan fumando. Los proveedores de atención médica son fundamentales para transmitir mensajes e intervenciones para dejar de fumar. Esto debe repetirse en cada oportunidad posible.

Los fumadores deben recibir asesoramiento cuando intenten dejar de fumar. Cuando sea posible, se debe derivar al paciente a un programa integral de cese del tabaquismo que incorpore técnicas de cambio de comportamiento que mejoren la motivación y la confianza del paciente, la educación del paciente y las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Las recomendaciones para tratar el tabaquismo y su dependencia se resumen en la **Tabla 4.2**.⁽¹⁾

Contaminación atmosférica en espacios internos y externos

Reducir la exposición a la contaminación del aire interno y externo requiere una combinación de políticas públicas, recursos locales y nacionales, cambios culturales y medidas de protección iniciadas por el paciente mismo. La reducción de la exposición al humo por biomasa es un objetivo fundamental para reducir la prevalencia de la EPOC en todo el mundo. La ventilación eficiente, cocinas no contaminantes e intervenciones similares son factibles y deben recomendarse.^(2,3) Las medidas para reducir la exposición a los factores de riesgo se resumen en la **Tabla 4.3**.

Exposiciones laborales

No hay estudios que demuestren que las intervenciones que reducen las exposiciones laborales también reducen la carga de la EPOC, pero parece lógico aconsejar a los pacientes que eviten si es posible las exposiciones continuas a irritantes potenciales.

TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO Y LA DEPENDENCIA: UNA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA - OBSERVACIONES Y RECOMENDACIONES PRINCIPALES

- La dependencia del tabaco es un trastorno crónico que justifica un tratamiento repetido hasta que se alcance 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 asistencia sanitaria deben aplicar de manera uniforme un tratamiento personalizado a 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 fuerte relación dosis-respuesta entre la intensidad del consejo sobre la dependencia del tabaco y su efectividad.
- Hay tres tipos de consejos que han resultado especialmente eficaces: consejos prácticos, apoyo social de la familia y amigos como parte del tratamiento, y apoyo social organizado.
- La farmacoterapia de primera línea para la dependencia del tabaco (vareniclina, bupropión de liberación sostenida, chicle de nicotina, inhalador de nicotina, pulverizador 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 de tabaco.
- Los tratamientos para la dependencia del tabaco son intervenciones con una relación costo-efectividad favorable.

TABLA 4.2

IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A LOS FACTORES DE RIESGO

- Las intervenciones para dejar de fumar deben seguirse de forma activa en todos los 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 (**Nivel de evidencia D**).

TABLA 4.3

TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las terapias farmacológicas de la EPOC reducen los síntomas, mejoran la función pulmonar, y el riesgo y gravedad de las exacerbaciones. También mejoran la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio de los pacientes con EPOC.

Las clases de medicamentos comúnmente utilizados para tratar la EPOC se resumen en la **Tabla 3.3** y en el **Capítulo 3** se ofrece una descripción detallada de los efectos de estos medicamentos. La elección dentro de cada clase depende de la disponibilidad de medicamentos y de las respuestas y preferencias del paciente.

La mayoría de los medicamentos se inhalan, por lo que la técnica de inhalación adecuada es muy importante. Los puntos clave para la correcta inhalación de fármacos se muestran en la **Tabla 4.5**. Los puntos clave para el uso de agentes antiinflamatorios se resumen en la **Tabla 4.6**. Los puntos clave para el uso de tratamientos farmacológicos se resumen en la **Tabla 4.7**.

PUNTOS CLAVE RESPECTO A LA INHALACIÓN DE FÁRMACOS

- La elección del dispositivo inhalador debe individualizarse y dependerá del acceso, el costo, el prescriptor y, lo más importante, la capacidad para el uso 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 el objetivo 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 4.4

PUNTOS CLAVE RESPECTO AL USO DE BRONCODILADORES

- Se prefieren los fármacos de acción prolongada (LABA y LAMA) a los fármacos de acción corta, excepto en los pacientes que presentan tan solo disnea ocasional (**Nivel de evidencia A**) y en caso de alivio inmediato de síntomas en pacientes ya tratados con broncodilatadores de acción prolongada.
- El tratamiento puede iniciarse con un solo broncodilatador de acción prolongada o con el empleo de una doble terapia broncodilatadora, ambos de acción prolongada. En los pacientes con disnea persistente cuando son tratados con un solo broncodilatador debe aumentarse el tratamiento a dos fármacos complementarios (**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 de acción prolongada (**Nivel de evidencia B**).

TABLA 4.5

PUNTOS CLAVE RESPECTO AL USO DE ANTIINFLAMATORIOS

- No se recomienda una monoterapia con corticosteroides inhalados (ICS) **(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 estar utilizando broncodilatadores de acción prolongada **(Nivel de evidencia A)**.
- No se recomienda un tratamiento prolongado con corticosteroides orales **(Nivel de evidencia A)**.
- En los pacientes con limitación grave o muy grave del flujo aéreo, bronquitis crónica y exacerbaciones, puede considerarse la adición de un inhibidor de PDE4 al tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada con o sin ICS **(Nivel de evidencia B)**.
- De forma preferencial, pero no solo en exfumadores que presentan exacerbaciones a pesar de recibir un tratamiento apropiado, puede considerarse el uso de macrólidos, en particular azitromicina **(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 4.6

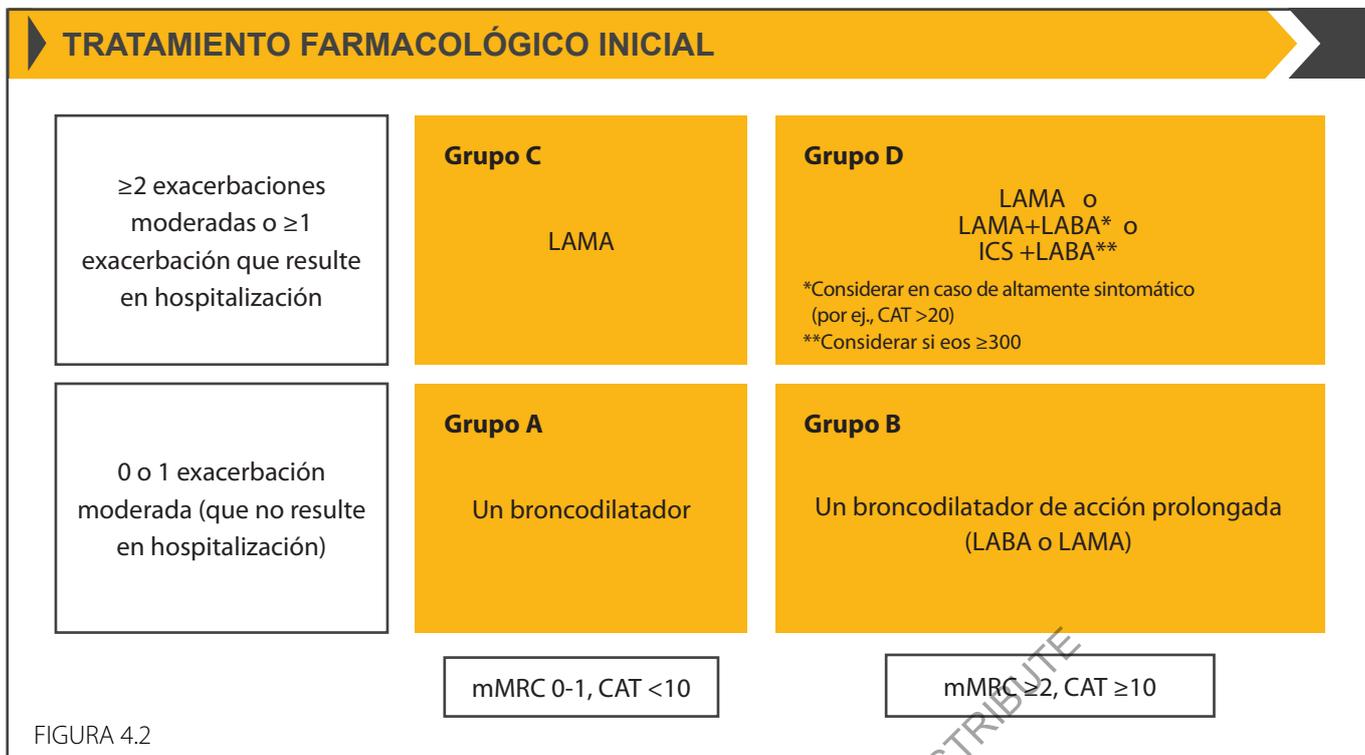
PUNTOS CLAVE RESPECTO AL USO DE OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

- Los pacientes con déficit hereditario grave de alfa-1 antitripsina y enfisema establecido pueden ser candidatos a tratamiento sustitutivo de alfa-1 antitripsina **(Nivel de evidencia B)**.
- No se recomienda el uso de antitusígenos **(Nivel de evidencia C)**.
- Los fármacos autorizados para la hipertensión pulmonar primaria no son recomendados en los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a una EPOC **(Nivel de evidencia B)**.
- Puede considerarse el empleo de dosis bajas de 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)**.

TABLA 4.7

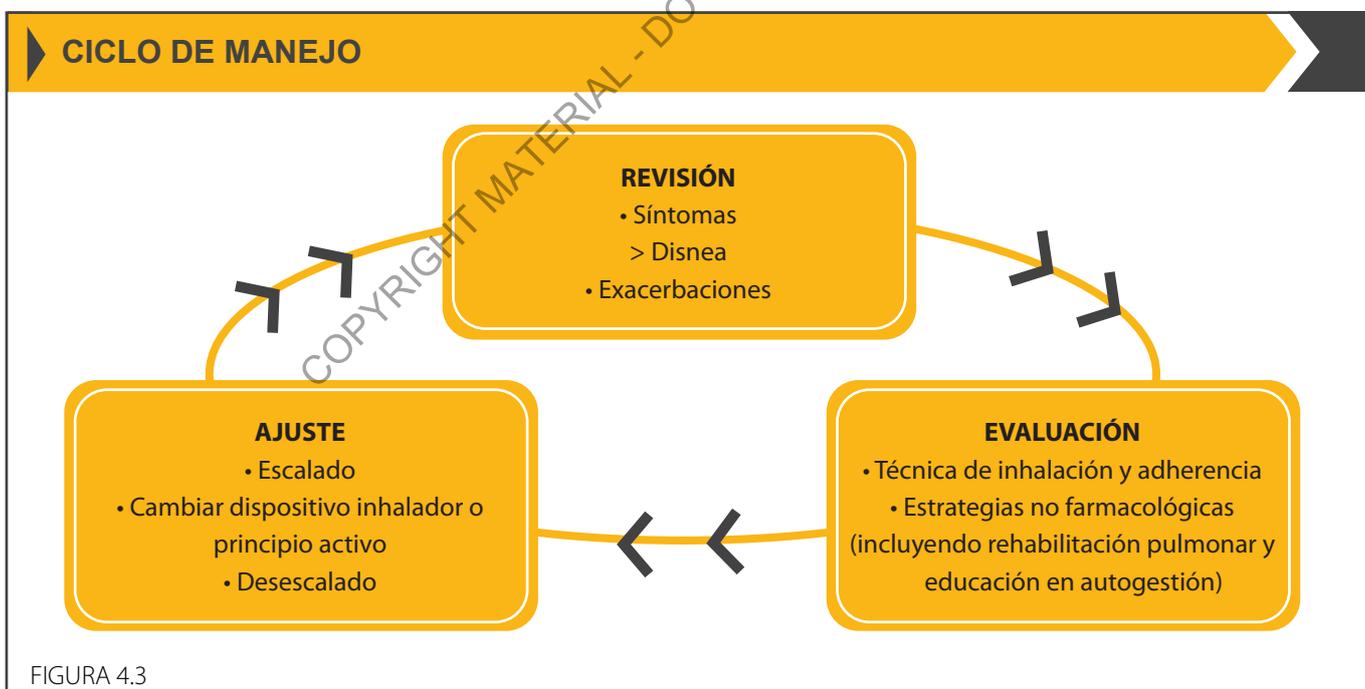
Algoritmos para la gestión de evaluación, inicio y seguimiento del tratamiento farmacológico

La **Figura 4.2** ofrece un esquema para el **INICIO** farmacoterapéutico de la EPOC según la evaluación individualizada de síntomas y riesgo de exacerbación (esquema de evaluación ABCD). No existe evidencia fuerte, tales como ensayos controlados aleatorizados, que apoyen las estrategias de tratamiento farmacológico inicial en pacientes con EPOC recién diagnosticados. Sin embargo, un estudio observacional de vida real ha demostrado que el tratamiento inicial de la EPOC con un LABA/ICS es más efectivo que el tratamiento con un LAMA en pacientes con historia de exacerbaciones previas y niveles elevados de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μl .⁽⁴⁾ La **Figura 4.2** es un intento de proporcionar orientación clínica utilizando la mejor evidencia disponible y la experiencia de expertos.



Definición de abreviaturas: eos: recuento de eosinófilos en sangre en células por microlitro; mMRC, Cuestionario Modificado del *British Medical Research Council*; CAT™, *COPD Assessment Test*™.

Después del inicio de la terapia, los pacientes deben ser reevaluados para valorar el resultado del tratamiento y la identificación de cualquier barrera para que este fuese exitoso. Tras la revisión de la respuesta del paciente al inicio del tratamiento, pueden ser necesarios ajustes en el tratamiento farmacológico.



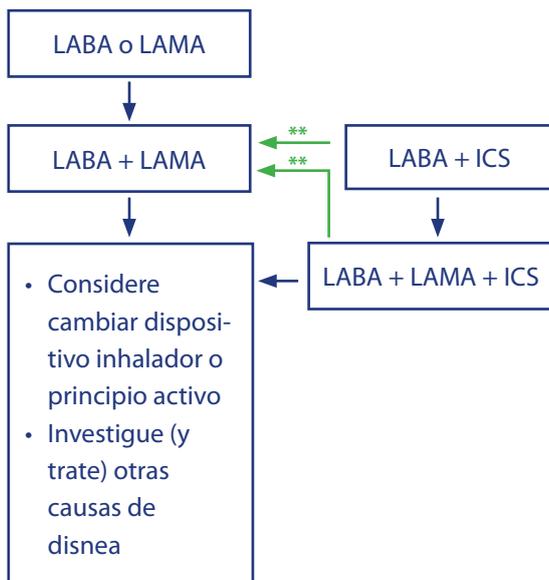
Se proporciona un algoritmo separado para el tratamiento de **SEGUIMIENTO**, en el que el mismo se basa en los síntomas y las exacerbaciones. Estas recomendaciones no dependen del grupo GOLD ABCD del paciente en el momento del diagnóstico (**Figura 4.4**). Estas recomendaciones de seguimiento están diseñadas para facilitar el manejo de los pacientes que reciben tratamiento(s) de mantenimiento, ya sea inmediatamente después del tratamiento inicial o después de años de seguimiento. Estas recomendaciones incorporan evidencia reciente de ensayos clínicos y el uso de recuentos de eosinófilos en sangre periférica como biomarcador para guiar el uso de la terapia con ICS para la prevención de exacerbaciones (ver información más detallada sobre el recuento de eosinófilos en sangre como predictor de los efectos de los ICS en el **Capítulo 3**).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE SEGUIMIENTO

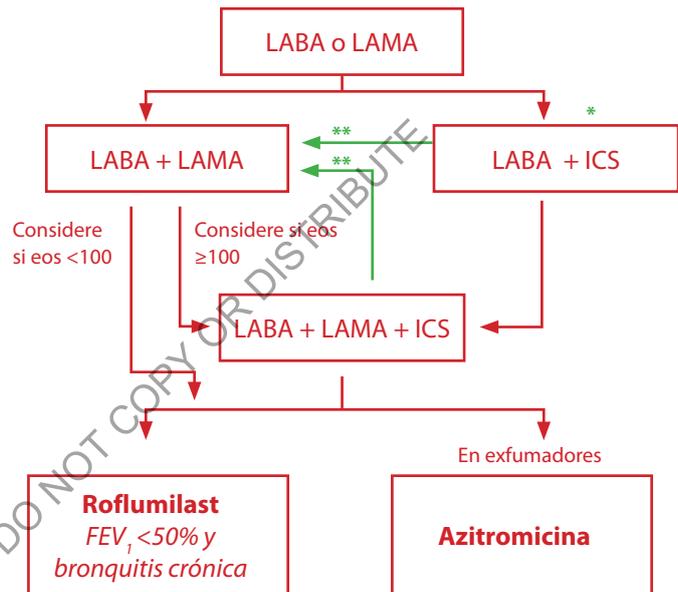
1. SI LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL ES APROPIADA, MANTENERLO.

2. SI NO:
- ✓ Considere el "rasgo tratable" objetivo predominante (disnea o exacerbaciones)
 - Emplee la vía de las exacerbaciones si se necesitan tratar tanto las exacerbaciones como la disnea
 - ✓ Sitúe al paciente en la casilla correspondiente al tratamiento actual y siga las indicaciones
 - ✓ Evalúe la respuesta, ajuste y revise
 - ✓ Estas recomendaciones no dependen de la evaluación ABCD empleada al momento del diagnóstico

• DISNEA •



• EXACERBACIONES •



eos = recuento de eosinófilos en sangre (células/ μ l)

*Considere si eos ≥ 300 o eos ≥ 100 y ≥ 2 exacerbaciones moderadas/una hospitalización

**Considere el desescalado de los ICS o el cambio en caso de neumonía, indicación original no apropiada o falta de respuesta a los ICS

FIGURA 4.4

La **Figura 4.4** sugiere estrategias de escalada y desescalada basadas en la eficacia observada y en los datos de seguridad. La respuesta a la intensificación del tratamiento siempre debe revisarse, y se debe considerar la disminución si hay una falta de beneficio clínico y/o se producen efectos secundarios. También se puede considerar la desescalada en pacientes con EPOC que reciben tratamiento y que muestran resolución de algunos síntomas que posteriormente pueden requerir menos tratamiento. En los pacientes en los que se considere la modificación del tratamiento, en particular la desescalada, este se debe realizar bajo una estrecha supervisión médica. Estamos conscientes de que la intensificación del tratamiento no se ha probado de forma sistemática y que los ensayos de desescalada también son limitados y solo incluyen ICS. De allí, que el clínico debe usar su experiencia y conocimiento para cubrir mejor las necesidades del paciente.

Manejo farmacológico inicial

Se deben prescribir broncodilatadores de rescate de acción corta a todos los pacientes para el alivio inmediato de los síntomas.

Grupo A

► A todos los pacientes del Grupo A se les debe ofrecer un tratamiento broncodilatador en función de su efecto sobre la disnea. Puede ser un broncodilatador de acción corta o prolongada.

- ▶ Esto debe continuarse si se documenta el beneficio.

Grupo B

- ▶ La terapia inicial debe consistir en un broncodilatador de acción prolongada. Los broncodilatadores inhalados de acción prolongada son superiores a los broncodilatadores de acción corta que se toman según la necesidad, es decir, *pro re nata* (prn).^(5,6)
- ▶ No hay evidencia para recomendar una clase de broncodilatadores de acción prolongada sobre otra para el alivio inicial de los síntomas en este grupo de pacientes. La elección depende de la disponibilidad y la percepción del paciente del alivio de los síntomas.
- ▶ Para los pacientes con disnea grave, se puede considerar la terapia inicial con dos broncodilatadores de acción prolongada.⁽⁷⁾
- ▶ Es probable que los pacientes del Grupo B tengan comorbilidades que pueden aumentar su sintomatología e influir en su pronóstico, y estas posibilidades deben investigarse.^(8,9)

Grupo C

- ▶ La terapia inicial debe consistir en un único broncodilatador de acción prolongada. En dos comparaciones directas,^(10,11) el LAMA probado fue superior al LABA en lo que respecta a la prevención de exacerbaciones (para obtener más detalles, ver **Capítulo 3**), por lo que recomendamos comenzar la terapia con un LAMA en este grupo.

Grupo D

- ▶ En general, la terapia se puede iniciar con un LAMA, ya que tiene efectos tanto sobre la disnea como sobre las exacerbaciones (ver **Capítulo 3**).
- ▶ Para los pacientes con síntomas más graves (orden de magnitud de CAT™ ≥20), especialmente impulsados por una mayor disnea y/o limitación del ejercicio, se puede elegir LABA/LABA como tratamiento inicial basado en estudios que han mostrado resultados superiores en comparación con los principios activos individuales (ver **Capítulo 3**). No se ha demostrado de manera consistente una ventaja de LABA/LAMA sobre LAMA para la prevención de exacerbaciones, por lo que la decisión de usar LABA/LAMA como tratamiento inicial debe basarse en el nivel de los síntomas.
- ▶ En algunos pacientes, la terapia inicial con LABA/ICS puede ser la primera opción; este tratamiento tiene la mayor probabilidad de reducir las exacerbaciones en pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre ≥300 células/μl. LABA/ICS también puede ser la primera opción en pacientes con EPOC con antecedentes de asma.
- ▶ Los ICS pueden causar efectos secundarios como neumonía,^(189,269) por lo que deben usarse como terapia inicial solo después de que se hayan considerado los posibles beneficios clínicos frente a los riesgos potenciales.

Manejo farmacológico de seguimiento

El algoritmo de tratamiento farmacológico de control (**Figura 4.4**) se puede aplicar a pacientes que ya utilizan tratamiento(s) de mantenimiento, independientemente del grupo GOLD asignado al inicio del tratamiento. Se debe evaluar la necesidad de tratar principalmente la disnea/limitación al ejercicio o prevenir las exacerbaciones. Si se considera necesario un cambio de tratamiento, seleccione el algoritmo correspondiente para disnea (**Figura 4.4** columna izquierda) o exacerbaciones (**Figura 4.4** columna derecha). El algoritmo de exacerbación también puede usarse en pacientes que requieren un cambio en el tratamiento tanto para la disnea como para las exacerbaciones.

El tratamiento farmacológico de seguimiento debe guiarse por los principios de la primera **revisión, evaluación** y luego **ajuste** si es necesario:

- ▶ Revisión
 - Revise los síntomas (disnea) y el riesgo de exacerbación.

- ▶ Evaluación
 - Evalúe la técnica y la adherencia al inhalador, y el papel de las estrategias no farmacológicas (que se tratan más adelante en este capítulo).
- ▶ Ajuste
 - Ajuste el tratamiento farmacológico, incluida la escalada o la desescalada. Se puede considerar apropiado cambiar el dispositivo inhalador o los principios activos de la misma clase (por ejemplo, utilizando un broncodilatador de acción prolongada diferente). Cualquier cambio en el tratamiento requiere una **revisión** posterior de la respuesta clínica, incluidos los efectos secundarios.

Disnea

- ▶ Para los pacientes con disnea persistente o limitación al ejercicio, a pesar de estar utilizando un solo broncodilatador de acción prolongada,⁽¹³⁾ se recomienda el uso de dos broncodilatadores complementarios.
 - Si la adición de un segundo broncodilatador de acción prolongada no mejora los síntomas, sugerimos que el tratamiento se reduzca nuevamente a la monoterapia. También se puede considerar cambiar el dispositivo inhalador o los principios activos.
- ▶ Para los pacientes con disnea persistente o limitación del ejercicio en tratamiento con LABA/ICS, se puede agregar LAMA para escalar a triple terapia.
 - Alternativamente, se debe considerar el cambio de LABA/ICS a LABA/LAMA si la indicación original para ICS fue inapropiada (p. ej., se utilizó un ICS para tratar los síntomas en ausencia de antecedentes de exacerbaciones), o si hubo una falta de respuesta al tratamiento con ICS, o si los efectos secundarios del ICS justifican la interrupción.
- ▶ En todos los estadios, la disnea debida a otras causas (no EPOC) debe investigarse y tratarse adecuadamente. Deben considerarse la técnica de inhalación y la adherencia como causas de una respuesta inadecuada al tratamiento.

Exacerbaciones

- ▶ Para los pacientes con exacerbaciones persistentes en monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada, se recomienda escalar a LABA/LAMA o LABA/ICS. Es preferible utilizar LABA/ICS en pacientes con antecedentes o hallazgos sugestivos de asma. Los recuentos de eosinófilos en sangre pueden identificar a pacientes con una mayor probabilidad de respuesta a los ICS. Para los pacientes con una exacerbación por año, un nivel en sangre periférica ≥ 300 eosinófilos/ μl identifica a los pacientes con más probabilidades de responder al tratamiento con LABA/ICS.^(14,15) Para pacientes con ≥ 2 exacerbaciones moderadas al año o al menos una exacerbación grave que requirió hospitalización en el año previo, el tratamiento con LABA/ICS se puede considerar en casos de recuentos de eosinófilos en sangre ≥ 100 células/ μl , ya que los efectos de ICS son más pronunciados en pacientes con mayor frecuencia y/o gravedad de exacerbaciones.⁽¹⁶⁾
- ▶ En pacientes que desarrollan exacerbaciones a pesar de recibir **LABA/LAMA**, sugerimos dos vías alternativas. Se pueden usar recuentos de eosinófilos en sangre < 100 células/ μl para predecir una baja probabilidad de una respuesta beneficiosa de los ICS:
 - Escalada a LABA/LAMA/ICS. Se puede observar una respuesta beneficiosa después de la adición de ICS con recuentos de eosinófilos en sangre ≥ 100 células/ μl . La magnitud de respuesta es más probable con recuentos de eosinófilos más altos.
 - Añadir roflumilast o azitromicina (ver abajo) si eosinófilos en sangre < 100 células/ μl .
- ▶ En pacientes que sufren exacerbaciones a pesar de terapia **LABA/ICS**, recomendamos escalar a triple terapia agregando un LAMA.^(16,17) Alternativamente, el tratamiento se puede cambiar a LABA/LAMA si ha habido una falta de respuesta al tratamiento con ICS, o si los efectos secundarios con ICS justifican la interrupción.
- ▶ En pacientes tratados con **LABA/LAMA/ICS** que todavía tienen exacerbaciones, se pueden considerar las siguientes opciones:
 - **Añadir roflumilast.** Considerarlo en pacientes con un $\text{FEV}_1 < 50\%$ del valor esperado y bronquitis crónica,⁽¹⁸⁾ particularmente si han experimentado al menos una hospitalización por una exacerbación en el año anterior.^(19,20)

- **Añadir un macrólido.** Existe buena evidencia para el uso de azitromicina, especialmente en los no fumadores.^(21,22) El posible desarrollo de organismos resistentes debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones.
- **Detener ICS.** Esto se puede considerar si hay efectos adversos (como neumonía) o una falta de eficacia informada. Sin embargo, un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l identifica a los pacientes con la mayor probabilidad de experimentar más exacerbaciones después de la retirada de ICS. Estos pacientes deben ser seguidos de cerca para detectar una recaída de las exacerbaciones.^(23,24)

TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE: TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico es complementario al tratamiento farmacológico y debe formar parte del manejo integral de la EPOC.

Después de recibir un diagnóstico de EPOC, el paciente debe recibir información sobre su afección. Los médicos deben enfatizar la importancia de un ambiente limpio, prescribir vacunas, supervisar el cumplimiento de la medicación prescrita, garantizar una técnica de inhalación adecuada, promover la actividad física y considerar derivar a los pacientes (GOLD B - GOLD D) a rehabilitación pulmonar.

Algunas medidas no farmacológicas relevantes basadas en el grupo GOLD **AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO** se resumen en la **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 tto. farmacológico)	Actividad física	Vacunación antigripal Vacunación antineumocócica Vacunación tos ferina Vacunación COVID-19
B, C y D	Dejar de fumar (puede incluir un tto. farmacológico) Rehabilitación pulmonar	Actividad física	Vacunación antigripal Vacunación antineumocócica Vacunación tos ferina Vacunación COVID-19
*Puede incluir tratamiento farmacológico			

TABLA 4.8

Las recomendaciones para los tratamientos no farmacológicos de **SEGUIMIENTO** se basan en los rasgos tratables del paciente, por ejemplo, síntomas y exacerbaciones (**Tabla 4.9**).

Educación y autogestión

La educación y el entrenamiento en autogestión por parte de los profesionales de la salud deben ser un componente importante del “Modelo de Atención Crónica” dentro del contexto de prestación de atención médica.

El objetivo de las intervenciones de autogestión es motivar e involucrar a los pacientes para que optimicen sus conductas de salud y desarrollen capacidades para manejar mejor su EPOC en el día a día habitual.⁽²⁵⁾ Los médicos y proveedores de atención médica deben ir más allá de estrategias basadas en educar/dar consejos (didácticos) para ayudar a los pacientes a

aprender y adoptar habilidades de autogestión sostenibles. El objetivo es que los pacientes se conviertan en socios activos en su atención continua. Es importante reconocer que la educación del paciente por sí sola no cambia el comportamiento y ni siquiera motiva a los pacientes, y no ha tenido ningún impacto en la mejora del rendimiento al ejercicio o la función pulmonar,^(26,27) pero puede desempeñar un papel en la mejora de las habilidades, la capacidad para hacer frente a la enfermedad y el estado de salud.⁽²⁸⁾

SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	
<p>1. SI LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL ES APROPIADA, MANTENERLO Y OFRECER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vacunación antigripal todos los años y otras vacunas recomendadas por las guías • Educación en autogestión • Evaluación de los factores de riesgo conductuales tales como dejar de fumar (si aplica) y exposiciones ambientales <p>Asegurar</p> <ul style="list-style-type: none"> • El mantenimiento de un programa de ejercicios y actividad física • Sueño adecuado y dieta saludable 	
<p>2. SI NO, CONSIDERE LA CARACTERÍSTICA OBJETIVO DE TRATAR PREDOMINANTE</p>	
<p>• DISNEA •</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Educación en autogestión (plan de acción por escrito) con autogestión integrada relacionada con: <ul style="list-style-type: none"> • Dificultad para respirar y técnicas de conservación de energía, y estrategias para el manejo del estrés ▶ Programa de rehabilitación pulmonar (RP) y/o programa de ejercicios de mantenimiento posterior a RP 	<p>• EXACERBACIONES •</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Educación en autogestión (plan de acción por escrito) que será personalizado con respecto a: <ul style="list-style-type: none"> • Evitar factores agravantes • Cómo monitorizar/manejar el empeoramiento de los síntomas • Información de contacto en caso de una exacerbación
<p>Todos los pacientes con EPOC avanzada deben ser considerados para cuidado terminal y paliativo a fin de optimizar el control de síntomas y permitir a los pacientes y sus familiares la toma de decisiones informadas acerca del manejo futuro</p>	
<p>TABLA 4.9</p>	

Los pacientes pueden tener sesiones educativas individuales y/o grupales. Durante las sesiones grupales, los pacientes participan en un aprendizaje activo y participativo. Durante las interacciones uno a uno, se debe utilizar un estilo de comunicación motivacional, ya que este abordaje permite a los pacientes asumir una mayor responsabilidad por su salud y bienestar, donde los médicos y otros profesionales de la salud solo sirven como guías en el proceso de cambio de comportamiento.

Los temas considerados apropiados para un programa educativo incluyen: abstinencia de fumar; información básica sobre la EPOC; abordaje general de la terapia y aspectos específicos del tratamiento médico (fármacos respiratorios y dispositivos de inhalación); estrategias para ayudar a minimizar la disnea; consejos sobre cuándo buscar ayuda; toma de decisiones durante las exacerbaciones; y directivas anticipadas y cuestiones relacionadas con la etapa terminal. La intensidad y el contenido de estos mensajes educativos variarán según la gravedad de la enfermedad del paciente, aunque las contribuciones específicas de la educación a las mejoras observadas después de la rehabilitación pulmonar siguen sin estar claras.⁽²⁹⁾ Queda implícita en esta descripción la provisión de “apoyo en autogestión/coaching”, que se refiere a las estrategias, técnicas y habilidades utilizadas por los proveedores de atención médica para brindar a los

pacientes el conocimiento, la confianza y las habilidades necesarias para autogestionar su enfermedad de manera efectiva.

Sin embargo, la evaluación del paciente individual y la valoración del riesgo con respecto a las exacerbaciones, las necesidades del paciente, las preferencias y los objetivos personales deben informar el diseño personalizado del plan educativo de autogestión.

Actividad física

La rehabilitación pulmonar, incluida la comunitaria y domiciliaria, es una estrategia con pruebas claras de beneficios. Sin embargo, el desafío es promover la actividad física y mantenerla. Existe evidencia de que la actividad física está disminuida en los pacientes con EPOC.⁽³⁰⁾ Esto conduce a una espiral descendente de inactividad que predispone a los pacientes a una calidad de vida reducida, mayores tasas de hospitalización y mortalidad.⁽³¹⁻³³⁾ Como tal, ha habido enorme interés en implementar intervenciones dirigidas al comportamiento con el objetivo de mejorar la actividad física⁽³⁴⁾ y estas deben ser estimuladas.⁽³¹⁾ Las intervenciones basadas en el uso de tecnología tienen el potencial de proporcionar medios convenientes y accesibles para mejorar la autoeficacia del ejercicio y para educar y motivar a las personas en sus esfuerzos por realizar cambios saludables en su estilo de vida. El uso de una intervención mediada por internet puede beneficiar a los pacientes con EPOC con baja autoeficacia inicial para así aumentar la actividad física.⁽³⁵⁾ Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha brindan poca orientación, son inconsistentes en las técnicas y carecen de los detalles necesarios (por ejemplo, tipo, cantidad, momento y método de administración; herramientas utilizadas; métodos de aseguramiento de la calidad) para replicar el estudio o adaptar las intervenciones para la atención clínica. Un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la efectividad a largo plazo de una intervención de entrenamiento de actividad física basada en la comunidad en pacientes con antecedentes de exacerbación de EPOC no mostró beneficios en el uso de cuidados agudos o la supervivencia.⁽³⁶⁾ Otro estudio de intervención de actividad física basado en podómetro (podómetro solo o podómetro más un sitio web con comentarios) mostró una asociación entre la intervención y la reducción del riesgo de exacerbaciones agudas durante 12 a 15 meses de seguimiento.⁽³⁷⁾

Programas de rehabilitación pulmonar

Se debe estimular a los pacientes con síntomas y riesgo de exacerbaciones (Grupos B, C y D) a participar en un programa de rehabilitación formal que incluya objetivos claros para el paciente y que esté diseñado y administrado de manera estructurada, teniendo en cuenta las características de la EPOC y comorbilidades del mismo paciente.^(28,38,39) No importa si son mayores, mujeres, más desfavorecidos o que tengan comorbilidades como diabetes, asma o dolores y que parecieran menos probable que sean beneficiados por la rehabilitación pulmonar.⁽⁴⁰⁾

Hay momentos clave en los que puede ser apropiado considerar la derivación: (a) en el momento del diagnóstico; (b) al alta después de la hospitalización por una exacerbación; y (c) cuando se descubre que los síntomas se están deteriorando progresivamente. Es decir, se pueden considerar diferentes puntos de la trayectoria de la enfermedad.

Debido a que los beneficios disminuyen con el tiempo si no se continúa con la actividad y otras conductas de adaptación positiva, se debe ofrecer a los pacientes un programa de mantenimiento, o al menos recibir apoyo suficiente para aumentar y mantener la actividad física en la vida diaria. Si se observa deterioro en el estado de salud física o funcional a un año o más después de la mejoría con un programa de rehabilitación pulmonar inicial, puede ser factible derivar al paciente para un programa de rehabilitación adicional.

Los componentes de la rehabilitación pulmonar pueden variar, pero la evidencia soporta los siguientes elementos: entrenamiento con ejercicios estructurado y supervisado, dejar de fumar; asesoramiento nutricional; y educación para la autogestión. En el **Capítulo 3** se presentan más detalles y recomendaciones sobre los componentes de la rehabilitación pulmonar, la organización del programa (duración y estructura) y la evaluación.⁽²⁸⁾

“Rehabilitación 2030: un llamado a la acción”, de la Organización Mundial de la Salud (OMS),⁽⁴¹⁾ defiende la rehabilitación accesible y asequible como un componente esencial de los servicios de salud, afirmando que esto es crucial para lograr el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3: ‘buena salud y bienestar’. Aunque existe un claro potencial para que la rehabilitación pulmonar mejore la salud, el bienestar y la productividad económica, es necesaria la investigación para desarrollar la rehabilitación pulmonar culturalmente apropiada en países de ingresos bajos y medianos ya que es probable que los

programas sean diferentes entre culturas y países.⁽⁴²⁾ La pandemia de COVID-19 ha condicionado la necesidad de modificar el funcionamiento de los programas de rehabilitación pulmonar para permitir el distanciamiento físico. Los programas de rehabilitación pulmonar domiciliarios con supervisión remota pueden facilitar su implementación, sobretodo después del alta hospitalaria y ser rentables por disminuir los costos.⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

Ejercicio de entrenamiento

Un metanálisis de ECA encontró que el entrenamiento con ejercicios solos, o unidos al asesoramiento sobre actividad física, mejoró significativamente los niveles de actividad física en pacientes con EPOC.⁽⁴⁶⁾ Una combinación entre entrenamiento con carga constante o a intervalos con entrenamiento de fuerza proporciona mejores resultados que el uso de uno solo de los métodos.⁽⁴⁷⁾

Siempre que sea posible, se prefiere el entrenamiento con ejercicios de resistencia al 60-80% del trabajo o la frecuencia cardíaca máxima limitada por síntomas,⁽⁴⁸⁾ o con una puntuación de disnea o fatiga con la escala de Borg de 4 a 6 (moderada a grave).⁽⁴⁹⁾ El entrenamiento de resistencia se puede lograr mediante programas de ejercicio continuo o por intervalos. Este último implica que el paciente realice el mismo trabajo total pero dividido en períodos más breves de ejercicio de alta intensidad, una estrategia útil cuando el rendimiento está limitado por otras comorbilidades.^(50,51)

En algunas culturas, se ha demostrado que otras alternativas, como la práctica del Tai Chi, que enfatiza el uso de la 'mente' o la concentración para el control de la respiración y el movimiento circular del cuerpo, mejoran la capacidad de ejercicio en comparación con tratamiento convencional en pacientes con EPOC.⁽⁵²⁾ Sin embargo, a partir de este metanálisis, los efectos del Tai Chi en la reducción del nivel de disnea y la mejora de la calidad de vida siguen sin ser concluyentes. Se justifican estudios futuros que aborden los protocolos más beneficiosos para la práctica del Tai Chi.

El entrenamiento con ejercicios se puede mejorar optimizando los broncodilatadores,⁽⁵³⁾ ya que tanto los LAMA como los LABA han mostrado una reducción de la hiperinflación dinámica y en reposo. Estos cambios contribuyen a mejorar los efectos del entrenamiento.^(54,55) Agregar entrenamiento de fuerza al entrenamiento aeróbico es efectivo para mejorar la fuerza, pero no mejora el estado de salud ni la tolerancia al ejercicio.⁽⁵⁶⁾ El entrenamiento de las extremidades superiores mejora la fuerza y la resistencia del brazo, así como la capacidad funcional para las actividades de las extremidades superiores.⁽⁵⁷⁾ La capacidad de ejercicio también puede mejorarse mediante el entrenamiento con vibraciones de todo el cuerpo.⁽⁵⁸⁾

El entrenamiento de los músculos inspiratorios aumenta la fuerza de los músculos inspiratorios,⁽⁵⁹⁾ pero esto no se traduce consistentemente en un mejor rendimiento, mejoría de la disnea o una mejor calidad de vida aún cuando se agregue a un programa integral de rehabilitación pulmonar.^(60,61,62)

Evaluación y seguimiento. Cada participante debe ser evaluado al inicio y al final del programa de rehabilitación pulmonar para especificar los comportamientos desadaptativos individuales (incluyendo la motivación), los impedimentos físicos y mentales para el entrenamiento, los objetivos, las barreras y las capacidades, y para cuantificar los logros y poder identificar las áreas de mejora.

Las evaluaciones deben incluir:

- ▶ Historia médica detallada y examen físico.
- ▶ Medida de la espirometría posbroncodilatador.
- ▶ Evaluación de la capacidad de ejercicio.
- ▶ Medida del estado de salud e impacto de la disnea.
- ▶ Evaluación de la fuerza de los músculos inspiratorios y espiratorios y de la fuerza de las extremidades inferiores en pacientes que sufren de atrofia muscular.
- ▶ Discusión sobre los objetivos y expectativas individuales de los pacientes.

Las dos primeras evaluaciones son importantes para establecer la idoneidad de entrada y el estado de referencia, pero no se utilizan en la evaluación de resultados.

La tolerancia al ejercicio puede evaluarse mediante cicloergometría o ejercicio en cinta rodante con la medida de una serie de variables fisiológicas, incluyendo el consumo máximo de oxígeno, la frecuencia cardíaca máxima y el trabajo máximo realizado. Las pruebas estandarizadas de marcha cronometrada y a su propio ritmo (p. ej., una distancia de marcha de 6 minutos) son útiles en la práctica clínica, ya que requieren instalaciones mínimas y son relevantes para el funcionamiento rutinario. Las pruebas de marcha brindan información más completa que una prueba a propio ritmo y son más simples de realizar que una prueba en cinta rodante.⁽⁶³⁾ Las pruebas de caminata requieren al menos una sesión de práctica antes de que los datos puedan interpretarse.

Al finalizar el programa, es importante no limitar la evaluación solo a estas medidas de resultado, sino recopilar información sobre el objetivo final de cada paciente (resultados relevantes o valorados), como los logros deseados en el trabajo, el hogar y el ocio.

Existen cuestionarios detallados para evaluar el estado de salud, incluyendo algunos diseñados específicamente para pacientes con enfermedades respiratorias. El estado de salud también puede evaluarse mediante instrumentos genéricos, aunque estos son menos sensibles al cambio que los cuestionarios específicos de enfermedades como el CAT[™], CRQ o SGRQ. La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (de sus siglas en inglés, HADS)⁽⁶⁴⁾ y el Cuestionario para Pacientes de Evaluación de Trastornos Mentales en Atención Primaria (de sus siglas en inglés, PRIME-MD)⁽⁶⁵⁾ han sido utilizados para evaluar el estado y la respuesta a intervenciones en pacientes con ansiedad y depresión.

Cuidados paliativos y terminales

El objetivo de los cuidados paliativos es aliviar el sufrimiento de los pacientes y sus familias mediante la evaluación y el tratamiento integrales de los síntomas físicos, psicosociales y espirituales que experimentan los pacientes.

En la EPOC muy grave, se deben considerar las conversaciones tempranas con los pacientes y sus familias sobre las intervenciones de cuidados paliativos y terminales. Estas discusiones deben incluir sus puntos de vista sobre reanimación, directivas anticipadas y lugar de preferencia para la muerte.

Los médicos deben desarrollar e implementar métodos para ayudar a los pacientes y sus familias a tomar decisiones informadas que sean consistentes con los valores de los pacientes. Los enfoques simples y estructurados para facilitar estas conversaciones pueden ayudar a mejorar la calidad de la comunicación desde la perspectiva de los pacientes.⁽⁶⁶⁾

Soporte nutricional

En pacientes con EPOC, la pérdida de peso y la desnutrición se asocian a la gravedad de la enfermedad e indica un mal pronóstico. La desnutrición en la EPOC se relaciona con deterioro de la función pulmonar, aumento de las hospitalizaciones, mala tolerancia al ejercicio, empeoramiento de la calidad de vida y aumento de la mortalidad.⁽⁶⁷⁻⁷²⁾ En un serie se ha encontrado desnutrición en el 30-60% de los pacientes hospitalizados con EPOC,⁽⁷³⁾ y hasta el 50% de los pacientes con EPOC pesan menos del 90% del peso corporal ideal.⁽⁷⁴⁾ La pérdida de peso ocurre cuando el gasto de energía excede el suministro de energía; en pacientes con EPOC, la disminución del apetito y la ingesta oral a menudo coinciden con niveles sistémicos elevados de citocinas proinflamatorias y la hormona supresora del apetito, leptina.^(75,76) La gravedad de la obstrucción del flujo aéreo se correlaciona con la presencia de desnutrición⁽⁷⁷⁾ ya que la ineficiencia del aparato respiratorio aumenta las necesidades energéticas diarias.⁽⁷⁸⁾ El desequilibrio de la disminución de la ingesta oral y el aumento del gasto energético pueden provocar un balance de nitrógeno negativo y una disminución de la masa y función del músculo esquelético.⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾

La repleción nutricional en pacientes con EPOC debe ir acompañada de optimización de la función pulmonar, ejercicio regular y mejora de la oxigenación tisular. Se ha informado que el asesoramiento dietético y los suplementos orales mejoran el peso corporal, la calidad de vida, la fuerza de los músculos respiratorios y la distancia de marcha de 6 minutos.^(73,82) Sin embargo, no se ha demostrado de manera consistente que el soporte nutricional mejore la función pulmonar.⁽⁸²⁻⁸⁵⁾ El tratamiento multimodal que incorpora rehabilitación con soporte nutricional y suplementos de proteínas puede mejorar la masa libre de grasa, el IMC y el rendimiento en el ejercicio.⁽⁸⁶⁾ Entre los pacientes hospitalizados y desnutridos con EPOC, un suplemento enriquecido con proteínas redujo la mortalidad y mejoró la fuerza de la mano, el peso corporal y los

biomarcadores nutricionales 90 días después del alta hospitalaria.⁽⁸⁷⁾

Vacunación

Se recomienda la vacunación contra la influenza para todos los pacientes con EPOC.⁽⁸⁸⁾

Se recomiendan las vacunas antineumocócicas, PCV13 y PPSV23, para todos los pacientes >65 años. También se recomienda la PPSV23 para pacientes más jóvenes con EPOC con afecciones comórbidas importantes que incluyen enfermedad cardíaca o pulmonar crónica.⁽⁸⁹⁾

El CDC recomienda la vacuna Tdap (dTAP/dTPa) para proteger contra la pertussis (tos ferina) en adultos con EPOC que no fueron vacunados en la adolescencia y la vacuna contra el herpes zóster para proteger contra el herpes zóster en adultos con EPOC ≥ 50 años.⁽⁹⁰⁾

Las personas con EPOC deben recibir la vacuna contra el SARS-Cov-2 (COVID-19) de acuerdo con las recomendaciones nacionales.⁽⁹¹⁾

Oxigenoterapia

La oxigenoterapia a largo plazo está indicada para pacientes estables que tienen:

- ▶ PaO₂ igual o inferior a 7.3 kPa (55 mmHg) o SaO₂ igual o inferior al 88%, con o sin hipercapnia confirmada dos veces durante un período de tres semanas; o
- ▶ PaO₂ entre 7.3 kPa (55 mmHg) y 8.0 kPa (60 mmHg), o SaO₂ del 88%, si hay evidencia de hipertensión pulmonar, edema periférico que sugiera insuficiencia cardíaca congestiva o policitemia (hematocrito >55%).

Una vez iniciada la terapia de oxígeno a largo plazo (LTOT), el paciente debe ser reevaluado después de 60 a 90 días con repetición de gases en sangre arterial (ABG) o saturación de oxígeno mientras se inspira el mismo nivel de oxígeno o aire ambiental para determinar si el oxígeno es terapéutico y aún sigue indicado, respectivamente. En la **Figura 4.5** se muestra un algoritmo apropiado para la prescripción de oxígeno a pacientes con EPOC.

COPYRIGHT MATERIAL. DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

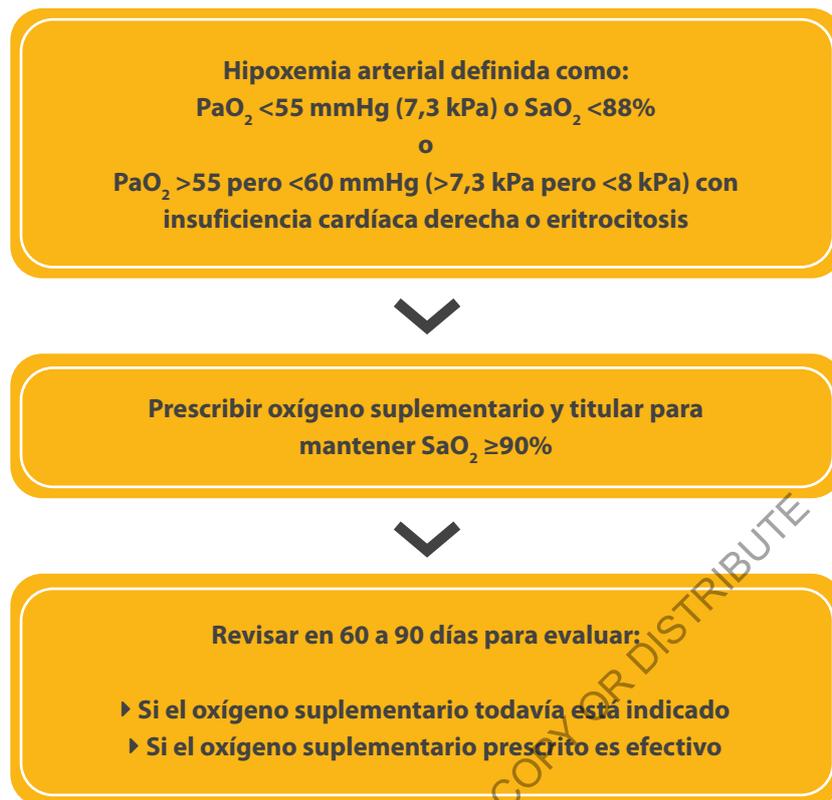


FIGURA 4.5

Soporte respiratorio

La VNI se utiliza ocasionalmente en pacientes con EPOC estable muy grave. La VNI puede considerarse de alguna utilidad en un grupo selecto de pacientes, particularmente en aquellos con hipercapnia diurna pronunciada y hospitalización reciente.⁽⁹²⁾ Sin embargo, en pacientes con EPOC y apnea obstructiva del sueño existen indicaciones claras para la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP).⁽⁹³⁾

Broncoscopia y cirugía intervencionista

- ▶ En pacientes con enfisema heterogéneo u homogéneo e hiperinflación significativa refractaria a la atención médica optimizada, se pueden considerar modos quirúrgicos o broncoscópicos de reducción del volumen pulmonar (p. ej., válvulas endobronquiales unidireccionales, espirales pulmonares o ablación térmica)⁽⁹⁴⁾ Algunas de estas terapias (ablación por vapor y espirales pulmonares) no están ampliamente disponibles para la atención clínica en muchos países.
- ▶ En pacientes con una bulla grande, se puede considerar la bullectomía quirúrgica.
- ▶ En algunos pacientes con EPOC muy grave y sin contraindicaciones relevantes, se puede considerar el trasplante de pulmón.

La elección de la reducción pulmonar broncoscópica (válvula endobronquial, colocación de espiral o ablación térmica) o resección quirúrgica (cirugía de reducción del volumen pulmonar, CRVP) para tratar la hiperinflación en un paciente enfisematoso depende de varios factores. Estos incluyen: la extensión y el patrón del enfisema identificado en la TCAR; la presencia de ventilación colateral interlobar medida por la integridad de la fisura en la TCAR o la evaluación fisiológica (oclusión endoscópica del balón y evaluación del flujo); disponibilidad regional de las diversas terapias para la atención clínica, competencia local en la realización de los procedimientos; y preferencias del paciente y del

proveedor. La terapia de ablación con vapor es la única terapia de reducción pulmonar que se ha informado que se realiza con éxito a nivel segmentario en lugar de lobular.⁽⁹⁵⁾

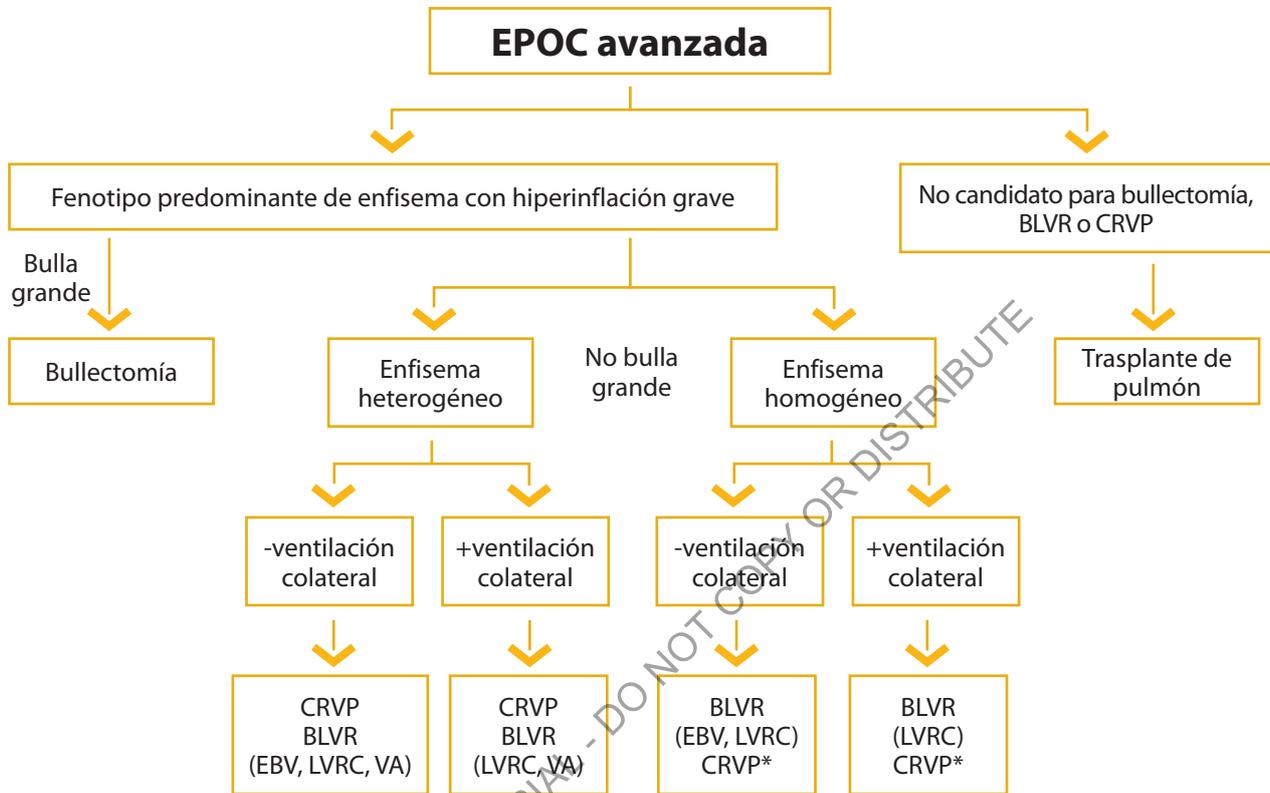
En pacientes con integridad de la fisura o falta de ventilación colateral interlobar basada en la evaluación fisiológica, podrían ser útiles las válvulas endobronquiales, el tratamiento con espiral pulmonar, la terapia de ablación con vapor o CRVP. En pacientes con falta de integridad de la fisura o con presencia de ventilación colateral interlobar, se puede realizar ablación con vapor, terapia con espiral pulmonar o CRVP, pero la terapia con válvula endobronquial no es útil. Los pacientes con enfisema heterogéneo predominante en el lóbulo superior pueden ser candidatos para abordajes de reducción pulmonar broncoscópica o CRVP. La presencia de ventilación colateral interlobar excluiría el uso de terapia con válvula endobronquial, pero el espiral pulmonar o las terapias de ablación con vapor podrían considerarse junto con CRVP. Los pacientes con enfisema homogéneo no se consideran habitualmente candidatos para CRVP en la mayoría de los centros, sin embargo, la reducción pulmonar broncoscópica puede tener éxito usando válvulas endobronquiales, ablación con vapor o terapias con espiral. Nuevamente, la presencia de ventilación colateral interlobar es importante para seleccionar la válvula endobronquial como la intervención de elección. En la **Figura 4.6** se muestra un algoritmo con una descripción general de varias intervenciones.

Los criterios para la derivación para trasplante de pulmón incluyen EPOC con enfermedad progresiva, no candidata a reducción endoscópica o quirúrgica del volumen pulmonar, índice BODE de 5 a 6, $PCO_2 > 50$ mmHg o 6,6 kPa y/o $PaO_2 < 60$ mmHg u 8,0 kPa, y $FEV_1 < 25\%$ del esperado.⁽⁹⁶⁾ Los criterios recomendados para la inclusión en la lista incluyen uno de los siguientes: índice BODE > 7 , $FEV_1 < 15-20\%$ del predicho, tres o más exacerbaciones graves durante el año anterior, una exacerbación grave con insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda, o hipertensión pulmonar moderada a grave.^(96,97) Los puntos clave para el uso de tratamientos no farmacológicos se muestran en la **Tabla 4.10**.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

TRATAMIENTOS BRONCOSCÓPICOS Y QUIRÚRGICOS INTERVENCIONISTAS PARA LA EPOC

Descripción general de diversas terapias utilizadas para el seguimiento de pacientes con EPOC y enfisema en todo el mundo. Tenga en cuenta que no todas las terapias están aprobadas para la atención clínica en todos los países. Además, se desconocen los efectos de la BLVR sobre la supervivencia o los resultados a largo plazo o la comparación con LVRS.



Definición de las abreviaturas: BLVR, reducción broncoscópica del volumen pulmonar; CRVP, cirugía de reducción del volumen pulmonar; EBV, válvula endobronquial; LVRC, espiral para reducción del volumen pulmonar; VA, ablación con vapor

*solo en algunos centros

FIGURA 4.6

PUNTOS CLAVE RESPECTO AL USO DE LOS TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

EDUCACIÓN, AUTOGESTIÓN Y REHABILITACIÓN PULMONAR

- La educación es necesaria para cambiar el conocimiento que tiene el paciente, pero no hay evidencias que indiquen que por sí sola modifique el comportamiento del paciente.
- La educación en la autogestión, 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 tales como la hospitalización **(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 para lograr el mayor éxito.

PUNTOS CLAVE RESPECTO AL USO DE LOS TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS (continuación)

VACUNACIÓN

- 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 >65 años de edad, y en los de menos edad que presentan comorbilidades importantes, incluidas las enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas (**Nivel de evidencia B**).
- Se recomienda la vacunación contra el herpes zóster en pacientes mayores de 65 años. (**Nivel de evidencia B**).
- Vacunación frente a la COVID-19 de acuerdo con las recomendaciones nacionales (**Nivel de evidencia B**).
- Vacunación Tdap (dTaP/dTPa) en adultos con EPOC que no fueron vacunados en la adolescencia para proteger frente a pertussis (tos ferina) (**Nivel de evidencia B**).

NUTRICIÓN

- Debe contemplarse el posible empleo de suplementos alimenticios en los pacientes con EPOC desnutridos (**Nivel de evidencia B**).

CUIDADOS PALIATIVOS Y TERMINALES

- 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

- 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

- En los pacientes con una hipercapnia 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

- 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**).
- En algunos pacientes que presentan una bulla grande, puede contemplarse el uso de una bullectomía quirúrgica (**Nivel de evidencia C**).
- En algunos pacientes con enfisema avanzado, las intervenciones broncoscópicas reducen el volumen pulmonar al final de la espiración y mejoran la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y la función pulmonar a los 6-12 meses de tratamiento de seguimiento. Válvulas endobronquiales (**Nivel de evidencia A**); espirales (*coils*) pulmonares (**Nivel de evidencia B**); ablación con vapor (**Nivel de evidencia B**).
- 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 ($PCO_2 > 50$ mmHg); (2) hipertensión pulmonar y/o cor pulmonale, a pesar de la oxigenoterapia; o (3) $FEV_1 < 20\%$ y/o bien $DL_{CO} < 20\%$ o una distribución homogénea del enfisema (**Nivel de evidencia C**).

TABLA 4.10

MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO

El seguimiento de rutina de los pacientes con EPOC es fundamental. La función pulmonar puede empeorar con el tiempo, incluso con la mejor atención posible. Se deben monitorizar los síntomas, las exacerbaciones y las medidas objetivas de la limitación del flujo aéreo para determinar cuándo modificar el manejo e identificar cualquier complicación y/o comorbilidad que pueda desarrollarse. Según la literatura actual, la autogestión integral o la monitorización de rutina no han mostrado beneficios a largo plazo en términos del estado de salud sobre la atención habitual sola para los pacientes con EPOC en la práctica general.⁽⁹⁸⁾

Monitorización de la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones y/o comorbilidades

Medidas. La disminución del FEV₁ puede ser rastreada mediante una espirometría realizada al menos una vez al año para identificar a los pacientes en los que está disminuyendo rápidamente, aunque otros parámetros de la función pulmonar que reflejan la hiperinflación y la transferencia de gas (DL_{CO}) también pueden ser informativos.

La capacidad funcional medida por una prueba de marcha cronometrada (distancia de la marcha de 6 minutos o prueba de marcha en lanzadera) proporciona información adicional con respecto al pronóstico.^(99,100) La medida de la oxigenación en reposo en una muestra de gasometría arterial puede ayudar a identificar a los pacientes que se beneficiarán de los suplementos de oxígeno para mejorar los síntomas y la supervivencia en pacientes con hipoxemia grave en reposo.

Síntomas. En cada visita se debe recopilar información sobre los síntomas desde la última visita, incluyendo tos y esputo, disnea, fatiga, limitación de la actividad y alteraciones del sueño. Se pueden utilizar cuestionarios como la prueba de evaluación de la EPOC (CAT™);⁽¹⁰¹⁾ las tendencias y los cambios son más valiosos que las medidas individuales.

Exacerbaciones. Se debe controlar la frecuencia, gravedad, tipo y causas probables de todas las exacerbaciones.⁽¹⁰²⁾ Se debe anotar el volumen del esputo y la presencia o ausencia de purulencia del esputo. Es importante realizar una investigación específica sobre la respuesta a un tratamiento anterior, las visitas no programadas a los proveedores, las llamadas telefónicas para solicitar asistencia y el uso de instalaciones de atención de urgencia o emergencia. Las hospitalizaciones deben documentarse, incluyendo las instalaciones, la duración de la estadía y cualquier uso de cuidados intensivos o asistencia respiratoria mecánica.

Imágenes. Si hay un claro empeoramiento de los síntomas, puede estar indicada la obtención de imágenes. Cuando las exacerbaciones se caracterizan repetidamente por esputo purulento, se debe investigar a los pacientes en busca de bronquiectasias.

Estado de tabaquismo. En cada visita, se debe determinar el estado actual del tabaquismo y la exposición al humo, seguido de la acción apropiada.

Farmacoterapia y otros tratamientos médicos

Con el fin de ajustar la terapia de manera apropiada a medida que avanza la enfermedad, cada visita de seguimiento debe incluir una discusión sobre el régimen terapéutico actual. El seguimiento debe centrarse en:

- ▶ Dosis de medicamentos prescritos.
- ▶ Adherencia al régimen.
- ▶ Técnica de inhalación.
- ▶ Efectividad del régimen actual.
- ▶ Efectos secundarios.

Se deben recomendar modificaciones del tratamiento (**Figura 4.2**).

Comorbilidades

Aquellos síntomas que puedan indicar el empeoramiento o el desarrollo de otra condición comórbida, como apnea obstructiva del sueño, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, etc., deben registrarse y se debe establecer un enfoque para su evaluación y tratamiento. Por lo tanto, se recomienda la monitorización para afecciones que incluyen insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmias, osteoporosis, depresión/ansiedad y cáncer de pulmón (véase también el **Capítulo 6**).

Cirugía en el paciente con EPOC

General. Las complicaciones pulmonares posoperatorias son tan importantes y comunes como las complicaciones cardíacas posoperatorias y, en consecuencia, son un componente clave del aumento del riesgo que representa la cirugía en los pacientes con EPOC.⁽¹⁰³⁾ Los factores clave que pueden contribuir al riesgo incluyen tabaquismo, mal estado general de salud, edad, obesidad y gravedad de la EPOC. Una definición integral de complicaciones pulmonares posoperatorias debe incluir solo las complicaciones respiratorias pulmonares importantes, a saber, infecciones pulmonares, atelectasia o mayor limitación del flujo aéreo, que pueden provocar insuficiencia respiratoria aguda y agravamiento de la EPOC.⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾

El aumento del riesgo de complicaciones pulmonares posoperatorias en pacientes con EPOC puede variar con la gravedad de la EPOC, aunque el sitio quirúrgico es el factor de predicción más importante y el riesgo aumenta a medida que la incisión se acerca al diafragma.⁽¹⁰⁶⁾ La mayoría de los informes concluyen que la anestesia epidural o raquídea tiene un menor riesgo que la anestesia general, aunque los resultados no son totalmente uniformes. Algunos estudios realizados en pacientes sometidos a procedimientos broncoscópicos simulados informaron de tasas de exacerbaciones aguda de hasta 8,4%.⁽¹⁰⁷⁾ Estos datos indican que la intubación o la manipulación simple de las vías respiratorias pueden aumentar el riesgo de exacerbación en pacientes seleccionados con EPOC.

Para prevenir complicaciones pulmonares posoperatorias, los pacientes con EPOC estable clínicamente sintomáticos y/o con capacidad de ejercicio limitada deben recibir tratamiento médico intensivo antes de la cirugía, con todas las medidas ya bien establecidas para los pacientes con EPOC estable que no van a ser operados. La presencia de condiciones comórbidas, especialmente alteraciones cardíacas, debe evaluarse y tratarse sistémicamente antes de cualquier intervención quirúrgica importante.

Resección pulmonar. Para la resección pulmonar, los factores de riesgo del paciente individual deben identificarse mediante una anamnesis cuidadosa que incluya examen físico, radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar. Aunque el valor de las pruebas de función pulmonar sigue siendo controversial, existe consenso en que todos los pacientes con EPOC candidatos a la resección pulmonar deben someterse a una batería completa de pruebas, que incluyen espirometría con respuesta broncodilatadora, volúmenes pulmonares estáticos, capacidad de difusión (DL_{CO}) y gases en sangre arterial en reposo.^(108,109) Los pacientes con EPOC con alto riesgo de complicaciones quirúrgicas debido a una función pulmonar deficiente deben someterse a una evaluación adicional, por ejemplo, pruebas de distribución regional de perfusión y capacidad de ejercicio para determinar el riesgo de complicaciones y ayudar a determinar inoperabilidad.^(108,109)

El riesgo de complicaciones posoperatorias de la resección pulmonar parece estar aumentado en pacientes con función pulmonar posoperatoria disminuida (FEV_1 o DL_{CO} <30-40% del predicho) o capacidad de ejercicio (VO_2 pico <10 ml/kg/min o 35% del predicho). La decisión final de continuar con la cirugía debe tomarse después de discutirla con el cirujano, el especialista pulmonar, el médico de atención primaria y el paciente. La cirugía debe posponerse si hay una exacerbación.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT, Schilmann A, Perez-Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(7): 649-56.
3. Liu S, Zhou Y, Wang X, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007; **62**(10): 889-97.

4. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(11): 855-62.
5. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **3**(3): CD001104.
6. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD002876.
7. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017; **152**(6): 1169-78.
8. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(10): 975-81.
9. Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; **42**(3): 636-46.
10. 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.
11. 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. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(7): 524-33.
12. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(1): 27-34.
13. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD008989.
14. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(4): 523-5.
15. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(2): 117-26.
16. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; **378**(18): 1671-80.
17. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **388**(10048): 963-73.
18. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **385**(9971): 857-66.
19. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(5): 559-67.
20. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; **50**(1).
21. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; **365**(8): 689-98.
22. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189**(12): 1503-8.
23. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(3): 329-39.
24. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(9): 1219-21.
25. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; **48**(1): 46-54.
26. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980; **46**(2): 23-7.
27. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991; **16**(4): 199-202.
28. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **188**(8): e13-64.
29. Blackstock FC, Webster KE, McDonald CF, Hill CJ. Comparable improvements achieved in chronic obstructive pulmonary disease through pulmonary rehabilitation with and without a structured educational intervention: a randomized controlled trial. *Respirology* 2014; **19**(2): 193-202.
30. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**(9): 972-7.

31. Watz H, Pitta F, Rochester CL, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014; **44**(6): 1521-37.
32. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; **61**(9): 772-8.
33. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing* 2002; **31**(2): 137-40.
34. Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, MacNee W, Rabinovich RA. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2016; **48**(1): 69-81.
35. Robinson SA, Shimada SL, Quigley KS, Moy ML. A web-based physical activity intervention benefits persons with low self-efficacy in COPD: results from a randomized controlled trial. *J Behav Med* 2019; **42**(6): 1082-90.
36. Nguyen HQ, Moy ML, Liu IA, et al. Effect of Physical Activity Coaching on Acute Care and Survival Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2019; **2**(8): e199657.
37. Wan ES, Kantorowski A, Polak M, et al. Long-term effects of web-based pedometer-mediated intervention on COPD exacerbations. *Respir Med* 2020; **162**: 105878.
38. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; **47**(5): 1336-41.
39. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; **36**(2): 75-83.
40. Stone PW, Hickman K, Steiner MC, Roberts CM, Quint JK, Singh SJ. Predictors of Referral to Pulmonary Rehabilitation from UK Primary Care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 2941-52.
41. Gimigliano F, Negrini S. The World Health Organization "Rehabilitation 2030: a call for action". *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; **53**(2): 155-68.
42. Singh SJ, Halpin DMG, Salvi S, Kirenga BJ, Mortimer K. Exercise and pulmonary rehabilitation for people with chronic lung disease in LMICs: challenges and opportunities. *Lancet Respir Med* 2019; **7**(12): 1002-4.
43. Burge AT, Holland AE, McDonald CF, et al. Home-based pulmonary rehabilitation for COPD using minimal resources: An economic analysis. *Respirology* 2020; **25**(2): 183-90.
44. Lahham A, McDonald CF, Moore R, et al. The impact of home-based pulmonary rehabilitation on people with mild chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Clin Respir J* 2020; **14**(4): 335-44.
45. Kjaergaard JL, Juhl CB, Lange P, Wilcke JT. Early pulmonary rehabilitation after acute exacerbation of COPD: a randomised controlled trial. *ERJ Open Res* 2020; **6**(1): 00173-2019.
46. Lahham A, McDonald CF, Holland AE. Exercise training alone or with the addition of activity counseling improves physical activity levels in COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 3121-36.
47. Ortega F, Toral J, Cejudo P, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(5): 669-74.
48. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; **43**(7): 1334-59.
49. Horowitz MB, Littenberg B, Mahler DA. Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD. *Chest* 1996; **109**(5): 1169-75.
50. Puhan MA, Busching G, Schunemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; **145**(11): 816-25.
51. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; **20**(1): 12-9.
52. Liu X, Fu C, Hu W, et al. The effect of Tai Chi on the pulmonary rehabilitation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021; **10**(4): 3763-82.
53. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; **127**(3): 809-17.
54. Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997; **112**(2): 336-40.
55. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; **23**(6): 832-40.
56. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159**(3): 896-901.
57. Velloso M, do Nascimento NH, Gazzotti MR, Jardim JR. Evaluation of effects of shoulder girdle training on strength and performance of activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; **8**: 187-92.

58. Cardim AB, Marinho PE, Nascimento JF, Jr., Fuzari HK, Dornelas de Andrade A. Does Whole-Body Vibration Improve the Functional Exercise Capacity of Subjects With COPD? A Meta-Analysis. *Respir Care* 2016; **61**(11): 1552-9.
59. Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reyckler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018; **12**(7): 2178-88.
60. Charususin N, Gosselink R, Decramer M, et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD. *Thorax* 2018; **73**(10): 942-50.
61. Chuang HY, Chang HY, Fang YY, Guo SE. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised experimental study. *J Clin Nurs* 2017; **26**(23-24): 4830-8.
62. Beaumont M, Mialon P, Le Ber C, et al. Effects of inspiratory muscle training on dyspnoea in severe COPD patients during pulmonary rehabilitation: controlled randomised trial. *Eur Respir J* 2018; **51**(1): 1701107.
63. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; **47**(12): 1019-24.
64. Dowson C, Laing R, Barraclough R, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001; **114**(1141): 447-9.
65. Kunik ME, Veazey C, Cully JA, et al. COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptoms of depression and anxiety in COPD patients: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2008; **38**(3): 385-96.
66. Au DH, Udris EM, Engelberg RA, et al. A randomized trial to improve communication about end-of-life care among patients with COPD. *Chest* 2012; **141**(3): 726-35.
67. Collins PF, Elia M, Kurukulaaratchy RJ, Stratton RJ. The influence of deprivation on malnutrition risk in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Nutr* 2018; **37**(1): 144-8.
68. Collins PF, Stratton RJ, Kurukulaaratchy RJ, Elia M. Influence of deprivation on health care use, health care costs, and mortality in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 1289-96.
69. Günay E, Kaymaz D, Selçuk NT, Ergün P, Sengül F, Demir N. Effect of nutritional status in individuals with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Respirology* 2013; **18**(8): 1217-22.
70. Hoong JM, Ferguson M, Hukins C, Collins PF. Economic and operational burden associated with malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 2017; **36**(4): 1105-9.
71. Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, Nguyen NV, Pham TD, Gallegos DL. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 215-26.
72. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**(1): 53-9.
73. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2013; **18**(4): 616-29.
74. King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; **5**(4): 519-23.
75. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**(4 Pt 1): 1239-45.
76. Schols A. Nutrition as a metabolic modulator in COPD. *Chest* 2013; **144**(4): 1340-5.
77. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; **139**(6): 1435-8.
78. Kim V, Kretschman DM, Sternberg AL, DeCamp MM, Jr., Criner GJ. Weight gain after lung reduction surgery is related to improved lung function and ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(11): 1109-16.
79. Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001; **33**(7 Suppl): S662-70.
80. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; **7**(10): 1793-7.
81. Franssen FM, Wouters EF, Schols AM. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases. *Clin Nutr* 2002; **21**(1): 1-14.
82. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **12**: CD000998.
83. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**(4 Pt 1): 1268-74.
84. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; **58**(9): 745-51.
85. Vermeeren MA, Wouters EF, Geraerts-Keeris AJ, Schols AM. Nutritional support in patients with chronic obstructive

- pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation; a randomized controlled feasibility trial. *Clin Nutr* 2004; **23**(5): 1184-92.
86. van Wetering CR, Hoogendoorn M, Broekhuizen R, et al. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J Am Med Dir Assoc* 2010; **11**(3): 179-87.
 87. Deutz NE, Ziegler TR, Matheson EM, et al. Reduced mortality risk in malnourished hospitalized older adult patients with COPD treated with a specialized oral nutritional supplement: Sub-group analysis of the NOURISH study. *Clin Nutr* 2021; **40**(3): 1388-95.
 88. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med* 2017; **17**(1): 79.
 89. 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.
 90. Centers for Disease Control and Prevention Mortality and Morbidity Weekly Report. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019, artículo online disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.htm> [último acceso octubre de 2021].
 91. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021.
 92. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD002878.
 93. 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.
 94. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001001.
 95. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(3): 185-93.
 96. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; **34**(1): 1-15.
 97. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. Slide Sets - Overall Lung Transplantation Statistics. Disponible en: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp> (último acceso octubre de 2021).
 98. 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.
 99. Johnson-Warrington V, Mitchell KE, Singh SJ. Is a practice incremental shuttle walk test needed for patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to hospital for an acute exacerbation? *Respiration* 2015; **90**(3): 206-10.
 100. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(11): 1373-86.
 101. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; **34**(3): 648-54.
 102. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006; **130**(1): 133-42.
 103. Mazzone PJ. Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. *Expert Rev Respir Med* 2010; **4**(1): 97-113.
 104. Celli BR, MacNee W, ATS ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; **23**(6): 932-46.
 105. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002; **23**(1): 159-72.
 106. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999; **340**(12): 937-44.
 107. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; **378**(9795): 997-1005.
 108. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; **34**(1): 17-41.
 109. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT, American College of Chest P. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; **132**(3 Suppl): 161S-77S.

CAPÍTULO 5: MANEJO DE LAS EXACERBACIONES

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- La exacerbación de la EPOC se define como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que lleva al empleo de un tratamiento adicional.
- Como los síntomas no son específicos de la EPOC, se deben considerar diagnósticos diferenciales relevantes.
- Las exacerbaciones de la EPOC pueden ser desencadenadas por varios factores. Las causas más frecuentes son 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 β_2 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 de más de 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 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 (ver **Capítulo 3** y **Capítulo 4**).

INTRODUCCIÓN

Una exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que resulta en una terapia adicional.^(1,2) Las exacerbaciones de la EPOC son eventos importantes en la historia natural de la EPOC porque tienen un impacto negativo en el estado de salud, las tasas de hospitalización y reingreso y la progresión de la enfermedad. Las exacerbaciones de la EPOC son eventos complejos que generalmente se asocian a un aumento de la inflamación de las vías respiratorias, producción de moco y marcado atrapamiento aéreo. Estos cambios contribuyen a aumentar la disnea que es el síntoma clave de una exacerbación. Otros síntomas incluyen un aumento de la purulencia y el volumen del esputo, junto con aumento de la tos y las sibilancias.⁽³⁾ Dado que otras comorbilidades que pueden empeorar los síntomas respiratorios son frecuentes en los pacientes con EPOC, se debe considerar una evaluación clínica para descartar otros diagnósticos antes del diagnóstico de una exacerbación de la EPOC (**Tabla 5.1**).

▶ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UNA EXACERBACIÓN DE EPOC

CUANDO EXISTE LA SOSPECHA CLÍNICA DE LAS SIGUIENTES CONDICIONES AGUDAS, CONSIDERE LAS SIGUIENTES INVESTIGACIONES:

NEUMONÍA

- Radiografía de tórax
- Evaluación de la proteína C reactiva (PCR) y/o procalcitonina

NEUMOTÓRAX

- Radiografía o ecografía de tórax

DERRAME PLEURAL

- Radiografía o ecografía de tórax

EMBOLIA PULMONAR

- Dímero D y/o ecografía Doppler de extremidades inferiores
- Tomografía de tórax – protocolo de embolia pulmonar

EDEMA PULMONAR DEBIDO A CONDICIONES CARDÍACAS RELACIONADAS

- Electrocardiograma y ecografía cardíaca
- Enzimas cardíacas

ARRITMIAS CARDÍACAS – FIBRILACIÓN/FLÚTER AURICULAR

- Electrocardiograma

TABLA 5.1

Las exacerbaciones se clasifican en:

- ▶ Leves (tratadas solo con broncodilatadores de acción corta, SABA)
- ▶ Moderadas (tratadas con SABA 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 respiratoria aguda.

Actualmente se reconoce que muchas exacerbaciones no se notifican a los profesionales de la salud con el fin de ser tratadas y, sin embargo, estos eventos, aunque a menudo son de menor duración, también tienen un impacto significativo en el estado de la salud del individuo.^(4,5) Por lo tanto, los pacientes con EPOC deben recibir educación sobre la importancia de comprender los síntomas de la exacerbación y cuándo buscar atención médica profesional. La OMS ha definido un conjunto mínimo de intervenciones para el manejo de las exacerbaciones.⁽⁶⁾

Las exacerbaciones se desencadenan principalmente por infecciones virales respiratorias, aunque las infecciones bacterianas y factores ambientales como contaminación y cambios de temperatura ambiente también pueden iniciar y/o magnificar estos eventos.⁽⁷⁾ La exposición a corto plazo a partículas finas (PM2.5) se asocia a un aumento de hospitalizaciones por exacerbaciones agudas y aumento de la mortalidad de la EPOC.⁽⁸⁻¹⁰⁾ El virus más comúnmente aislado es el rinovirus humano (la causa del resfriado común) y puede detectarse hasta una semana después del inicio de la exacerbación.^(7,11) Cuando se asocian a infecciones virales, las exacerbaciones suelen ser más graves, duran más y precipitan más hospitalizaciones, como se observa durante los meses de invierno.

Los hongos, en particular las especies de *Aspergillus*, pueden identificarse en muestras de esputo de pacientes durante exacerbaciones moderadas⁽¹²⁾ y de aquellos con exacerbaciones graves,⁽¹³⁾ aunque su relevancia clínica sigue sin estar clara. La aspergilosis pulmonar invasiva es poco común en pacientes hospitalizados (1,3-3,9%)⁽¹⁴⁾ y se ha sugerido que ocurre con mayor frecuencia en el contexto de una obstrucción inicial más grave del flujo aéreo, el uso reciente de antibióticos de amplio espectro o esteroides parenterales, e hipoalbuminemia.⁽¹⁵⁾ La estrategia diagnóstica de la aspergilosis invasiva sigue siendo un desafío en pacientes con EPOC.⁽¹⁶⁾

Las exacerbaciones pueden estar asociadas a una mayor producción de esputo y, si son purulentas, hay estudios que han demostrado un aumento de bacterias.^(3,11,17) Existe evidencia razonable para apoyar el concepto de que, en una proporción significativa de pacientes con EPOC, los eosinófilos están elevados en las vías respiratorias, los pulmones y la sangre. Además, el número de eosinófilos aumenta junto con el de los neutrófilos y otras células inflamatorias durante las exacerbaciones.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ La presencia de eosinofilia en el esputo se relacionó con susceptibilidad a la infección viral.⁽¹⁷⁾ Se ha sugerido que las exacerbaciones asociadas a un aumento de eosinófilos en esputo o sangre pueden responder mejor a los esteroides sistémicos,⁽²¹⁾ aunque se necesitan más ensayos prospectivos para confirmar esta hipótesis.⁽²¹⁾

Durante una exacerbación de la EPOC, los síntomas generalmente duran entre 7 y 10 días, pero algunos eventos pueden durar más. A las 8 semanas, el 20% de los pacientes no se ha recuperado a su estado previo a la exacerbación.⁽²²⁾ Está bien establecido que las exacerbaciones de la EPOC contribuyen a la progresión de la enfermedad.⁽²³⁾ La progresión de la enfermedad es aún más probable si la recuperación de las exacerbaciones es lenta.⁽²⁴⁾ Una vez que un paciente con EPOC experimenta una exacerbación, mostrará una mayor susceptibilidad a otro evento^(25, 26) (ver **Capítulo 2**).

Algunos pacientes con EPOC son particularmente susceptibles a exacerbaciones frecuentes (definidas como dos o más exacerbaciones por año), y se ha demostrado que estos individuos tienen peor estado de salud y morbilidad que los pacientes con exacerbaciones menos frecuentes.⁽²⁾ Es posible reconocer pacientes con alto riesgo de exacerbaciones frecuentes en todos los grupos de gravedad de la enfermedad. La razón exacta de la mayor susceptibilidad de un individuo a los síntomas de exacerbación sigue siendo en gran parte desconocida. Sin embargo, la percepción de disnea es mayor en los exacerbadores frecuentes que en los exacerbadores poco frecuentes,⁽²⁷⁾ lo que sugiere que la percepción de dificultad respiratoria puede contribuir a precipitar los síntomas de una exacerbación. El predictor más fuerte de la frecuencia de exacerbaciones futuras de un paciente sigue siendo el número de exacerbaciones que ha tenido en el año anterior.⁽²⁵⁾ Se reconoce que estos pacientes forman un fenotipo moderadamente estable, aunque algunos estudios han demostrado que una proporción significativa de pacientes cambia su frecuencia de exacerbaciones, especialmente con empeoramiento de la función pulmonar (FEV₁).⁽²⁸⁾

Otros factores que se han asociado a mayor riesgo de exacerbaciones agudas y/o gravedad de las exacerbaciones incluyen un aumento en la relación entre la dimensión transversal de la arteria pulmonar y la aorta (es decir, relación >1),⁽²⁹⁾ un mayor porcentaje de enfisema o el grosor de la pared de las vías respiratorias⁽³⁰⁾ medido por imágenes de TC de tórax y la presencia de bronquitis crónica.^(31,32)

La vitamina D tiene una función inmunomoduladora y se ha relacionado con la fisiopatología de las exacerbaciones. Como ocurre con todas las enfermedades crónicas, los niveles de vitamina D son más bajos con EPOC que con salud. Los estudios han demostrado que la suplementación en sujetos con deficiencia grave da como resultado una reducción hasta del 50% en los episodios y el ingreso hospitalario.⁽³³⁾ Por lo tanto, se recomienda que todos los pacientes hospitalizados por exacerbaciones sean evaluados e investigados para detectar un déficit grave (<10 ng/ml o <25 nM) seguido de suplementación si es necesario.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Entorno de tratamiento

Los objetivos del tratamiento para las exacerbaciones de la EPOC son minimizar el impacto negativo de la exacerbación actual y prevenir el desarrollo de eventos posteriores.⁽³⁴⁾ Según la gravedad de una exacerbación y/o la gravedad de la enfermedad subyacente, una exacerbación puede tratarse ya sea en el ámbito ambulatorio o hospitalario. Más del 80% de las exacerbaciones se tratan de forma ambulatoria con tratamientos farmacológicos que incluyen broncodilatadores, corticosteroides y/o antibióticos.⁽³⁵⁻³⁷⁾

Las indicaciones para evaluar la necesidad de hospitalización durante una exacerbación de la EPOC se muestran en la **Tabla 5.2**. Cuando los pacientes con una exacerbación de la EPOC acuden al servicio de urgencias, se debe determinar la gravedad del evento incluyendo presencia de hipoxemia, aumento del trabajo respiratorio o la alteración del intercambio de gases que unas circunstancias puede requerir el uso de ventilación no invasiva. Si es así, se debe considerar la posibilidad de ingreso a una unidad de cuidados intensivos o respiratorios del hospital. De lo contrario, el paciente puede ser tratado en el departamento de emergencias o en la sala general del hospital. Además de la terapia farmacológica, el manejo hospitalario de las exacerbaciones incluye soporte respiratorio (oxigenoterapia, ventilación). El tratamiento de las exacerbaciones graves, pero que no ponen en peligro la vida, se describe en la **Tabla 5.3**.

La presentación clínica de la exacerbación de la EPOC es heterogénea, por lo que recomendamos que en los pacientes hospitalizados la gravedad de la exacerbación se base en los signos clínicos del paciente y recomendamos la siguiente clasificación.⁽³⁸⁾

Sin 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 mascarilla Venturi con un 24-35% 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 en el estado mental; la hipoxemia mejora con la oxigenoterapia administrada mediante mascarilla Venturi con una FiO_2 >35%; 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 en el estado mental; la hipoxemia no mejora con la oxigenoterapia administrada mediante mascarilla 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 ($pH < 7,25$).

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, etc.).
- Apoyo domiciliario insuficiente.

*Es necesario considerar cuáles son los recursos locales.

TABLA 5.2

El pronóstico a largo plazo después de la hospitalización por exacerbación de la EPOC es precario, con una tasa de mortalidad a cinco años de aproximadamente 50%.⁽³⁹⁾ Los factores que se asocian de forma independiente a un desenlace precario incluyen edad avanzada, bajo peso, comorbilidades (p. ej., enfermedad cardiovascular, cáncer de pulmón), hospitalizaciones previas por exacerbaciones de la EPOC, gravedad clínica de la exacerbación y necesidad de oxigenoterapia a largo plazo.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ Pacientes caracterizados por una mayor prevalencia y gravedad de los síntomas respiratorios, peor calidad de vida, peor función pulmonar, menor capacidad de ejercicio, menor densidad pulmonar y paredes bronquiales engrosadas en la tomografía computarizada también tienen un mayor riesgo de una mayor mortalidad después de una exacerbación aguda de la EPOC.⁽⁴³⁾ El riesgo de mortalidad puede aumentar durante los periodos de tiempo frío.⁽⁴⁴⁾

Una revisión de Cochrane concluyó que el uso de planes de acción para la exacerbación de la EPOC con un único componente educativo breve, junto con el apoyo continuo, redujo la utilización de la atención médica hospitalaria. También se encontró que estas intervenciones educativas aumentan el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC con corticosteroides y/o antibióticos.⁽⁴⁵⁾

Los puntos clave para el tratamiento de todas las exacerbaciones se indican en la **Tabla 5.4**.

MANEJO DE LAS EXACERBACIONES GRAVES PERO SIN PELIGRO PARA LA VIDA*

- Evaluar la gravedad de los síntomas, gasometría, radiografía de tórax.
- Administrar oxigenoterapia si se necesita, 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 β_2 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 sistémicos.
- Contemplar el posible uso de antibióticos (por vía oral) cuando haya signos de infección bacteriana.
- Contemplar el posible uso de ventilación no invasiva (VNI).
- En todo momento:
 - Supervisar el equilibrio 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.

TABLA 5.3

PUNTOS CLAVE RESPECTO AL MANEJO DE LAS EXACERBACIONES

- Los agonistas β_2 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 (FEV_1), la oxigenación, 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 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 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**).

TABLA 5.4

Tratamiento farmacológico

Las tres clases de medicamentos que se utilizan con más frecuencia para las exacerbaciones de la EPOC son los broncodilatadores, los corticosteroides y los antibióticos.

Broncodilatadores. Aunque no hay evidencia de alta calidad procedente de ECA, se recomienda que los agonistas β_2 inhalados de acción corta, con o sin anticolinérgicos de acción corta, sean los broncodilatadores iniciales para el tratamiento agudo de una exacerbación de la EPOC.^(46,47) Una revisión sistemática de la vía de administración de los broncodilatadores de acción corta no encontró diferencias significativas en la respuesta de la función pulmonar (FEV_1) entre el uso de inhaladores vía dosis medidas (MDI) (con o sin dispositivo espaciador) o de nebulizadores,^(48,49) aunque este último puede ser un método de administración más fácil para pacientes más enfermos. Se recomienda que los pacientes no reciban nebulización continua, sino que usen el inhalador MDI una o dos inhalaciones cada hora para dos o tres dosis y luego cada 2-4 horas según la respuesta del paciente. Aunque no existen estudios clínicos que hayan evaluado el uso de broncodilatadores inhalados de acción prolongada (ya sean agonistas β_2 o anticolinérgicos o combinaciones) con o sin ICS durante una exacerbación, recomendamos continuar estos tratamientos durante la exacerbación o iniciar estos medicamentos lo antes posible. No se recomienda el uso de metilxantinas intravenosas (teofilina o aminofilina) en estos pacientes debido a los efectos secundarios.^(50,51) Si se elige un nebulizador para administrar el agente broncodilatador, es preferible la nebulización con broncodilatador impulsado por aire; el utilizar el equipo impulsado por oxígeno puede aumentar la $PaCO_2$.⁽⁵²⁾

Glucocorticoides. Estudios clínicos indican que los glucocorticoides sistémicos en las exacerbaciones de la EPOC acortan el tiempo de recuperación y mejoran la función pulmonar (FEV_1). También mejoran oxigenación,⁽⁵³⁻⁵⁶⁾ riesgo de recaída temprana, fracaso del tratamiento,⁽⁵⁷⁾ y duración de la hospitalización.^(53,55,58) Se recomienda una dosis de 40 mg de prednisona por día durante 5 días.⁽⁵⁹⁾ Un estudio observacional indica que los ciclos más prolongados de corticosteroides orales para las exacerbaciones de la EPOC se relacionan con un mayor riesgo de neumonía y mortalidad.⁽⁶⁰⁾ El tratamiento con prednisolona oral es igualmente eficaz que la administración intravenosa.⁽⁶¹⁾ La budesónida nebulizada puede ser una alternativa adecuada para el tratamiento de las exacerbaciones en algunos pacientes,^(54,62,63) y proporciona beneficios similares a la metilprednisolona intravenosa, aunque la elección entre estas opciones puede depender de los costos locales.⁽⁶⁴⁾ La terapia combinada intensificada con LABA/ICS durante 10 días al inicio de la infección del tracto respiratorio superior podría relacionarse con una reducción de las exacerbaciones, en particular en pacientes con enfermedad grave.⁽⁶⁵⁾ Incluso el uso por un periodo de tiempo corto de corticosteroides sistémicos se relaciona con un aumento posterior del riesgo de neumonía, sepsis y muerte,⁽⁶⁶⁾ de aquí que estos medicamentos deben limitarse a pacientes con exacerbaciones graves. Estudios recientes sugieren que los glucocorticoides pueden ser menos eficaces para tratar las exacerbaciones agudas de la EPOC en pacientes con niveles bajos de eosinófilos en sangre.^(18,21,25,67)

Antibióticos. Aunque los agentes infecciosos en las exacerbaciones de la EPOC pueden ser virales o bacterianos,^(7,68) el uso de antibióticos en las exacerbaciones sigue siendo controvertido.⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾ Las incertidumbres se originan en estudios que no diferenciaron entre bronquitis (aguda o crónica) y exacerbaciones de la EPOC, estudios sin control con placebo y/o estudios sin radiografías de tórax que no excluyen que los pacientes puedan haber tenido una neumonía subyacente. Existe evidencia que respalda el uso de antibióticos en las exacerbaciones cuando los pacientes tienen signos clínicos de una infección bacteriana, por ejemplo, aumento de la purulencia del esputo.^(70,71) De hecho, el uso del color del esputo puede ayudar a decidir si el paciente necesita antibióticos. Individuos con esputo blanco o de color claro no los van a necesitar, mientras que si hay purulencia del esputo, se ha reportado una sensibilidad del 94,4% y una especificidad del 52% para una carga bacteriana alta, lo que indica una relación causal.⁽⁷¹⁾

Una revisión sistemática de estudios controlados con placebo demostraron que los antibióticos reducen el riesgo de mortalidad a corto plazo en un 77%, el fracaso del tratamiento en un 53% y la purulencia del esputo en un 44%.⁽⁷²⁾ La revisión proporciona información para tratar el uso de antibióticos en pacientes con EPOC moderada o grave con exacerbaciones, que tienen un aumento de la tos y purulencia del esputo con antibióticos.^(72,73) Estos datos están respaldados por estudios clínicos en pacientes con diagnóstico de EPOC moderada.⁽⁷⁴⁾ En un ECA, la adición de doxiciclina al corticosteroide oral en un entorno ambulatorio no prolongó el tiempo hasta la siguiente exacerbación.⁽⁷⁵⁾ En el ámbito ambulatorio, los cultivos de esputo no son factibles ya que toman al menos dos días y con frecuencia no dan resultados confiables por razones técnicas. Se están estudiando varios biomarcadores de infección de las vías respiratorias en las exacerbaciones de la EPOC que tienen un mejor perfil diagnóstico. Estudios anteriores sobre la proteína C reactiva (PCR) informaron hallazgos contradictorios.^(76,77) Un ensayo aleatorizado encontró una reducción marcada en las prescripciones de antibióticos sin alteraciones de los resultados en pacientes ambulatorios de atención primaria del Reino Unido con exacerbaciones agudas de EPOC en quienes las prescripciones de antibióticos se basaron en los niveles de PCR.⁽⁷⁸⁾ Otro estudio clínico en pacientes hospitalizados por exacerbaciones agudas de la EPOC en los Países Bajos encontró resultados similares (uso reducido de antibióticos sin un aumento en el fracaso del tratamiento). Estos hallazgos necesitan confirmación en otros entornos antes de una recomendación para generalizar este abordaje. Sin embargo, los datos han indicado que el uso de antibióticos se puede reducir de manera segura del 77,4% al 47,7% cuando la PCR es baja.⁽⁷⁹⁾

La procalcitonina es un reactante de fase aguda que aumenta en respuesta a la inflamación y la presencia de infección producida por la bacteria y se ha estudiado para determinar el uso de antibióticos en las exacerbaciones de la EPOC.⁽⁸⁰⁾ La eficacia de este biomarcador es controvertida. Varios estudios, realizados principalmente en el ámbito ambulatorio, sugirieron que el tratamiento con antibióticos guiado por procalcitonina reduce la exposición a los antibióticos y los efectos secundarios con la misma eficacia clínica.⁽⁸¹⁻⁸³⁾ Una revisión sistemática y un metanálisis sobre el uso de procalcitonina en pacientes hospitalizados con una exacerbación de la EPOC no encontró una reducción significativa en la exposición general a los antibióticos.⁽⁸⁴⁾ En un estudio de pacientes con exacerbaciones graves de la EPOC tratados en una unidad de cuidado intensivo, el uso de un algoritmo basado en procalcitonina para iniciar o suspender los antibióticos se asoció a una tasa de mortalidad más alta en comparación con el uso de regímenes de antibióticos estándar.⁽⁸⁵⁾ Con base en estos resultados contradictorios, no podemos recomendar en este momento el uso de protocolos basados en procalcitonina para tomar la decisión de usar antibióticos en pacientes con exacerbaciones de la EPOC; sin embargo, se requieren ensayos confirmatorios con metodología rigurosa.

En resumen, se deben administrar antibióticos a los pacientes con exacerbaciones de la EPOC que presenten tres síntomas importantes: aumento de la disnea, volumen y purulencia del esputo; que tienen dos de los síntomas cardinales, si el aumento de la purulencia del esputo es uno de los dos síntomas; o si requieren ventilación mecánica (invasiva o no invasiva).^(3,7) La duración recomendada de la terapia con antibióticos es de 5-7 días.⁽⁸⁶⁾

La elección del antibiótico debe basarse en el patrón de resistencia bacteriana local. Por lo general, el tratamiento empírico inicial es una aminopenicilina con ácido clavulánico, macrólido o tetraciclina. En pacientes con exacerbaciones frecuentes, limitación grave del flujo aéreo,^(87,88) y/o exacerbaciones que requieren ventilación mecánica,⁽⁸⁹⁾ deben realizarse cultivos de esputo u otras muestras del pulmón, ya que pueden estar presentes bacterias gram-negativas (p. ej., especies de *Pseudomonas*) o patógenos resistentes que no son sensibles a los antibióticos mencionados anteriormente. La vía de administración (oral o intravenosa) depende de la capacidad del paciente para comer y de la farmacocinética del antibiótico, aunque es preferible que los antibióticos se administren por vía oral. Las mejoras en la disnea y la purulencia del esputo sugieren éxito clínico.

Terapias complementarias. Dependiendo del estado clínico del paciente, se debe considerar un adecuado balance hídrico, uso de diuréticos cuando esté clínicamente indicado, anticoagulantes, tratamiento de comorbilidades y aspectos nutricionales. Entre los pacientes con EPOC hospitalizados con sospecha de exacerbación, se encontró que hasta un 5,9% presentó embolia pulmonar.⁽⁹⁰⁾ Los pacientes hospitalizados con EPOC tienen un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^(91,92) y se deben tomar medidas profilácticas para la tromboembolia.^(93,94) En todo momento, se debe recordar a los pacientes la necesidad de dejar de fumar.

Soporte respiratorio

Oxigenoterapia. Es un componente clave del tratamiento hospitalario de la exacerbación. La administración de oxígeno debe individualizarse para mejorar la hipoxemia del paciente, con un objetivo de saturación del 88-92%.⁽⁹⁵⁾ 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. Un estudio demostró que la gasometría venosa para evaluar los niveles de bicarbonato y el pH es precisa en comparación con la evaluación por gasometría arterial.⁽⁹⁶⁾ Se necesitan datos adicionales para aclarar la utilidad de la toma de muestras de gasometría venosa para tomar decisiones clínicas en escenarios de insuficiencia respiratoria aguda; la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio tenían un pH >7,30 en el momento de la presentación, los niveles de PCO₂ eran diferentes cuando se midieron por vía venosa en comparación con muestras de sangre arterial; además, otra limitación es que no hay información relacionada con la gravedad de la limitación del flujo aéreo.⁽⁹⁶⁾ Las mascarillas Venturi ofrecen un suministro de oxígeno más preciso y controlado que las cánulas nasales.⁽⁴⁷⁾

Terapia nasal de alto flujo. La terapia nasal de alto flujo (OAF) administra mezclas de aire y oxígeno calentadas y humidificadas a través de dispositivos especiales (por ejemplo, Vapotherm®, Comfort Flo® u Optiflow®) a velocidades de hasta 60 l/min en adultos.⁽⁹⁷⁾ Se ha asociado la OAF a disminución de la frecuencia y el esfuerzo respiratorio, del trabajo respiratorio, mejor intercambio de gases, mejor volumen pulmonar y distensibilidad dinámica, y presiones transpulmonares.^(98,99) Estos beneficios fisiológicos mejoran positivamente la oxigenación como se ha demostrado en estudios clínicos en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda.⁽⁹⁸⁻¹⁰¹⁾ La OAF mejora la oxigenación y la ventilación, disminuye la hipercapnia y mejora la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con hipercapnia aguda durante una exacerbación, y también en pacientes seleccionados con EPOC con hipercapnia crónica.^(98,102-104) Sin embargo, los tamaños de muestras de estos estudios son pequeños, la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes y la corta duración del seguimiento son limitaciones actuales en la interpretación del valor de OAF para la población de pacientes con EPOC e hipercapnia crónica.⁽¹⁰⁵⁾ Un metanálisis, donde se incluyeron estudios clínicos que tenían muchas limitaciones en su diseño, no mostró un beneficio claro.⁽¹⁰⁶⁾ Por lo tanto existe la necesidad de ensayos multicéntricos bien diseñados, prospectivos, aleatorizados y controlados para estudiar los efectos de la OAF en pacientes con EPOC que experimentan episodios de insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda o crónica.

Soporte respiratorio. Algunos pacientes necesitan un ingreso inmediato en la unidad de cuidados respiratorios o de cuidados intensivos (UCI) (**Tabla 5.5**). La admisión de pacientes con exacerbaciones graves en unidades de cuidados respiratorios intermedios o especiales puede ser apropiada si existen las destrezas personales y el equipo adecuados para identificar y tratar la insuficiencia respiratoria aguda. El soporte respiratorio en una exacerbación puede aplicarse mediante el uso de ventilación no invasiva (mascarilla facial o nasal) o invasiva (tubo endotraqueal o traqueostomía). No se recomienda el empleo de estimulantes respiratorios para la insuficiencia respiratoria aguda.⁽⁴⁶⁾

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.

TABLA 5.5

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. La VNI ha sido estudiada en ECA que muestran una tasa de éxito del 80-85%.⁽¹⁰⁷⁻¹¹¹⁾ Se ha demostrado que la VNI mejora la oxigenación y la acidosis respiratoria aguda. La VNI también reduce la frecuencia respiratoria, el trabajo respiratorio y la gravedad de la disnea, pero también reduce las complicaciones como la neumonía asociada al ventilador y la duración de la estancia hospitalaria. Más importante aún, esta intervención reduce las tasas de mortalidad en comparación a pacientes que requieren intubación.^(108,112-114) Una vez que los pacientes mejoran y pueden tolerar al menos 4 horas de respiración sin ayuda, la VNI puede suspenderse directamente sin necesidad de un período de "destete".⁽¹¹⁵⁾ Las indicaciones para la VNI⁽¹¹¹⁾ se resumen en la **Tabla 5.6**.

INDICACIONES PARA 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, movimiento paradójico del abdomen y/o la retracción de los espacios intercostales.
- Hipoxemia persistente a pesar de la oxigenoterapia.

TABLA 5.6

INDICACIONES PARA 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 no controlada con la sedación.
- Aspiración masiva o vómitos persistentes.
- Incapacidad 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.

TABLA 5.7

Ventilación mecánica invasiva. Las indicaciones para iniciar una ventilación mecánica invasiva durante una exacerbación se muestran en la **Tabla 5.7**, e incluyen el fallo a la VNI.⁽¹¹⁶⁾ A medida que se ganó experiencia con el uso de la VNI en la EPOC, se están tratando con éxito varias condiciones en las que se utilizaba ventilación mecánica invasiva con VNI, disminuyendo el uso de ventilación mecánica invasiva como tratamiento de primera línea de la insuficiencia respiratoria aguda durante la hospitalización por exacerbación de la EPOC.⁽¹¹⁶⁾ En pacientes en los que falla la ventilación VNI como terapia inicial y reciben ventilación invasiva como terapia de rescate posterior, la morbilidad, duración de la estadía hospitalaria y mortalidad son mayores.⁽¹⁰⁹⁾ El uso de ventilación invasiva en pacientes con EPOC muy grave está influenciado por la probable reversibilidad del evento desencadenante, los deseos del paciente y la disponibilidad del equipo de cuidados intensivos.⁽¹⁰⁹⁾ Siempre que sea posible, una declaración clara de los propios deseos de tratamiento del paciente, como una directiva anticipada o un “testamento vital”, hace que la toma de estas decisiones difíciles sea más fácil de resolver. Las principales complicaciones del uso de ventilación invasiva son: neumonía adquirida por ventilador (especialmente cuando prevalecen organismos multirresistentes), barotrauma, volutrauma, necesidad de ventilación prolongada y por consiguiente que el paciente necesite una traqueostomía.

La mortalidad aguda entre los pacientes con EPOC con insuficiencia respiratoria es menor que la mortalidad entre los pacientes ventilados por causas distintas de la EPOC.⁽¹¹⁷⁾ A pesar de esto, hay estudios que demuestran que pacientes con EPOC que podrían sobrevivir a esta intervención se les niega con frecuencia la admisión a cuidados intensivos para intubación debido a un pronóstico pesimista injustificado.⁽¹¹⁸⁾ En un amplio estudio de pacientes con EPOC con insuficiencia respiratoria aguda se informó de una mortalidad hospitalaria de 17 a 49%.⁽¹¹⁹⁾ Los factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de mortalidad en los siguientes 12 meses del evento inicial fueron una baja función pulmonar (FEV_1 <30% del predicho), comorbilidad no respiratoria o confinamiento en el domicilio. Los pacientes que no comorbilidad previamente diagnosticada, tenían insuficiencia respiratoria debido a una causa potencialmente reversible (como una infección) o eran relativamente móviles y no usaban oxígeno a largo plazo, evolucionaron bien después del soporte ventilatorio.

Alta hospitalaria y seguimiento

La causa, la gravedad, el impacto, el tratamiento y la evolución temporal de las exacerbaciones de EPOC de un paciente a otro, y están también influenciados por los sistemas de salud. En consecuencia, no existen medidas generalizadas que se puedan implementar cuando el paciente es dado de alta del hospital. Sin embargo, se reconoce que las exacerbaciones recurrentes que conducen a un reingreso a corto plazo pueden estar asociadas a un deterioro de la condición inicial.⁽¹²⁰⁾

Cuando se han estudiado las características relacionadas con rehospitalización y mortalidad, se han identificado factores como que el paciente no recibió el manejo óptimo, incluyendo evaluación espirométrica y análisis de gases en sangre arterial.⁽¹²¹⁾ Una revisión sistemática demostró que comorbilidades, exacerbaciones previas y hospitalización, y aumento de la estancia hospitalaria, fueron factores de riesgo significativos para el reingreso por cualquier causa de 30 y 90 días después de una hospitalización por exacerbación de EPOC.⁽¹²²⁾ La mortalidad se relaciona con edad del paciente, presencia de insuficiencia respiratoria acidótica, necesidad de soporte ventilatorio y comorbilidades que incluyen ansiedad y depresión.⁽¹²³⁾

Se ha investigado si cuando el paciente es dado de alta del hospital se provee información relacionada a conocer más sobre su enfermedad, optimización de los medicamentos, educación de la técnica de inhalación, evaluación y manejo óptimo de las comorbilidades, rehabilitación temprana, uso de telemedicina y contacto continuo con el paciente (**Tabla 5.8**).⁽¹²⁴⁾ Si bien todas estas medidas parecen razonables, no hay datos suficientes de que influyan en las tasas de rehospitalización o mortalidad a corto plazo^(121,123,125,126) y hay poca evidencia de su rentabilidad.⁽¹²³⁾ Un ECA mostró que la telemonitorización no modificó las tasas de hospitalización o exacerbaciones en pacientes con EPOC.⁽¹²⁷⁾ Sin embargo, sigue siendo una buena práctica clínica cubrir estos temas antes de que el paciente salga del hospital, además de brindar un abordaje que incluya *coaching* en salud basado en entrevistas motivacionales.⁽¹²⁸⁾

La única excepción posible es la rehabilitación temprana, ya que existen algunas pruebas de que este factor se relaciona con un aumento de la mortalidad, aunque se desconocen las razones.⁽¹²⁶⁾ Sin embargo, otros estudios indican que la rehabilitación temprana después de una hospitalización (es decir, <4 semanas) puede estar asociada a una mejor supervivencia.⁽¹²⁹⁾

Se debe realizar seguimiento temprano (en el plazo de un mes) después de salir del hospital siempre que sea posible y se ha asociado a menos reingresos relacionados con exacerbaciones.⁽¹³⁰⁾ Sin embargo, existen retos para poder implementar estas recomendaciones; aquellos pacientes que no pueden tener un seguimiento temprano tienen un aumento en mortalidad

a los 90 días. Esto puede reflejar tanto acceso limitado a la atención médica, apoyo social deficiente y/o la presencia de una enfermedad más grave. Sin embargo, el seguimiento temprano después de una hospitalización permite una revisión cuidadosa del tratamiento y oportunidad para realizar los cambios necesarios.

Se recomienda un seguimiento adicional a los tres meses para asegurar el retorno a un estado clínico estable y permitir evaluar los síntomas del paciente, función pulmonar (por espirometría) y, cuando sea posible, evaluación del pronóstico utilizando múltiples sistemas de puntuación como el índice BODE.⁽¹³¹⁾ Además, la evaluación de la saturación de oxígeno arterial y gases arteriales que determine la necesidad de oxigenoterapia a largo plazo.⁽¹³²⁾

En pacientes con exacerbaciones recurrentes u hospitalizaciones debe realizarse una evaluación por TC para determinar la presencia de bronquiectasias y enfisema.^(133,134) También se debe realizar una evaluación más detallada de la presencia y el tratamiento de las comorbilidades (**Cuadro 5.8**).⁽¹³⁴⁾

Prevención de exacerbaciones

Después de una exacerbación aguda deben iniciarse las medidas apropiadas de prevención de nuevas exacerbaciones (**Tabla 5.4** y **Tabla 5.9**). Para las modalidades siguientes de tratamiento, ensayos clínicos muestran efectos significativos sobre el riesgo/frecuencia de las exacerbaciones. Para obtener detalles y referencias, consulte el **Capítulo 3** y el **Capítulo 4**.

Según los hallazgos de estudios observacionales en varios países,⁽¹³⁵⁻¹³⁸⁾ hubo una disminución importante en los ingresos hospitalarios por exacerbaciones de la EPOC durante la epidemia de COVID-19. Se planteó la hipótesis de que este fenómeno puede ser una consecuencia de las medidas de protección (por ejemplo, usar mascarillas, evitar el contacto social, lavarse las manos con regularidad, etc.). Una explicación es que pacientes pueden no haber estado buscando asistencia médica durante una exacerbación debido a la preocupación de infectarse con el virus SARS-CoV-2. Si este fuera el caso, se esperaría un aumento correspondiente en la mortalidad relacionada con la EPOC. Sin embargo, dos estudios en EE. UU. y Reino Unido^(135,139) no informaron de un aumento de la mortalidad asociada a la EPOC durante la pandemia. En consecuencia, se podrían considerar medidas de protección durante los meses de invierno (además de las medidas farmacológicas y no farmacológicas establecidas) en pacientes con riesgo de exacerbación.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

CRITERIOS PARA EL ALTA Y RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO

- Examen completo de todos los datos clínicos y de laboratorio.
- Verificar el tratamiento de mantenimiento.
- Volver a evaluar la técnica de uso del inhalador.
- Evaluar la necesidad de continuar con 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.

SEGUIMIENTO EN 1 - 4 SEMANAS

- Evaluar la capacidad de poder estar en su ambiente habitual.
- Examinar y comprender la pauta de tratamiento.
- Reevaluar las técnicas de uso de inhaladores.
- Reevaluar la necesidad de oxigenoterapia a largo plazo.
- Documentar la capacidad de realizar actividad física y sus actividades de la vida diaria.
- Documentar los síntomas: usando CAT o mMRC.
- Determinar el estado de las comorbilidades.

SEGUIMIENTO EN 12 - 16 SEMANAS

- Evaluar la capacidad de poder estar en su ambiente habitual.
- Revisar el tratamiento y que el paciente sepa qué está usando.
- Reevaluar las técnicas de uso de 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: usando CAT o mMRC.
- Determinar el estado de las comorbilidades.

TABLA 5.8

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

INTERVENCIONES QUE REDUCEN LA FRECUENCIA DE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC

CLASE DE INTERVENCIÓN	INTERVENCIÓN
Broncodilatadores	LABA LAMA LABA + LAMA
Regímenes que contienen corticosteroides	LABA + ICS LABA + LAMA + ICS
Antiinflamatorios (no esteroides)	Roflumilast
Antiinfecciosos	Vacunas Macrólidos a largo plazo
Mucorreguladores	N-acetilcisteína Carbocisteína Erdosteína
Diversos	Dejar de fumar Rehabilitación Reducción del volumen pulmonar Vitamina D Medidas de protección (por ejemplo, uso de mascarillas, minimizar el contacto social, lavarse las manos con frecuencia)

TABLA 5.9

REFERENCIAS

1. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; **370**(9589): 786-96.
2. 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.
3. 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.
4. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **169**(12): 1298-303.
5. Vijayasaratha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008; **133**(1): 34-41.
6. World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, documento online disponible en: [https://www.who.int/publications/item/who-package-of-essential-noncommunicable-\(pen\)-disease-interventions-for-primary-health-care](https://www.who.int/publications/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care) [último acceso octubre de 2021].
7. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; **26**(6): 1138-80.
8. Li MH, Fan LC, Mao B, et al. Short-term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter Increases Hospitalizations and Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2016; **149**(2): 447-58.
9. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017; **72**(9): 788-95.
10. Liang L, Cai Y, Barratt B, et al. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, 2013-17: an ecological analysis. *Lancet Planet Health* 2019; **3**(6): e270-e9.
11. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; **58**(1): 73-80.

12. Bafadhel M, McKenna S, Agbetile J, et al. Aspergillus fumigatus during stable state and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2014; **43**(1): 64-71.
13. Huerta A, Soler N, Esperatti M, et al. Importance of Aspergillus spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study. *Respir Res* 2014; **15**(1): 17.
14. Hammond EE, McDonald CS, Vestbo J, Denning DW. The global impact of Aspergillus infection on COPD. *BMC Pulm Med* 2020; **20**(1): 241.
15. Gu Y, Ye X, Liu Y, et al. A risk-predictive model for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2021; **22**(1): 176.
16. Bulpa P, Duplaquet F, Dimopoulos G, Vogelaers D, Blot S. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; **41**(6): 851-61.
17. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **173**(10): 1114-21.
18. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(6): 662-71.
19. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; **18**(11): 1264-8.
20. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *Lancet Respir Med* 2015; **3**(8): e26.
21. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(1): 48-55.
22. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**(5): 1608-13.
23. Halpin DMG, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses. *ERJ Open Res* 2018; **4**(2): 00119-2017.
24. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(8): 943-50.
25. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; **363**(12): 1128-38.
26. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **179**(5): 369-74.
27. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E, et al. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax* 2017; **72**(2): 117-21.
28. Donaldson GC, Mullerova H, Locantore N, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res* 2013; **14**: 79.
29. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; **367**(10): 913-21.
30. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; **261**(1): 274-82.
31. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest* 2011; **140**(3): 626-33.
32. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; **135**(4): 975-82.
33. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; **74**(4): 337-45.
34. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Expert review of anti-infective therapy 2006; **4**(1): 101-24.
35. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; **363**(12): 1128-38.
36. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178**(4): 332-8.
37. 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.
38. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; **29**(6): 1224-38.
39. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; **37**(3): 508-15.
40. Piquet J, Chavillon JM, David P, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2013; **42**(4): 946-55.

41. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013; **10**(2): 81-9.
42. Guo Y, Zhang T, Wang Z, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**(28): e4225.
43. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; **66**(7): 585-90.
44. Chen J, Yang J, Zhou M, et al. Cold spell and mortality in 31 Chinese capital cities: Definitions, vulnerability and implications. *Environ Int* 2019; **128**: 271-8.
45. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JA. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD005074.
46. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG115> (último acceso octubre de 2021).
47. Celli BR, MacNee W, ATS ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; **23**(6): 932-46.
48. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD011826.
49. 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.
50. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; **327**(7416): 643.
51. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; **60**(9): 713-7.
52. Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2018; **18**(1): 157.
53. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **354**(9177): 456-60.
54. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**(5): 698-703.
55. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; **340**(25): 1941-7.
56. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **154**(2 Pt 1): 407-12.
57. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011; **171**(21): 1939-46.
58. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; **348**(26): 2618-25.
59. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; **309**(21): 2223-31.
60. Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Rasmussen DB, et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respir Res* 2019; **6**(1): e000407.
61. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007; **132**(6): 1741-7.
62. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; **29**(4): 660-7.
63. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res* 2009; 10: 11.
64. Ding Z, Li X, Lu Y, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016; **121**: 39-47.
65. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, et al. Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting beta2-Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(9): 1136-46.

66. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; **357**: j1415.
67. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* 2019; **7**(8): 699-709.
68. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(9): 1618-23.
69. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **12**: CD010257.
70. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012; **39**(6): 1354-60.
71. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; **117**(6): 1638-45.
72. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD004403.
73. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; **133**(3): 756-66.
74. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; **40**(1): 17-27.
75. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P, et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; **5**(6): 492-9.
76. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015; **45**(1): 76-86.
77. Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2013; **345**(3): 190-4.
78. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J* 2019; **53**(5).
79. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019; **381**(2): 111-20.
80. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; **363**(9409): 600-7.
81. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; **302**(10): 1059-66.
82. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD007498.
83. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis* 2016; **48**: 40-5.
84. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, et al. Procalcitonin for Antibiotic Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective. *Pulm Ther* 2020; **6**(2): 201-14.
85. Daubin C, Valette X, Thiollie F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2018; **44**(4): 428-37.
86. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; **18**(6): 503-12.
87. Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000; **117**: 1345-52.
88. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; **116**(1): 40-6.
89. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(5 Pt 1): 1498-505.
90. Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA* 2021; **325**(1): 59-68.
91. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; **135**(3): 786-93.
92. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010; **35**(6): 1243-8.

93. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res* 2013; **14**: 75.
94. Kahn S, Lim W, Dunn A, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141**((2 Suppl)): e195S-226S.
95. 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.
96. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016; **71**(3): 210-5.
97. Roca O, Hernandez G, Diaz-Lobato S, Carratala JM, Gutierrez RM, Masclans JR. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care* 2016; **20**(1): 109.
98. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016; **71**(8): 759-61.
99. Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(9): 1207-15.
100. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med* 2017; **5**(14): 297.
101. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2017; **131**: 58-64.
102. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2018; **15**(4): 432-9.
103. Braunlich J, Dellweg D, Bastian A, et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 1411-21.
104. Bruni A, Garofalo E, Cammarota G, et al. High Flow Through Nasal Cannula in Stable and Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Rev Recent Clin Trials* 2019; **14**(4): 247-60.
105. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, et al. Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2019; **16**(5-6): 368-77.
106. Fu C, Liu X, Zhu Q, et al. Efficiency of High-Flow Nasal Cannula on Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2020; **2020**: 7097243.
107. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **7**: CD004104.
108. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; **333**(13): 817-22.
109. 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.
110. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; **120**(9): 760-70.
111. 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.
112. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; **341**(8860): 1555-7.
113. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**(6): 1799-806.
114. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; **355**(9219): 1931-5.
115. Sellares J, Ferrer M, Anton A, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2017; **50**(1).
116. 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.

117. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; **287**(3): 345-55.
118. Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *BMJ* 2007; **335**(7630): 1132.
119. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; **26**(2): 234-41.
120. Kong CW, Wilkinson TMA. Predicting and preventing hospital readmission for exacerbations of COPD. *ERJ Open Res* 2020; **6**(2): 00325-2019.
121. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. Predischarge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest* 2015; **147**(5): 1227-34.
122. Alqahtani JS, Njoku CM, Bereznicki B, et al. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2020; **29**(156): epub 30 Jun
123. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest* 2016; **149**(4): 905-15.
124. Ringbaek T, Green A, Laursen LC, Frausing E, Brondum E, Ulrik CS. Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1801-8.
125. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016; **47**(1): 113-21.
126. Jordan RE, Majothi S, Heneghan NR, et al. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. *Health Technol Assess* 2015; **19**(36): 1-516.
127. Walker PP, Pompilio PP, Zanaboni P, et al. Telemonitoring in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CHROMED). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(5): 620-8.
128. Benzo R, Vickers K, Novotny PJ, et al. Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(6): 672-80.
129. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD005305.
130. 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.
131. Oga T, Tsukino M, Hajiuro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; **6**: 521-6.
132. Spece LJ, Epler EM, Duan K, et al. Reassessment of Home Oxygen Prescription after Hospitalization for COPD: A Potential Target for De-implementation. *Ann Am Thorac Soc* 2020; epub 18 Oct 0.1513/AnnalsATS.202004-364OC.
133. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010; **138**(3): 635-40.
134. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(8): 823-31.
135. Alsallakh MA, Sivakumaran S, Kennedy S, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med* 2021; **19**(1): 124.
136. Chan KPF, Ma TF, Kwok WC, et al. Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic. *Respir Med* 2020; **171**: 106085.
137. Huh K, Kim YE, Ji W, et al. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax* 2021; **76**(9): 939-41.
138. Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, Sim XYJ, Venkatachalam I. COVID-19 public health measures: a reduction in hospital admissions for COPD exacerbations. *Thorax* 2021; **76**(5): 512-3.
139. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA* 2021; **325**(18): 1829-30.

CAPÍTULO 6: 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.
- Las enfermedades cardiovasculares son comorbilidades frecuentes e importantes en la EPOC.
- El cáncer de pulmón se observa con frecuencia en los pacientes con EPOC y es la principal causa de muerte.
 - o Se recomienda una tomografía computarizada de dosis baja (LDCT) anual para la detección del cáncer de pulmón en pacientes con EPOC debido al tabaquismo de acuerdo con las recomendaciones para la población general
 - o No se recomienda la LDCT anual para la detección del cáncer de pulmón en pacientes con EPOC no debida al tabaquismo debido a que no hay datos suficientes para establecer el beneficio sobre el riesgo
- La osteoporosis y la depresión/ansiedad son comorbilidades frecuentes e 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 sufrir exacerbaciones y un peor estado de salud.
- Cuando la EPOC forma parte de un plan de acción de multimorbilidad, debe asegurarse la sencillez del tratamiento y a minimizar la polifarmacia.

INTRODUCCIÓN

La EPOC a menudo coexiste con otras enfermedades (comorbilidades) que pueden tener un impacto significativo en su pronóstico.⁽¹⁻⁸⁾ Algunas de ellas surgen independientemente de la EPOC, mientras que otras pueden estar relacionadas causalmente, ya sea con factores de riesgo compartidos o por una enfermedad que aumenta el riesgo o empeora la gravedad de la otra. Es posible que las características de la EPOC se compartan con otras enfermedades y, como tal, este mecanismo representa un vínculo entre la EPOC y algunas de sus comorbilidades.⁽⁹⁾ Este riesgo de enfermedad comórbida puede aumentar por las secuelas de la EPOC, como por ejemplo, por la reducción de la actividad física o por seguir fumando. Ya sea que la EPOC y las enfermedades comórbidas estén relacionadas o no, el manejo del paciente con EPOC debe incluir la identificación y el tratamiento de sus comorbilidades. Es importante destacar que pueden pasarse por alto las comorbilidades que presentan síntomas que también están asociados a la EPOC, como por ejemplo, la insuficiencia cardíaca y el cáncer de pulmón (disnea) o la depresión (fatiga y reducción de la actividad física).

Las comorbilidades son comunes en cualquier nivel de gravedad de la EPOC⁽¹⁰⁾ y el diagnóstico diferencial a menudo puede ser difícil. Por ejemplo, en un paciente con EPOC e insuficiencia cardíaca, una exacerbación de la EPOC puede ir acompañada de un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o viceversa. Aunque la EPOC se ve afectada negativamente por múltiples enfermedades comórbidas, la EPOC en sí misma es una de las afecciones comórbidas más importantes que afecta negativamente el resultado de otros trastornos. Por ejemplo, los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca congestiva o que se someten a procedimientos cardíacos, como un *bypass* coronario, tienen una mayor morbilidad y mortalidad cuando la EPOC está presente en comparación con cuando está ausente.⁽¹¹⁻¹³⁾

A continuación, se muestra una breve guía para el tratamiento de algunas comorbilidades comunes que ocurren en pacientes con EPOC con enfermedad estable. Las recomendaciones pueden ser insuficientes para el manejo de todos los pacientes con EPOC y no sustituyen el uso de las guías para el manejo de cada condición comórbida individual.

Enfermedades cardiovasculares (ECV)

Insuficiencia cardíaca

- ▶ La prevalencia de insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica en pacientes con EPOC oscila entre el 20 y el 70%⁽¹⁴⁾ y su incidencia anual entre el 3-4%. La insuficiencia cardíaca incidente es un predictor importante e independiente de mortalidad cualquier causa.
- ▶ La insuficiencia cardíaca no reconocida puede imitar o acompañar a la EPOC agudizada; el 40% de los pacientes con EPOC que reciben ventilación mecánica debido a insuficiencia respiratoria hipercápnica presenta evidencia de disfunción ventricular izquierda.^(15,16)
- ▶ El tratamiento con bloqueadores β 1 mejora la supervivencia en la insuficiencia cardíaca y se recomienda en pacientes con insuficiencia cardíaca que también tienen EPOC. Los bloqueadores β 1 selectivos deben usarse, y solo deben usarse, para tratar a pacientes con EPOC con indicaciones cardiovasculares aprobadas; no solo con el propósito de prevenir las exacerbaciones de la EPOC.⁽¹⁷⁾
- ▶ La insuficiencia cardíaca aguda debe tratarse de acuerdo con las guías habituales de insuficiencia cardíaca, ya que no existen pruebas que respalden una estrategia de tratamiento alternativa. La ventilación no invasiva agregada a la terapia convencional mejora los resultados de los pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica debido a una exacerbación de la EPOC, así como con insuficiencia cardíaca con edema agudo de pulmón.⁽¹⁸⁾

Cardiopatía isquémica (CI)

- ▶ Se debe considerar la cardiopatía isquémica en todos los pacientes con EPOC en función de los factores de riesgo que presente. El riesgo cardiovascular puede evaluarse mediante la calculadora de riesgo global, que se puede encontrar en el sitio web del *US National Heart Blood Lung Institute*⁽¹⁹⁾ y el tratamiento se debe iniciar según las recomendaciones actuales.
- ▶ Durante las exacerbaciones, y al menos 90 días después, los pacientes con EPOC presentan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable y ataque isquémico transitorio) sobre todo pacientes con alto riesgo de CI concomitante.⁽²⁰⁾ La hospitalización por una exacerbación aguda de la EPOC se relacionó con mayor mortalidad a los 90 días por infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia intracraneal.⁽²¹⁾ Los pacientes que presentan troponinas cardíacas alteradas de forma aislada tienen un mayor riesgo de sufrir resultados adversos, incluyendo mortalidad a corto (30 días) y largo plazo.^(22,23)
- ▶ El tratamiento de la cardiopatía isquémica debe realizarse de acuerdo con las guías independientemente de la presencia de EPOC y viceversa.

Arritmias

- ▶ Las arritmias cardíacas son comunes en la EPOC y viceversa. La fibrilación auricular es frecuente y se relaciona con un FEV₁ más bajo.⁽²⁴⁾
- ▶ En los pacientes con EPOC que presentan un empeoramiento grave de la disnea, con frecuencia se documenta fibrilación auricular asociada y puede ser un desencadenante o una consecuencia de un episodio de exacerbación.⁽²⁵⁾
- ▶ La presencia de fibrilación auricular no altera el tratamiento de la EPOC. Los broncodilatadores han sido descritos previamente como agentes potencialmente proarritmogénicos;^(26,27) sin embargo, la evidencia disponible sugiere un perfil de seguridad general aceptable para los agonistas β ₂ de acción prolongada,⁽²⁸⁾ los fármacos anticolinérgicos (y los ICS).⁽²⁹⁻³⁶⁾ No obstante, se recomienda precaución cuando se utilizan agonistas β ₂ de acción corta^(28,37) y teofilina, que pueden precipitar la fibrilación auricular y dificultar el control de la respuesta ventricular.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

Enfermedad vascular periférica

- ▶ La enfermedad arterial periférica (EAP) es un proceso aterosclerótico que se refiere a la oclusión de las arterias en las extremidades inferiores; la EAP se asocia comúnmente a la cardiopatía aterosclerótica y puede tener implicaciones importantes para la actividad funcional y la calidad de vida en pacientes con EPOC.⁽⁴¹⁾
- ▶ En una amplia cohorte de pacientes con EPOC de todos los grados de gravedad, el 8,8% recibió un diagnóstico de EAP y cuya prevalencia fue más alta que en los controles sin EPOC (1,8%).⁽⁴¹⁾
- ▶ Los pacientes con EPOC y EAP informaron peor capacidad funcional y peor estado de salud en comparación con aquellos sin EAP. Los médicos deben considerar la EAP en pacientes con EPOC y en aquellos en riesgo de sufrir eventos vasculares y para comprender completamente sus deterioros funcionales.

Hipertensión

- ▶ Es probable que la hipertensión sea la comorbilidad que ocurre con más frecuencia en la EPOC y puede tener implicaciones para el pronóstico.^(9,42) La disfunción diastólica como resultado de una hipertensión tratada de manera subóptima puede asociarse a intolerancia al ejercicio e imitar los síntomas asociados a una exacerbación aguda, provocando la hospitalización en pacientes con EPOC.⁽¹⁴⁾ Estos datos enfatizan la importancia de un control óptimo de la presión arterial en pacientes con EPOC con hipertensión subyacente.^(43,44)
- ▶ La hipertensión debe tratarse de acuerdo con las guías habituales. No hay evidencia de que la hipertensión deba tratarse de manera diferente en presencia de EPOC. La función del tratamiento con betabloqueantes selectivos es menos prominente en las guías recientes de hipertensión y no hay pruebas de que en los pacientes con EPOC y riesgo cardiovascular elevado, los betabloqueantes reduzcan los beneficios del tratamiento con LABA o aumenten el riesgo cardiovascular.⁽⁴⁵⁾
- ▶ La EPOC debe tratarse como de costumbre, ya que no existe evidencia directa de que la EPOC deba tratarse de manera diferente en presencia de hipertensión.

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por enfermedad maligna en todo el mundo, con más muertes por cáncer de pulmón que por cáncer de colon, mama y próstata juntos y causa aproximadamente 1,6 millones de muertes en todo el mundo cada año.⁽⁴⁶⁾ Desafortunadamente, la gran mayoría de los cánceres de pulmón se diagnostican en una etapa avanzada, lo que da como resultado una baja supervivencia global.⁽⁴⁷⁾ Por lo tanto, la prevención primaria y secundaria y la detección temprana son importantes para mejorar la supervivencia. Existe evidencia de una asociación entre la EPOC y el cáncer de pulmón que se ha confirmado sistemáticamente en varios estudios de cohortes epidemiológicos y observacionales.^(42,48-50) Estas dos enfermedades parecen compartir más que la exposición al tabaco como origen común. También se cree que la susceptibilidad genética, los cambios epigenéticos en la metilación del ADN, la inflamación crónica pulmonar local y los mecanismos de reparación pulmonar alterados presentes en la EPOC son los factores potenciales más importantes para el desarrollo de cáncer de pulmón.⁽⁵¹⁻⁵³⁾ Si la gravedad espirométrica de la obstrucción del flujo aéreo está directa o inversamente asociada a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón sigue siendo controvertido.^(50,54) La asociación entre el cáncer de pulmón y el grado de enfisema es más fuerte que la existente entre el cáncer de pulmón y el grado de obstrucción del flujo aéreo y el mayor riesgo se observa en sujetos con la combinación de enfisema diagnosticado por TC y obstrucción del flujo aéreo determinada por espirometría.^(55,56) La mejor medida preventiva para el cáncer de pulmón (como lo es para la EPOC) es la prevención del tabaquismo y, en los fumadores, dejar de fumar.⁽⁵⁷⁾

Diversos estudios que incluyeron el uso de tomografía computarizada de tórax en dosis bajas (LDCT) mostraron una mejor supervivencia.⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ El *United States Preventive Services Task Force (USPSTF)* actualizó su recomendación para la detección del cáncer de pulmón en el 2021.⁽⁶¹⁾ Su recomendación se basó en una revisión sistemática que encargaron para examinar la precisión de la detección del cáncer de pulmón teniendo en cuenta los beneficios y los daños asociados a la detección del cáncer de pulmón. El USPSTF también encargó estudios de modelos colaborativos de la *National Cancer Institute (NCI) Cancer Intervention and surveillance modeling Network (CISNET)* para proporcionar la edad óptima para comenzar y finalizar la detección del cáncer de pulmón, el intervalo de detección óptimo y los beneficios y daños relativos de las diferentes estrategias de detección. La USPSTF ahora recomienda la detección anual de cáncer de pulmón con LDCT en adultos de 50-80 años que tienen antecedentes de tabaquismo de 20 paquetes al año y que actualmente fuman o han dejado de fumar en los últimos 15 años. Recomiendan suspender las pruebas de detección una vez que una persona no haya fumado durante 15 años o desarrolle un problema de salud que limite sustancialmente la esperanza de vida o la capacidad o voluntad de someterse a una cirugía pulmonar curativa. Además, el análisis de modelos de la CISNET respalda la detección a una edad más temprana con una menor carga de tabaquismo para abordar las disparidades raciales actuales que existen con la detección del cáncer de pulmón.⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾ En pacientes con EPOC relacionada con el tabaquismo, la detección anual de cáncer de pulmón con LDCT debe realizarse en personas de 50-80 años de edad con antecedentes de tabaquismo de 20 paquetes anuales que actualmente fuman o que han dejado de fumar en los últimos 15 años. También se informó que la EPOC es un factor de riesgo independiente para la incidencia de cáncer de pulmón en quienes nunca han fumado.^(66,67) Los factores de riesgo incluyen exposición a combustibles de biomasa, tabaquismo pasivo, radón, contaminación ambiental, antecedentes familiares de cáncer de pulmón y exposición a asbesto. No se han realizado exámenes de detección anuales de rutina con LDCT en pacientes con EPOC que nunca han fumado y actualmente no se recomienda tamizaje anual con LDCT porque los posibles daños de los exámenes de detección parecen superar los posibles beneficios de detección temprana del cáncer de pulmón.⁽⁶⁸⁾

Aunque esta recomendación está respaldada por varias sociedades médicas principales, quedan varios asuntos importantes por resolver. Varios estudios han sugerido que el rendimiento del tamizaje por TC mejoraría si se añadieran a los criterios de tamizaje actuales variables adicionales como la edad, los antecedentes de tabaquismo, el IMC, la presencia de obstrucción del flujo aéreo o enfisema, y los antecedentes familiares de cáncer de pulmón.^(69,70)

La implementación de un programa de cribado, cuando esté disponible, podría ser útil, pero debe implementarse en el entorno apropiado para evitar el sobrediagnóstico, una mayor morbilidad y mortalidad con procedimientos de diagnóstico innecesarios para anomalías benignas, ansiedad y seguimiento incompleto, como se ha sugerido por estudios en atención primaria.⁽⁷¹⁾ Por otro lado, un estudio danés mostró que ser parte de un programa de detección de cáncer de pulmón promueve significativamente la abstinencia tabáquica⁽⁷²⁾ y una revisión de diferentes estudios concluyó que dejar de fumar durante el tamizaje con LDCT resulta en una mejor espirometría, así como en una disminución en los micronódulos observados en la TC inicial, lo que afecta de manera beneficiosa al cáncer de pulmón y la EPOC.⁽⁵⁷⁾ Las intervenciones para dejar de fumar como parte de los programas de detección de la tomografía computarizada podrían ser útiles (**Tabla 6.1**).

FACTORES DE RIESGO COMUNES PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER DE PULMÓN

- Edad >55 años
- Antecedentes de tabaquismo >30 paquetes/año
- Presencia de enfisema mediante TC
- Presencia de limitación del flujo aéreo $FEV_1/FVC < 0,7$
- IMC <25 kg/m²
- Antecedentes familiares de cáncer de pulmón

TABLA 6.1

Incidencia de cáncer de pulmón y corticosteroides inhalados (CSI). Los ICS se recomiendan en pacientes seleccionados con EPOC y su posible impacto en el desarrollo de cáncer de pulmón ha sido objeto de informes contradictorios. Varios análisis retrospectivos de grandes bases de datos o de cohortes observacionales⁽⁷³⁾ indicaron una reducción en el riesgo de cáncer de pulmón con el uso de ICS, pero los factores de desviación no se controlaron de manera consistente en todos los estudios.⁽⁷⁴⁻⁷⁹⁾ Un efecto protector más pronunciado de los ICS se informó en los exfumadores en comparación con los fumadores actuales,⁽⁷⁷⁾ en aquellos con un diagnóstico concurrente de asma⁽⁷⁹⁾ o aquellos a quienes se les prescribió una dosis más alta de ICS.⁽⁷⁸⁾ Una revisión sistemática que incluyó dos estudios observacionales y 4 ECA, informó un efecto protector de los ICS sobre el riesgo de cáncer de pulmón en los estudios observacionales que usaron una dosis más alta de ICS, pero ningún beneficio en los ECA.⁽⁸⁰⁾ Un análisis diseñado para evitar el sesgo de tiempo inmortal⁽⁸¹⁾ y un estudio observacional (>65.000 pacientes) no mostraron efectos del uso de ICS sobre la incidencia de cáncer de pulmón.⁽⁸²⁾ Por el contrario, un estudio de base de datos informó de un aumento del riesgo de cáncer de pulmón en pacientes a los que se les prescribió ICS en comparación con aquellos a los que no se les prescribió ICS.⁽⁸³⁾ Informes de amplios ECA prospectivos centrados en la caída de la función pulmonar, la reducción de las exacerbaciones o la mortalidad, realizados en pacientes con EPOC de moderada a grave en los que se analizó la causa de muerte mediante comités de criterios de valoración clínicos, no encontraron diferencias en las muertes por cáncer en los pacientes aleatorizados al uso de ICS *versus* sin CSI.⁽⁸⁴⁻⁸⁹⁾

Los resultados contradictorios entre los ECA y los estudios observacionales se deben probablemente a las diferencias en las poblaciones de pacientes, la caracterización del riesgo de cáncer de pulmón, el tiempo de seguimiento (más corto en los ensayos intervencionistas), el impacto del sesgo de tiempo inmortal y la rigurosidad utilizada para detectar el cáncer de pulmón. Según los datos disponibles, los ICS no parecen aumentar ni disminuir el riesgo de cáncer de pulmón, a la espera de estudios planificados adecuadamente para aclarar estas preguntas importantes.

Osteoporosis

- ▶ La osteoporosis es una comorbilidad importante^(2,9) que a menudo está infradiagnosticada⁽⁹⁰⁾ y se asocia a mal pronóstico y estado de salud.
- ▶ La osteoporosis a menudo se asocia a enfisema,⁽⁹¹⁾ disminución del índice de masa corporal⁽⁹²⁾ y baja masa libre de grasa.⁽⁹³⁾ La baja densidad mineral ósea y las fracturas son comunes en pacientes con EPOC incluso después de ajustar por el uso de esteroides, edad, paquete-años de tabaquismo, tabaquismo actual y exacerbaciones.^(94,95)
- ▶ La osteoporosis debe tratarse de acuerdo con las guías habituales.
- ▶ La EPOC debe tratarse como de costumbre a pesar de la presencia de osteoporosis. Estudios farmacoepidemiológicos han encontrado una asociación entre los ICS y fracturas; sin embargo, estos estudios no han tenido en cuenta por completo la gravedad de la EPOC o las exacerbaciones y su tratamiento.
- ▶ Los corticosteroides sistémicos aumentan significativamente el riesgo de osteoporosis y, si es posible, se deben evitar los ciclos repetidos para el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC.

Ansiedad y depresión

- ▶ La ansiedad y la depresión son comorbilidades importantes en la EPOC⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾ y ambas se asocian a mal pronóstico,^(98,100) edad más joven, sexo femenino, tabaquismo, menor FEV₁, tos, mayor puntuación SGRQ y antecedentes de enfermedad cardiovascular.^(96,99,101)
- ▶ No existe evidencia de que la ansiedad y la depresión deban tratarse de manera diferente en presencia de EPOC.
- ▶ La EPOC debe tratarse como de costumbre. Se debe enfatizar el impacto potencial de la rehabilitación pulmonar, ya que los estudios han encontrado que el ejercicio físico tiene un efecto beneficioso sobre la depresión en general.^(102,103)
- ▶ La EPOC es muy común en pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, a menudo infradiagnosticadas y tratadas.^(104,105)
- ▶ Una revisión sistemática ha mostrado que los pacientes con EPOC tienen 1,9 veces más probabilidades de suicidarse que las personas sin EPOC.⁽¹⁰⁶⁾

Síndrome metabólico y diabetes

- ▶ Los estudios han demostrado que el síndrome metabólico y la diabetes manifiesta son más frecuentes en la EPOC y es probable que esta última afecte al pronóstico.⁽³⁾
- ▶ Se ha estimado que la prevalencia del síndrome metabólico es superior al 30%.⁽¹⁰⁷⁾
- ▶ La diabetes debe tratarse de acuerdo con las pautas habituales para la diabetes. La EPOC debe tratarse como de costumbre.

Reflujo gastroesofágico (ERGE)

- ▶ El ERGE es un factor de riesgo independiente de exacerbaciones y se asocia a peor estado de salud.⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾ Los mecanismos responsables del aumento del riesgo de exacerbaciones aún no están completamente establecidos.
- ▶ Los inhibidores de la bomba de protones son a menudo utilizados para el tratamiento del ERGE. Un pequeño estudio, simple ciego sugirió que estos agentes reducen el riesgo de exacerbación,⁽¹¹¹⁾ pero su valor para prevenir estos eventos sigue siendo controvertido y aún no se ha establecido cuál es el tratamiento más efectivo para esta afección en la EPOC.^(112,113)

Bronquiectasias

- ▶ Con el uso cada vez mayor de la tomografía computarizada en la evaluación de pacientes con EPOC, se está identificando la presencia de bronquiectasias previamente no reconocidas.⁽¹¹⁴⁾ La prevalencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC se ha analizado en varios estudios con resultados contradictorios que varían entre el 20% y el 69% (la prevalencia media fue de 54,3%).⁽¹¹⁵⁾
- ▶ Actualmente se desconoce si este diagnóstico basado en criterios radiológicos tiene el mismo impacto que un diagnóstico clínico de bronquiectasias. Dos revisiones sistemáticas y un metaanálisis han comparado las características de los pacientes con EPOC con y sin bronquiectasias. Los resultados indicaron que los pacientes con EPOC y bronquiectasias comórbidas son con mayor frecuencia varones con antecedentes de tabaquismo más prolongados, mayor producción diaria de esputo, exacerbaciones más frecuentes, peor función pulmonar, mayor nivel de biomarcadores inflamatorios, más colonización crónica por microorganismos potencialmente patógenos, mayor tasa de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y aumento de la mortalidad.^(115,116)
- ▶ Las bronquiectasias deben tratarse de acuerdo con las guías habituales.
- ▶ Con respecto al tratamiento de la EPOC, algunos pacientes pueden necesitar una terapia antibiótica más agresiva y prolongada. Los ICS pueden no estar indicados en pacientes con colonización bacteriana o infecciones recurrentes de las vías respiratorias inferiores.

Apnea obstructiva del sueño

- ▶ La EPOC tiene una prevalencia estimada en adultos de EE. UU. del 13,9%^(117,118) y la apnea obstructiva del sueño (AOS), un trastorno del sueño caracterizado por episodios repetidos de cierre de las vías respiratorias superiores, afecta entre el 9% y el 26% de la población adulta de EE. UU.⁽¹¹⁹⁾
- ▶ El término "síndrome de *overlap*" se ha utilizado para describir la asociación de ambas afecciones en un solo paciente.⁽¹²⁰⁾ Los pacientes con síndrome de *overlap* tienen un peor pronóstico en comparación con la EPOC o la AOS. Durante el sueño, los pacientes con EPOC y AOS sufren episodios más frecuentes de desaturación de oxígeno y presentan un mayor tiempo total de sueño con hipoxemia e hipercapnia que los pacientes con AOS sin EPOC.⁽¹²¹⁾
- ▶ Los episodios de apnea en pacientes con AOS y EPOC combinados tienen hipoxemia más profunda y más arritmias cardíacas.⁽¹²²⁾ Además, los pacientes con EPOC y AOS combinados tienen más probabilidades de desarrollar hipertensión pulmonar diurna^(123,124) que los pacientes con AOS o EPOC solamente.

Deterioro cognitivo

- ▶ El deterioro cognitivo (DC) es común en pacientes con EPOC.⁽¹²⁵⁾ Se ha sugerido una prevalencia promedio del 32%.⁽¹²⁶⁾ La prevalencia y la gravedad varían según el tipo de evaluación.⁽¹²⁷⁾ Las pruebas neuropsicológicas exhaustivas indican que hasta el 56% de los pacientes puede sufrir DC.^(128,129) Los estudios longitudinales indican un mayor riesgo de desarrollar DC en la EPOC diagnosticada en la mediana edad,^(125,130) y asocian la EPOC a desarrollo de demencia.⁽¹³¹⁾
- ▶ Se notificó DC en pacientes que padecían todo el rango de gravedad espirométrica.⁽¹²⁹⁾
- ▶ El DC se ha asociado a deterioro de las actividades básicas de la vida diaria,^(132,133) y se ha asociado de forma variable a deterioro del estado de salud.^(134,135)
- ▶ La coexistencia de DC y EPOC se ha asociado a mayor riesgo de hospitalización⁽¹³⁶⁾ y a mayor duración de la estancia durante la hospitalización debido a una exacerbación aguda.⁽¹³⁷⁾
- ▶ El impacto del DC en las habilidades de autogestión de los pacientes con EPOC sigue sin estar claro,⁽¹³²⁾ aunque se ha relacionado la incompetencia del inhalador con el DC.⁽¹³²⁾

La EPOC como parte de la multimorbilidad

- ▶ Un número cada vez mayor de personas de cualquier población que envejece sufrirá de multimorbilidad, definida como la presencia de dos o más enfermedades crónicas, y la EPOC está presente en la mayoría de los pacientes multimórbidos.
- ▶ Los pacientes multimórbidos tienen síntomas de múltiples enfermedades, y, por lo tanto, los síntomas y signos son complejos y, en la mayoría de los casos, se pueden atribuir a varias causas en el estado crónico, así como durante los eventos agudos.
- ▶ No hay evidencia de que la EPOC deba tratarse de manera diferente cuando es parte de una multimorbilidad; sin embargo, debe tenerse en cuenta que la mayoría de las pruebas provienen de ensayos en pacientes con EPOC como única enfermedad significativa.⁽¹³⁸⁾
- ▶ Los tratamientos deben ser sencillos a la luz de la intolerable polifarmacia a la que suelen estar expuestos estos pacientes.

Otras consideraciones

- ▶ Considere evaluar anemia y deficiencia de vitamina D en pacientes con EPOC.

REFERENCIAS

1. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; **33**(5): 1165-85.
2. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; **128**(4): 2099-107.
3. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; **32**(4): 962-9.
4. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; **28**(6): 1245-57.
5. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; **12**(7): 685-91.
6. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest* 2014; **145**(5): 972-80.
7. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; **107**(9): 1376-84.
8. Campo G, Napoli N, Serenelli C, Tebaldi M, Ferrari R. Impact of a recent hospitalization on treatment and prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; **167**(1): 296-7.

9. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; **31**(1): 204-12.
10. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; **11**: 122.
11. Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB, et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail* 2015; **21**(3): 240-9.
12. Leavitt BJ, Ross CS, Spence B, et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006; **114**(1 Suppl): I430-4.
13. Mascarenhas J, Lourenco P, Lopes R, Azevedo A, Bettencourt P. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J* 2008; **155**(3): 521-5.
14. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; **162**(4): 237-51.
15. Matamis D, Tsagourias M, Papathanasiou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *J Crit Care* 2014; **29**(2): 315.e7-14.
16. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(2): 138-48.
17. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019; **381**(24): 2304-14.
18. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J, et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units : Precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med* 2016; **16**(1): 97.
19. National Heart Lung & Blood Institute. Assessing Cardiovascular Risk: Systematic Evidence Review from the Risk Assessment Work Group. 2013. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/assessing-cardiovascular-risk> (último acceso octubre de 2021).
20. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(1): 51-7.
21. Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of Cardiovascular Events in Patients With COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation. *Chest* 2020; **158**(3): 973-85.
22. Adamson PD, Anderson JA, Brook RD, et al. Cardiac Troponin I and Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; **72**(10): 1126-37.
23. Hoiseth AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011; **66**(9): 775-81.
24. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003; **21**(6): 1012-6.
25. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; **18**(19): 2908-17.
26. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013; **68**(1): 114-6.
27. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; **142**(2): 305-11.
28. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; **125**(6): 2309-21.
29. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; **369**(16): 1491-501.
30. 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.
31. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010; **11**: 149.
32. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**(9356): 449-56.
33. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; **21**(1): 74-81.
34. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; **22**(6): 912-9.
35. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; **65**(8): 719-25.

36. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **387**(10030): 1817-26.
37. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012; **142**(2): 298-304.
38. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; **130**(23): e199-267.
39. Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med* 2004; **98**(10): 1016-24.
40. Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest* 1990; **98**(3): 672-8.
41. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(2): 189-97.
42. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(2): 155-61.
43. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, Mahmood A, Sharma G. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med* 2009; **121**(4): 76-81.
44. Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, et al. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2013; **8**(6): e68034.
45. Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, et al. beta-Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT. *Ann Am Thorac Soc* 2018; **15**(5): 608-14.
46. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; **136**(5): E359-86.
47. Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(1): 19-33.
48. López-Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J, Gonzalez-Aragoneses F, Novoa N, Sánchez-Palencia A. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **27**(1): 8-13.
49. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003; **163**(12): 1475-80.
50. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-- incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(8): 913-9.
51. Caramori G, Casolari P, Cavallese GN, Giuffrè S, Adcock I, Papi A. Mechanisms involved in lung cancer development in COPD. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; **43**(7): 1030-44.
52. Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: common pathogenesis, shared clinical challenges. *Proc Am Thorac Soc* 2012; **9**(2): 74-9.
53. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; **13**(4): 233-45.
54. Tammemagi MC, Lam SC, McWilliams AM, Sin DD. Incremental value of pulmonary function and sputum DNA image cytometry in lung cancer risk prediction. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; **4**(4): 552-61.
55. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007; **132**(6): 1932-8.
56. Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR, Reilly JJ, Sciruba FC, Weissfeld JL. Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction, and lung cancer in the pittsburgh lung screening study. *J Thorac Oncol* 2011; **6**(7): 1200-5.
57. Dhariwal J, Tennant RC, Hansell DM, et al. Smoking cessation in COPD causes a transient improvement in spirometry and decreases micronodules on high-resolution CT imaging. *Chest* 2014; **145**(5): 1006-15.
58. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; **365**(5): 395-409.
59. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; **382**(6): 503-13.
60. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; **355**(17): 1763-71.
61. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021; **325**(10): 962-70.
62. Aldrich MC, Mercaldo SF, Sandler KL, Blot WJ, Grogan EL, Blume JD. Evaluation of USPSTF Lung Cancer Screening Guidelines Among African American Adult Smokers. *JAMA Oncol* 2019; **5**(9): 1318-24.

63. Bandiera FC, Assari S, Livaudais-Toman J, Pérez-Stable EJ. Latino and Black smokers in the Health and Retirement Study are more likely to quit: the role of light smoking. *Tob Induc Dis* 2016; 14: 23.
64. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006; **354**(4): 333-42.
65. Kaplan RC, Bangdiwala SI, Barnhart JM, et al. Smoking among U.S. Hispanic/Latino adults: the Hispanic community health study/study of Latinos. *Am J Prev Med* 2014; **46**(5): 496-506.
66. Lin HH, Murray M, Cohen T, Colijn C, Ezzati M. Effects of smoking and solid-fuel use on COPD, lung cancer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study. *Lancet* 2008; **372**(9648): 1473-83.
67. Park HY, Kang D, Shin SH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax* 2020; **75**(6): 506-9.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Cancer Among People Who Never Smoked, noviembre de 2020, <https://www.cdc.gov/cancer/lung/nonsmokers/index.htm> [último acceso octubre de 2021].
69. de-Torres JP, Casanova C, Marín JM, et al. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: a pilot study. *Respir Med* 2013; **107**(5): 702-7.
70. Young RP, Hopkins RJ. Diagnosing COPD and targeted lung cancer screening. *Eur Respir J* 2012; **40**(4): 1063-4.
71. Lam VK, Miller M, Dowling L, Singhal S, Young RP, Cabebe EC. Community low-dose CT lung cancer screening: a prospective cohort study. *Lung* 2015; **193**(1): 135-9.
72. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014; **69**(6): 574-9.
73. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, FitzGerald JM, Marra CA, Lynd LD. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2019; **53**(6).
74. Seijo LM, Soriano JB, Peces-Barba G. New evidence on the chemoprevention of inhaled steroids and the risk of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2019; **53**(6).
75. Ge F, Feng Y, Huo Z, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among chronic obstructive pulmonary disease patients: a comprehensive analysis of nine prospective cohorts. *Transl Lung Cancer Res* 2021; **10**(3): 1266-76.
76. Kiri VA, Fabbri LM, Davis KJ, Soriano JB. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among COPD patients who quit smoking. *Respir Med* 2009; **103**(1): 85-90.
77. Lee YM, Kim SJ, Lee JH, Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int J Cancer* 2018; **143**(9): 2311-8.
78. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175**(7): 712-9.
79. Sandelin M, Mindus S, Thuresson M, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 1833-9.
80. Raymakers AJ, McCormick N, Marra CA, FitzGerald JM, Sin D, Lynd LD. Do inhaled corticosteroids protect against lung cancer in patients with COPD? A systematic review. *Respirology* 2017; **22**(1): 61-70.
81. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; **123**(11): 1001-6.
82. Sørli K, Thorvaldsen SM, Hatlen P. Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Lung Cancer, the HUNT Study. *Lung* 2018; **196**(2): 179-84.
83. Wu MF, Jian ZH, Huang JY, et al. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis and pneumonia increases lung cancer in patients with COPD. *BMC Cancer* 2016; **16**(1): 778.
84. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**(9356): 449-56.
85. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**(8): 775-89.
86. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; **378**(18): 1671-80.
87. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; **383**(1): 35-48.
88. 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.
89. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **387**(10030): 1817-26.
90. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *The clinical respiratory journal* 2010; **4**(1): 22-9.

91. Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(7): 885-90.
92. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008; **102**(5): 651-7.
93. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170**(12): 1286-93.
94. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, et al. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers. Men and COPD Patients at Increased Risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(5): 648-56.
95. Jaramillo J, Wilson C, Stinson D, et al. Erratum: reduced bone density and vertebral fractures in smokers. men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(7): 1112.
96. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(5): 604-11.
97. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; **127**(4): 1205-11.
98. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007; **167**(1): 60-7.
99. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008; **134**(4 Suppl): 43S-56S.
100. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010; **65**(3): 229-34.
101. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(8): 631-9.
102. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; **68** Suppl 2: ii1-30.
103. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; **8**(4): e60532.
104. Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J, Daumit G, Brown C, Dixon L. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004; **161**(12): 2317-9.
105. Jones DR, Macias C, Barreira PJ, Fisher WH, Hargreaves WA, Harding CM. Prevalence, severity, and co-occurrence of chronic physical health problems of persons with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2004; **55**(11): 1250-7.
106. Sampaio MS, Vieira WA, Bernardino IM, Herval AM, Flores-Mir C, Paranhos LR. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2019; **151**: 11-8.
107. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD* 2016; **13**(3): 399-406.
108. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; **363**(12): 1128-38.
109. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPDGene cohort. *Respir Res* 2014; **15**: 62.
110. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; **20**(1): 101-7.
111. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; **57**(8): 1453-7.
112. Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology* 2016; **21**(5): 883-90.
113. Benson VS, Mullerova H, Vestbo J, Wedzicha JA, Patel A, Hurst JR. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015; **109**(9): 1147-54.
114. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; **55**(8): 635-42.
115. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1465-75.
116. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; **11**(3): e0150532.
117. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; **294**(10): 1255-9.
118. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; **160**(11): 1683-9.

119. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; **328**(17): 1230-5.
120. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; **6**(4): 651-61.
121. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**(1): 82-6.
122. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985; **78**(1): 28-34.
123. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; **131**(6): 835-9.
124. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**(2): 345-9.
125. van Beers M, Janssen DJA, Gosker HR, Schols A. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: disease burden, determinants and possible future interventions. *Expert Rev Respir Med* 2018; **12**(12): 1061-74.
126. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, Leroi I, Connolly MJ. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017; **18**(5): 451 e1- e11.
127. Pierobon A, Ranzini L, Torlaschi V, et al. Screening for neuropsychological impairment in COPD patients undergoing rehabilitation. *PLoS One* 2018; **13**(8): e0199736.
128. Cleutjens FA, Franssen FM, Spruit MA, et al. Domain-specific cognitive impairment in patients with COPD and control subjects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 1-11.
129. Cleutjens F, Spruit MA, Ponds R, et al. Cognitive impairment and clinical characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2018; **15**(2): 91-102.
130. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Curr Alzheimer Res* 2013; **10**(5): 549-55.
131. Xie F, Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 403-8.
132. Baird C, Lovell J, Johnson M, Shiell K, Ibrahim JE. The impact of cognitive impairment on self-management in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Med* 2017; **129**: 130-9.
133. Martinez CH, Richardson CR, Han MK, Cigolle CT. Chronic obstructive pulmonary disease, cognitive impairment, and development of disability: the health and retirement study. *Ann Am Thorac Soc* 2014; **11**(9): 1362-70.
134. von Siemens SM, Perneczky R, Vogelmeier CF, et al. The association of cognitive functioning as measured by the DemTect with functional and clinical characteristics of COPD: results from the COSYCONET cohort. *Respir Res* 2019; **20**(1): 257.
135. Schure MB, Borson S, Nguyen HQ, et al. Associations of cognition with physical functioning and health-related quality of life among COPD patients. *Respir Med* 2016; **114**: 46-52.
136. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**(10): 1839-46.
137. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest* 2013; **144**(1): 119-27.
138. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management; NICE guideline [NG56] Fecha de publicación: 21 de septiembre de 2016. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56> (último acceso octubre de t 2021).

CAPÍTULO 7: COVID-19 Y EPOC

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- *Los pacientes con EPOC que presenten síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, agreguen fiebre y/o cualquier otro síntoma que pueda estar relacionado con COVID-19, incluso si son leves, deben someterse a pruebas para detectar una posible infección con el SARS-CoV-2.*
- *Los pacientes deben seguir tomando sus medicamentos respiratorios orales e inhalados para la EPOC prescritos, ya que no hay evidencia de que los medicamentos para la EPOC deban cambiarse durante esta pandemia de COVID-19.*
- *Durante los períodos de alta prevalencia de COVID-19 en la comunidad, la espirometría debe restringirse a pacientes que requieran pruebas urgentes o esenciales para el diagnóstico de EPOC y/o para evaluar el estado de la función pulmonar para procedimientos invasivos o cirugía.*
- *El distanciamiento físico y el confinamiento domiciliario, no deben conducir al aislamiento social ni a la inactividad. Los pacientes deben mantenerse en contacto con sus amigos y familiares a través de las telecomunicaciones y mantenerse activos. También deben asegurarse de tener suficiente medicación.*
- *Se debe alentar a los pacientes a utilizar recursos confiables para obtener información médica sobre COVID-19 y su manejo.*
- *Se debe proporcionar orientación para el seguimiento remoto (telefónico/virtual/en línea) de pacientes con EPOC y una lista de verificación imprimible.*

INTRODUCCIÓN

Para los pacientes con EPOC, la preocupación de desarrollar COVID-19, así como los efectos de la pandemia en las funciones básicas de la sociedad y/o los servicios sociales relacionados con su salud, impone factores estresantes adicionales a su condición. La pandemia de COVID-19 ha dificultado el manejo y diagnóstico de rutina de la EPOC como resultado de la reducción de las consultas presenciales, las dificultades para realizar la espirometría y la limitación en los programas tradicionales de rehabilitación pulmonar y atención domiciliaria. Los pacientes también se han enfrentado a una escasez de medicamentos.⁽¹⁾

La dramática propagación del virus SARS-CoV-2 ha ido acompañada de una enorme cantidad de publicaciones sobre el virus y sus consecuencias. Las declaraciones hechas en este Capítulo utilizan el abordaje GOLD publicado para la revisión de datos con base en la mejor evaluación de la evidencia actual.

RIESGO DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2

La proteína espiga del virus se uniría a la ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) durante la unión viral a las células huésped y la entrada viral también se vería facilitada por la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2).

⁽²⁾ Diferencias en la expresión de ECA2 y TMPRSS2 pueden modular la susceptibilidad individual y el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2. En la EPOC, la expresión del ARNm de ECA2 aumenta,⁽³⁻⁵⁾ y puede modularse con el uso de ICS.^(3,6-8)

Aún no se sabe definitivamente si tener EPOC afecta el riesgo de infectarse con SARS-CoV-2. Muy pocos estudios poblacionales que utilizan muestreo aleatorio han evaluado los factores de riesgo para dar positivo en la prueba del SARS-CoV-2, la mayoría ha analizado muestras de pacientes remitidos para la prueba o que presentan síntomas y muy

pocos contienen información sobre comorbilidades. Una encuesta poblacional con muestreo aleatorio no encontró un mayor riesgo de infección.⁽⁹⁾ De manera similar, la mayoría de los estudios de personas en la comunidad a las que se les hizo la prueba del SARS-CoV-2 no ha mostrado que la enfermedad respiratoria crónica sea un factor de riesgo independiente para dar positivo,^(10, 11) aunque al menos uno lo ha hecho.⁽¹²⁾

Muchos estudios que informan sobre las comorbilidades de los pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital han sugerido una prevalencia de EPOC más baja de lo que cabría esperar de la prevalencia poblacional;⁽¹³⁻¹⁵⁾ estos hallazgos están limitados por tamaños de muestra pequeños y datos incompletos sobre comorbilidades. Un amplio estudio con datos completos sobre comorbilidades mostró una alta prevalencia de EPOC entre los ingresados (19%),⁽¹⁶⁾ aunque muchos pacientes tenían múltiples comorbilidades, y un estudio adicional de una cohorte de atención primaria de 8,28 millones de pacientes mostró que tener EPOC era un factor de riesgo independiente de ingreso hospitalario (HR 1,55; IC 95% 1,46-1,64).⁽¹²⁾

También se ha informado en algunas series,⁽¹⁵⁻²³⁾ pero no en todas,^(12,24-26) que la EPOC aumenta de forma independiente el riesgo de enfermedad grave o muerte. Se han propuesto muchos factores para explicar el aumento del riesgo de resultados desfavorables, incluyendo mala adherencia al tratamiento, dificultades para realizar la autogestión, acceso limitado a la atención durante la pandemia y una reserva pulmonar reducida.^(27,28) Existen pruebas de una caída en las tasas de hospitalización por EPOC durante la pandemia.^(20,29-31) Las razones de esto siguen sin estar claras, pero los pacientes que experimenten síntomas de una exacerbación deben ser evaluados de la forma habitual durante la pandemia y hospitalizados si es necesario.

En los análisis multivariados, la EPOC preexistente no parece aumentar el riesgo de que los pacientes desarrollen síntomas a largo plazo después de COVID aguda.^(32,33)

Actualmente no hay estudios revisados por pares que hayan evaluado el efecto del tabaquismo sobre el riesgo de infección por SARS-CoV-2, pero los estudios sugieren que fumar está asociado a mayor gravedad de la enfermedad y riesgo de muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19.⁽³⁴⁾

En resumen, según la evidencia actual, los pacientes con EPOC no parecen tener un riesgo mucho mayor de infección por SARS-CoV-2, pero esto puede reflejar el efecto de las estrategias de protección. Tienen un mayor riesgo de hospitalización por COVID-19 y pueden tener un mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave y de muerte.

ESTUDIOS

Pruebas de infección por SARS-CoV-2

Los pacientes con EPOC que presenten síntomas respiratorios, fiebre u otros síntomas que sugieran una infección por SARS-CoV-2, incluso si son leves, deben someterse a pruebas para detectar una posible infección (**Figura 7.1**). Se han informado pruebas de RT-PCR falsas negativas en pacientes con hallazgos de TC de COVID-19 que finalmente dieron positivo con muestras seriadas.⁽³⁵⁾ Si los pacientes con EPOC han estado expuestos a alguien con una infección conocida por COVID-19, deben comunicarse con su proveedor de salud para definir la necesidad de pruebas específicas. Las pruebas de anticuerpos se pueden utilizar para respaldar la evaluación clínica de los pacientes que se presentan tardíamente.

La detección del SARS-CoV-2 no excluye la posibilidad de coinfección con otros patógenos respiratorios.⁽³⁶⁾ El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. recomienda las pruebas para otros patógenos respiratorios, además de las pruebas para el SARS-CoV-2 según edad, época del año y clínica del paciente.

Algunos pacientes experimentan reactivación al mantenerse como portadores del virus de larga duración o se vuelven a infectar, y esto podría estar influenciado por comorbilidades o fármacos que obstaculizan la respuesta inmunitaria.⁽³⁷⁾ Se deben realizar pruebas repetidas en pacientes con sospecha de recurrencia o recaída por COVID-19.

El microbioma pulmonar es diferente en pacientes con EPOC que en sujetos sanos.⁽³⁸⁾ El microbioma pulmonar puede modificar la respuesta inmunitaria a infecciones virales pero, hasta la fecha, no hay evidencia directa de estudios en humanos o animales sobre la función del microbioma pulmonar en modificar la COVID-19⁽³⁹⁾ ni sobre sus posibles efectos en pacientes con EPOC.

Pruebas de espirometría y función pulmonar

La realización de pruebas de espirometría y función pulmonar puede provocar la transmisión del SARS-CoV-2 como resultado de la tos y la formación de gotitas durante las pruebas.^(40,41) Durante los períodos de alta prevalencia de COVID-19 en la comunidad, la espirometría debe limitarse a pacientes que requieran pruebas urgentes o esenciales para el diagnóstico de EPOC y/o para evaluar el estado de la función pulmonar para procedimientos intervencionistas o cirugía. La ATS y la ERS han brindado recomendaciones con respecto a las pruebas y las precauciones que deben tomarse.^(40,41) Siempre que sea posible, se debe realizar a los pacientes un test de RT-PCR para el SARS-CoV-2 y los resultados deben disponibles antes de realizar la prueba. Los pacientes con un test de RT-PCR positivo normalmente deben retrasar la prueba hasta que sea negativo.

Cuando no se dispone de espirometría de rutina, se puede usar la medición domiciliaria del flujo espiratorio máximo (PEF) combinada con cuestionarios validados para respaldar o refutar un posible diagnóstico de EPOC.⁽⁴²⁻⁴⁵⁾ Sin embargo, el PEF no se correlaciona bien con los resultados de la espirometría,⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ tiene baja especificidad⁽⁴⁹⁾ y no puede diferenciar alteraciones obstructivas y restrictivas de la función pulmonar. Al hacer un diagnóstico de EPOC, la obstrucción al flujo de aire también puede confirmarse dándoles a los pacientes espirómetros electrónicos portátiles personales,^(50,51) e instruyéndoles en su uso y observándolos desde sus hogares mediante tecnología de videoconferencia.

Broncoscopia

En algunos pacientes con EPOC, es posible que se requiera una broncoscopia diagnóstica y terapéutica durante la pandemia de COVID-19. La broncoscopia electiva debe retrasarse hasta que los pacientes tengan una prueba de PCR negativa.^(52,53) En casos urgentes donde se desconoce el estado de infección por COVID-19, todos los casos deben tratarse como si fueran positivos. Se debe usar un broncoscopio desechable si está disponible⁽⁵²⁾ y el personal debe usar EPP.

Radiología

La radiografía de tórax no tiene sensibilidad en la infección por COVID-19 leve o temprana⁽⁵⁴⁾ y no está indicada de manera rutinaria como prueba de detección de COVID-19 en personas asintomáticas. La radiografía de tórax está indicada en pacientes con EPOC con síntomas moderados a graves de COVID-19 y para aquellos con evidencia de empeoramiento del estado respiratorio (**Figura 7.1**).⁽⁵⁵⁾ Las alteraciones radiológicas en la neumonía por COVID-19 son en su mayoría bilaterales.⁽⁵⁶⁾ La radiografía de tórax puede ser útil para excluir o confirmar diagnósticos alternativos (p. ej., neumonía lobar, neumotórax o derrame pleural). También es posible utilizar la ecografía pulmonar en la consulta del paciente para detectar las manifestaciones pulmonares de COVID-19.⁽⁵⁷⁾

El tamizaje con tomografía computarizada (TC) puede mostrar evidencia de neumonía en individuos asintomáticos infectados de SARS-CoV-2⁽⁵⁸⁾ y se han informado pruebas de RT-PCR falsas negativas en pacientes con hallazgos de TC de COVID-19 que finalmente dieron positivo.⁽³⁵⁾ Se han hecho recomendaciones sobre el uso de la TC como parte de las pruebas de diagnóstico y la evaluación de la gravedad en COVID-19⁽⁵⁵⁾ y no existen consideraciones especiales para los pacientes con EPOC. Se revisaron las características iniciales de COVID-19 en la TC y su progresión a lo largo del tiempo.⁽⁵⁹⁾ Los pacientes con EPOC y COVID-19 tienen una mayor prevalencia de opacidades en vidrio esmerilado, sombreado local en parches y anomalías intersticiales en la TC en comparación con los pacientes sin EPOC.⁽⁶⁰⁾ Una pequeña serie de casos de pacientes con enfisema y COVID-19 encontró que muchos tenían opacidades bilaterales en vidrio esmerilado con áreas de consolidación; sin embargo, el patrón fue variable y los pacientes tenían una enfermedad más pronunciada en las bases pulmonares.⁽⁶¹⁾

La disponibilidad de la TC puede estar limitada por los requisitos de control de infecciones⁽⁶²⁾ y cuando el acceso a la TC es limitado, la radiografía de tórax puede ser preferible para los pacientes con COVID-19, a menos que las características de empeoramiento respiratorio justifiquen el uso de TC. Se ha informado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19,⁽⁶³⁻⁶⁸⁾ en caso de sospecha de embolia pulmonar, se debe realizar una angiotomografía.

PUNTOS CLAVE PARA EL MANEJO DE LA EPOC ESTABLE DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

ESTRATEGIAS DE PROTECCIÓN

- Seguir medidas básicas para el control de la infección
- Usar mascarillas de protección facial
- Considerar confinamiento/permanencia en el domicilio
- Tener la vacuna frente a la COVID-19 de acuerdo con las recomendaciones nacionales

ESTUDIOS

- Solo espirometrías esenciales

TERAPIA FARMACOLÓGICA

- Asegurar suministro adecuado de la medicación
- Continuar sin cambios, incluyendo los ICS

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

- Asegurar vacunación antigripal anual
- Mantener la actividad física

TABLA 7.1

ESTRATEGIAS DE PROTECCIÓN PARA PACIENTES CON EPOC

Los pacientes con EPOC deben seguir las medidas básicas de control de infecciones para ayudar a prevenir la infección por SARS-CoV-2, incluyendo el distanciamiento social y el lavado de manos. El uso de mascarilla facial puede reducir el riesgo de propagación de la infección (control de la fuente).⁽⁶⁹⁾ Se desconoce la eficacia de las mascarillas y los respiradores para proteger a los pacientes contra las infecciones, pero tanto las mascarillas quirúrgicas como los respiradores N95 fueron efectivos para prevenir enfermedades tipo-influenza e influenza confirmada en el laboratorio entre los trabajadores de la salud.⁽⁷⁰⁾ El *American College of Chest Physicians*, la *American Lung Association*, la *ATS* y la *COPD Foundation* han emitido una declaración conjunta sobre la importancia de que los pacientes con enfermedad pulmonar crónica usen mascarillas faciales durante la pandemia de COVID-19.⁽⁷¹⁾

El uso de una mascarilla N95 ajustada introduce una resistencia inspiratoria adicional. La frecuencia respiratoria, la saturación periférica de oxígeno y los niveles de CO₂ exhalado se vieron afectados negativamente en los pacientes con EPOC que usaban una mascarilla N95 durante 10 minutos en reposo seguidos de 6 minutos de marcha,⁽⁷²⁾ sin embargo, el uso de una mascarilla quirúrgica no parece afectar la ventilación incluso en pacientes con grave limitación al flujo de aire.⁽⁷³⁾ En algunos países donde el uso de mascarillas es obligatorio en ciertos entornos, se pueden hacer excepciones para los pacientes que están sin aliento y no pueden tolerar el uso de una mascarilla. Siempre que sea posible, los pacientes deben usar mascarillas. En la mayoría de los casos, una cubierta facial más holgada, o incluso un protector facial, puede ser tolerable y eficaz.^(74,75)

Se deben seguir las reglas normales para los pacientes con oxigenoterapia crónica si se planea viajar en avión,⁽⁷⁶⁾ aunque los pacientes deben evitar viajar a menos que sea esencial. Se debe administrar oxígeno suplementario mediante una cánula nasal⁽⁷⁷⁾ empleando una mascarilla quirúrgica y manteniendo distanciamiento.

El confinamiento, o permanencia en un lugar, es una forma de proteger a las personas que son extremadamente vulnerables para que no entren en contacto con el coronavirus. Es una alternativa a las medidas de distanciamiento

físico o bloqueos a gran escala. Se ha introducido en algunos países para pacientes con EPOC grave. En el Reino Unido, se recomendó a los pacientes con EPOC que se protegieran si tenían un FEV₁ <50%, mMRC ≥3, antecedentes de hospitalización por una exacerbación o requerían oxigenoterapia crónica o VNI. Los modelos sugieren que el confinamiento es una estrategia eficaz para proteger a las personas y controlar el impacto del SARS-CoV-2.⁽⁷⁸⁾ Si a los pacientes con EPOC se les pide que se protejan, es importante que se les dé consejos sobre cómo mantenerse activos y ejercitarse tanto como sea posible mientras dure el confinamiento. Se deben hacer planes para garantizar que se puedan mantener los suministros de alimentos, medicamentos, oxígeno, servicios de salud de apoyo y otras necesidades básicas.

Es probable que haya desafíos particulares en el uso de confinamiento en países de bajos y medianos ingresos, incluyendo el hecho de que muchas familias no podrán designar una habitación separada para las personas de alto riesgo y pueden depender de los ingresos o el apoyo doméstico que estas personas proporcionan.⁽⁷⁹⁾

Vacunación

Las vacunas frente a la COVID-19 son altamente efectivas contra la infección por SARS-CoV-2 que requiere hospitalización, ingreso en la UCI o visita al departamento de emergencias o clínica de atención de urgencia, incluyendo aquellos con enfermedad respiratoria crónica.⁽⁸⁰⁾ Los pacientes con EPOC deben recibir la vacuna frente a la COVID-19 en consonancia con las recomendaciones nacionales.

DIFERENCIACIÓN DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 DE LOS SÍNTOMAS DIARIOS DE LA EPOC

Diferenciar los síntomas de la infección por COVID-19 de los síntomas habituales de la EPOC puede ser un desafío. La tos y la dificultad para respirar se encuentran en más del 60% de los pacientes con COVID-19, pero generalmente también se acompaña de fiebre (>60% de los pacientes), así como fatiga, confusión, diarrea, náuseas, vómitos, dolores y molestias musculares, anosmia, disgeusia y cefaleas.⁽¹⁶⁾

En la COVID-19, los síntomas pueden ser leves al principio, pero puede ocurrir un rápido deterioro de la función pulmonar (**Figura 7.1**). El pródromo de síntomas más leves es especialmente problemático en pacientes con EPOC subyacente que pueden tener una reserva pulmonar ya disminuida. La falta de reconocimiento de los síntomas prodrómicos puede retrasar el diagnóstico temprano y los datos preliminares indican que los pacientes con EPOC que informaron de exacerbaciones y en los que se sospechaba que tenían una infección por COVID-19 se sometieron con poca frecuencia a la prueba para demostrar su presencia.⁽⁸¹⁾ Es necesario mantener un alto índice de sospecha de COVID-19 en pacientes con EPOC que presentan síntomas de exacerbaciones, especialmente si se acompañan de fiebre, alteración del gusto u olfato o molestias gastrointestinales.

Los síntomas persistentes en pacientes con EPOC pueden causar dificultades de diagnóstico. Un estudio encontró que solo el 65% de las personas había regresado a su nivel anterior de salud a los 14-21 días después de dar positivo por SARS-CoV-2.⁽⁸²⁾ Algunos pacientes continúan experimentando tos, fatiga y dificultad para respirar durante semanas, y una proporción menor durante meses.⁽⁸²⁻⁸⁴⁾ La recuperación tardía fue más común en personas con múltiples afecciones médicas crónicas, pero no se relacionó específicamente con tener EPOC.⁽⁸²⁾

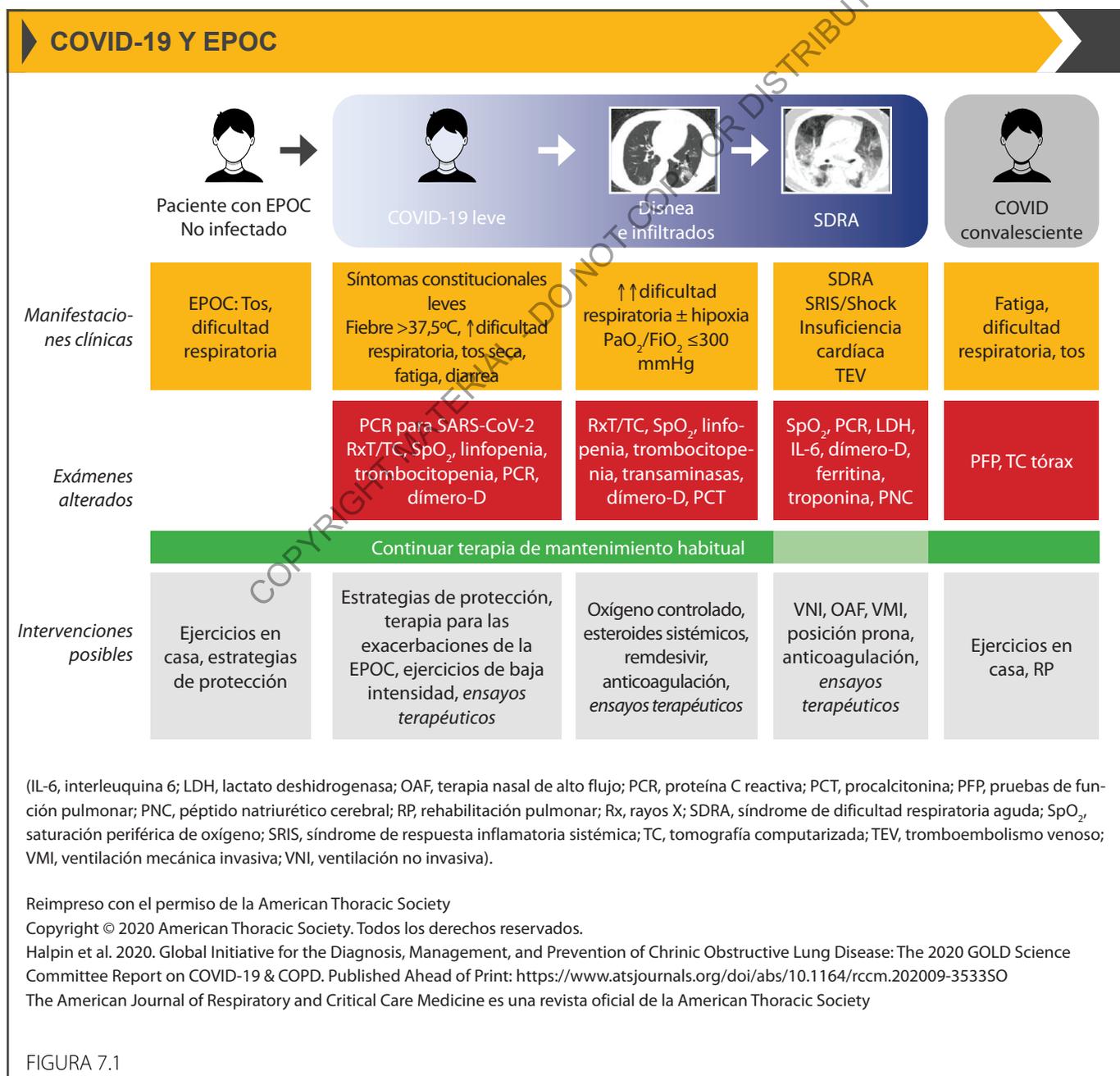
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE MANTENIMIENTO PARA LA EPOC DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

El uso de corticosteroides inhalados y sistémicos ha sido controvertido en la prevención y el tratamiento de la EPOC durante la pandemia de COVID-19. Los ICS tienen un efecto protector general contra las exacerbaciones en pacientes con EPOC con antecedentes de exacerbaciones (**Capítulo 3**). Sin embargo, existe un mayor riesgo de neumonía asociado al uso de ICS, lo que genera preocupaciones de que la inmunosupresión con ICS podría aumentar la susceptibilidad a infecciones en algunas personas.

Los estudios de laboratorio muestran que los corticosteroides reducen la producción de interferones antivirales (tipo I y III), aumentando la replicación del rinovirus y el virus de la influenza.⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾ En contraste, otros datos de laboratorio muestran que los corticosteroides y los broncodilatadores de acción prolongada pueden reducir la replicación de coronavirus, incluyendo el SARS-CoV-2.⁽⁸⁸⁾ Estos estudios de laboratorio que sugieren un efecto protector potencial de los ICS contra la COVID-19 no han sido validados por estudios clínicos.

Una revisión sistemática de la literatura no identificó estudios clínicos en pacientes con EPOC sobre la relación entre el uso de ICS y los resultados clínicos con las infecciones por coronavirus, incluyendo la COVID-19, el SARS y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS).⁽⁸⁹⁾ Un estudio más reciente mostró que el uso de ICS en la EPOC no fue protector y planteó la posibilidad de que aumentara el riesgo de desarrollar COVID-19,⁽⁹⁰⁾ pero es probable que haya desviación de resultados por la indicación de ICS.⁽⁹¹⁾ No hay datos concluyentes que apoyen la alteración del tratamiento farmacológico de mantenimiento de la EPOC, ya sea para reducir el riesgo de desarrollar COVID-19, o por el contrario debido a que el tratamiento farmacológico pueda aumentar el riesgo de desarrollar COVID-19.

De manera similar, no hay datos sobre el uso de broncodilatadores de acción prolongada, LAMA o LABA, roflumilast, macrólidos en pacientes con EPOC y resultados clínicos/riesgo de infección por SARS-CoV-2; por lo tanto, a menos que surja evidencia, estos pacientes deben continuar con los medicamentos necesarios para la EPOC.



Uso de nebulizadores

La terapia con aerosol aumenta la generación de gotitas y el riesgo de transmisión de enfermedades. Aunque la mayor parte del aerosol emitido proviene del dispositivo,^(92,93) existe el riesgo de que los pacientes exhalen el aerosol contaminado y que las gotitas producidas al toser cuando se usa un nebulizador puedan dispersarse más ampliamente por el gas impulsor. Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 es viable en aerosoles hasta por 3 horas⁽⁹⁴⁾ y se ha informado la transmisión a los trabajadores de la salud expuestos a un paciente hospitalizado con COVID-19 que recibe terapia nebulizada.⁽⁹⁵⁾ Si es posible, los inhaladores de dosis medidas presurizados (pMDI), los inhaladores de polvo seco (DPI) y los inhaladores de niebla fina (SMI) deben usarse en lugar de nebulizadores para la administración de medicamentos. Los riesgos de que la terapia nebulizada propague la infección a otras personas en los hogares de los pacientes pueden minimizarse evitando su uso en presencia de otras personas y asegurándose de que el nebulizador se use cerca de ventanas abiertas o en áreas de mayor circulación de aire.⁽⁹⁶⁾

Es posible que se necesiten nebulizadores en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 que reciben soporte ventilatorio. En este caso, es vital mantener intacto el circuito y prevenir la transmisión del virus. El uso de un nebulizador de malla en pacientes ventilados permite agregar medicamentos sin necesidad de romper el circuito para la administración de medicamentos en aerosol.⁽⁹⁷⁾

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO PARA LA EPOC DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

Durante la pandemia de COVID-19, los pacientes con EPOC deben continuar con su tratamiento no farmacológico (**Capítulo 4**).⁽⁹⁸⁾ Los pacientes deben recibir su vacuna anual contra la influenza, aunque la logística de proporcionarlas mientras se mantiene el distanciamiento social será un desafío.⁽⁹⁹⁾ No hay razón para modificar los abordajes de cuidados paliativos debido a la COVID-19.

Muchos programas de rehabilitación pulmonar han sido suspendidos durante la pandemia para reducir los riesgos de propagación del SARS-CoV-2. Mientras las tasas de casos sean altas, no es apropiada la rehabilitación con base en un centro. Se debe alentar a los pacientes a mantenerse activos en casa y pueden recibir apoyo de programas de rehabilitación domiciliarios que, aunque probablemente sean menos efectivos que la rehabilitación pulmonar tradicional con supervisión (**Capítulo 3**), probablemente sean mejores que no ofrecer rehabilitación. Las soluciones basadas en tecnología, como las aplicaciones basadas en la *web* o para teléfonos inteligentes,⁽¹⁰⁰⁾ pueden ser útiles para apoyar la rehabilitación en el hogar durante la pandemia. A medida que se reinicien los programas, se deben aplicar los principios generales de control de infecciones y seguir las directrices locales.⁽¹⁰¹⁾

REVISIÓN DE PACIENTES CON EPOC DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

Para minimizar la propagación del SARS-CoV-2, muchos sistemas de salud han reducido las visitas personales y han introducido consultas remotas mediante enlaces en línea, por teléfono y por video. La revisión de rutina de los pacientes con EPOC se puede realizar de forma remota⁽¹⁰²⁾ y hemos creado una herramienta para respaldar estas interacciones que incluye instrucciones sobre cómo prepararse para la visita remota, establecer la agenda de la visita con el paciente y proporcionar una lista de verificación estandarizada para el seguimiento (ver sección sobre seguimiento al final del **Capítulo 7**).

TRATAMIENTO DE LA COVID-19 EN PACIENTES CON EPOC

Los ensayos clínicos aleatorizados de tratamientos dirigidos a la COVID-19 se han centrado en agentes antivirales y tratamientos antiinflamatorios. Algunos han producido resultados positivos, incluyendo el fármaco remdesivir⁽¹⁰³⁾ y los esteroides sistémicos para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave.⁽¹⁰⁴⁾ En estos ensayos no se presentaron análisis de subgrupos de pacientes con EPOC.

En ausencia de datos de subgrupos, recomendamos que los pacientes con EPOC que padecen COVID-19 sean tratados con el mismo estándar de tratamiento que otros pacientes con COVID-19 (**Tabla 7.2**). Es importante destacar que no se conocen

interacciones medicamentosas entre el remdesivir y los tratamientos para la EPOC inhalados. Además, abogamos por que los pacientes con EPOC se incluyan en ensayos controlados aleatorizados de tratamientos con COVID-19 y que se presenten análisis de subgrupos de sus resultados.

PUNTOS CLAVE PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON EPOC Y SOSPECHA O CONFIRMACIÓN DE COVID-19	
PRUEBAS DE SARS-CoV-2	
<ul style="list-style-type: none"> • PCR de hisopado/saliva si aparecen nuevos o empeoran los síntomas, fiebre y/o cualquier otro síntoma que pudiera estar relacionado con COVID 	
OTRAS INVESTIGACIONES	
<ul style="list-style-type: none"> • Evitar espirometrías a menos que sea necesario • Considerar TC para neumonía por COVID y excluir otros diagnósticos, por ejemplo embolismo pulmonar • Evitar bronoscopías a menos que sea necesario • Evaluar coinfecciones 	
TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA EPOC	
<ul style="list-style-type: none"> • Asegurar suministro adecuado de la medicación • Continuar terapia de mantenimiento sin cambios, incluyendo los ICS • Emplear antibióticos y esteroides orales en línea con las recomendaciones para las exacerbaciones • Evitar nebulizaciones siempre que sea posible 	
TERAPIA NO FARMACOLÓGICA PARA LA EPOC	
<ul style="list-style-type: none"> • Mantener la actividad física siempre que sea posible 	
ESTRATEGIAS DE PROTECCIÓN	
<ul style="list-style-type: none"> • Tener la vacuna frente a la COVID-19 de acuerdo con las recomendaciones nacionales • Seguir las medidas básicas para el control de la infección • Mantener el distanciamiento físico • Usar mascarilla 	
TERAPIA PARA LA COVID-19	
<ul style="list-style-type: none"> • Emplear esteroides sistémicos y remdesivir según se recomienda para pacientes con COVID-19 • Emplear OAF o VNI para insuficiencia respiratoria, de ser posible • Emplear ventilación mecánica invasiva si fracasan OAF o VNI • Rehabilitación post-COVID-19 • Asegurar seguimiento post-COVID-19 apropiado 	
TABLA 7.2	

EXACERBACIONES DE LA EPOC

La prevención y el tratamiento de las exacerbaciones son objetivos importantes en el manejo de la EPOC (**Capítulo 4**). La infección por COVID-19 ha introducido obstáculos particulares para la prevención y el tratamiento de las exacerbaciones.⁽²⁸⁾ Esto incluye acceso limitado a terapias debido a su uso para pacientes con COVID-19 sin EPOC, interrupciones en las cadenas de suministro globales y la incapacidad de los pacientes para pagar los medicamentos debido a las dificultades económicas asociadas a la pandemia.⁽²⁸⁾ Por el contrario, a medida que los países se cerraron y las actividades industriales se cerraron, las emisiones de contaminantes se redujeron sustancialmente y la calidad del aire ambiental mejoró.⁽¹⁰⁵⁾ Esto podría haber contribuido a las reducciones informadas en las admisiones hospitalarias para EPOC durante la pandemia de COVID-19.^(29,30)

Los coronavirus se encuentran entre los virus respiratorios que desencadenan las exacerbaciones de la EPOC.⁽¹⁰⁶⁾ Hasta la fecha, no se notificaron infecciones por MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2 en las exacerbaciones de la EPOC. No obstante, cualquier paciente con EPOC con infección por SARS-CoV-2 que presente síntomas respiratorios que requieran cambios en sus medicamentos de mantenimiento cumpliría con la definición de exacerbación (**Capítulo 5**). Distinguir los síntomas de una exacerbación típica de la infección por COVID-19 puede ser extremadamente difícil ya que muchos de los síntomas se superponen. Si se sospecha una infección por COVID-19, se debe realizar una prueba de RT-PCR. Si se confirma la infección por COVID-19, el tratamiento para la infección por COVID-19 debe realizarse independientemente de la presencia de EPOC.

La infección por SARS-CoV-2 causa un patrón distinto de cambios fisiopatológicos que incluyen lesión vascular, neumonitis asociada a hipoxemia, coagulopatía, niveles altos de inflamación sistémica (“tormenta de citocinas”) y compromiso de múltiples órganos.^(107,108) Estas características son muy diferentes de las exacerbaciones típicas de la EPOC.⁽¹⁰⁹⁾ Sin embargo, la infección por SARS-CoV-2 puede parecerse a una exacerbación de la EPOC. La fiebre, la anorexia, las mialgias y los síntomas gastrointestinales se notifican con más frecuencia en la COVID-19 que en las exacerbaciones de la EPOC, mientras que la producción de esputo es menos común. La linfopenia pronunciada es un hallazgo común de la infección por SARS-CoV-2.^(65,110) Los pacientes con EPOC que desarrollan COVID-19 informaron más fatiga, disnea y diarrea graves que aquellos sin EPOC.⁽⁶⁰⁾

En pacientes con COVID-19, la linfopenia, trombocitopenia, dímero D elevado, péptido C reactivo (PCR), procalcitonina, creatinina quinasa, transaminasas, creatinina y lactato deshidrogenasa (LDH) se relacionan de forma independiente con un mayor riesgo de resultados desfavorables.⁽¹¹¹⁾ No hay razón para sospechar que esto sea diferente en los pacientes con EPOC con COVID-19 (**Figura 7.1**).

Corticosteroides sistémicos

Se ha planteado cautela sobre el uso generalizado de corticosteroides sistémicos en pacientes con COVID-19.^(112,113) Los estudios observacionales en pacientes con SARS y MERS no informaron de una asociación entre los corticosteroides sistémicos (a menudo en dosis altas) y una mejor supervivencia, pero sugirieron que los corticosteroides inducían efectos secundarios, incluyendo osteonecrosis, y reducción de la eliminación viral.⁽¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾ Inicialmente, la OMS recomendó en contra del uso rutinario de corticosteroides en la infección por COVID-19 al comienzo de la pandemia, excepto en dos situaciones clínicas: síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y exacerbaciones de la EPOC, en las que se reconoció una indicación específica de corticosteroides sistémicos.⁽¹¹⁸⁾

En un amplio ensayo aleatorizado en pacientes hospitalizados con COVID-19 se demostró que el tratamiento con dexametasona a 6 mg/día durante un máximo de 10 días redujo la mortalidad en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva o solamente oxígeno solo.⁽¹⁰⁴⁾ En un pequeño estudio observacional también se informó que el uso de metilprednisolona se relacionó con una mayor supervivencia en pacientes con COVID-19 con SDRA.⁽¹¹⁹⁾ En estudios adicionales también se informaron los beneficios de los glucocorticoides sistémicos en la reducción de la mortalidad a los 28 días en pacientes con neumonía por COVID-19, especialmente aquellos que no están con ventilación mecánica invasiva o compresión de soporte.⁽¹²⁰⁾

Los esteroides sistémicos deben ser usados en las exacerbaciones de la EPOC de acuerdo con las indicaciones habituales (**Capítulo 5**), haya o no evidencia de infección por SARS-CoV-2, ya que no hay evidencia de que este abordaje modifique la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 o que empeore los resultados (**Figura 7.1**).

Antibióticos

El tratamiento con antibióticos para una exacerbación de la EPOC está indicado si los pacientes tienen al menos dos de los tres síntomas cardinales, incluyendo un aumento de la purulencia del esputo, o si el paciente requiere ventilación mecánica (**Capítulo 5**).

Se han notificado coinfecciones bacterianas en la COVID-19 con poca frecuencia.⁽¹²¹⁾ Sin embargo, el riesgo de coinfecciones aumenta con la gravedad de la COVID-19. Se han detectado coinfecciones bacterianas mediante pruebas de PCR multiplex en hasta el 46% de las muestras recolectadas en una pequeña cohorte de pacientes con COVID-19 ingresados en una UCI.⁽¹²²⁾ El diagnóstico de coinfección en pacientes con COVID-19 puede ser difícil, en particular en sujetos críticamente

enfermos, ya que la presentación clínica, los biomarcadores y los datos de imagen pueden no ser útiles. En la práctica, a la mayoría de los pacientes hospitalizados, en particular a los pacientes graves, se les ha prescrito una terapia antibiótica empírica.^(110,123) Las pautas actuales de la OMS recomiendan antibióticos de amplio espectro en pacientes con COVID-19 grave, según las guías locales/nacionales, y en casos de infecciones por COVID-19 más leves cuando hay sospecha clínica de infección bacteriana.⁽¹¹⁸⁾ En ausencia de estudios específicos, estas consideraciones generales también se aplicarían a los pacientes con EPOC infectados con SARS-CoV-2.

Los antibióticos deben usarse en las exacerbaciones de la EPOC de acuerdo con las indicaciones habituales (**Capítulo 5**), haya o no evidencia de infección por SARS-COV-2, particularmente porque los pacientes con EPOC que desarrollan COVID-19 desarrollan con mayor frecuencia coinfecciones bacterianas o fúngicas.⁽⁶⁰⁾

COMPLICACIONES PULMONARES Y EXTRAPULMONARES

El SDRA puede ser parte de la COVID-19 y podría considerarse la principal complicación pulmonar de la COVID-19⁽¹²⁴⁾ con infección viral en áreas de lesión activa en curso que contribuyen al daño pulmonar persistente y temporalmente heterogéneo.⁽¹²⁵⁾ Algunos informes preliminares sugirieron que el SDRA en este contexto puede diferir del SDRA típico.^(126,127) Sin embargo, estudios posteriores sugirieron que el SDRA clásico también se presenta con una gran variabilidad en la gravedad pulmonar⁽¹²⁸⁾ y que existe una superposición considerable entre los pacientes con SDRA clásico y COVID-19.^(129,130) No está claro si las consecuencias a largo plazo de esta forma de SDRA difieren de las lesiones fibróticas descritas anteriormente.^(131,132)

Aunque el tracto respiratorio es el principal objetivo de la COVID-19, la afectación extrapulmonar es frecuente y contribuye a la morbilidad, la discapacidad y la mortalidad.^(108,133) Ocurren manifestaciones renales, cardíacas, nerviosas, cutáneas, hepáticas y gastrointestinales.⁽¹³⁴⁾ Sin embargo, no está claro si estas manifestaciones son causadas directamente por la infección del SARS-CoV-2, o por fenómenos secundarios que incluyen respuestas inmunes inapropiadas o abrumadoras, angiopatía, tratamiento o daño isquémico debido al deterioro de las funciones respiratorias. Las comorbilidades respiratorias concomitantes, como la EPOC, pueden agravar estos procesos. En comparación con la carga viral pulmonar, se han informado niveles más bajos de SARS-CoV-2 en riñones, hígado, corazón y cerebro,⁽¹³⁵⁾ lo que sugiere una participación secundaria más que primaria de estos órganos.

Anticoagulación

Se ha asociado la COVID-19 con un estado de hipercoagulabilidad⁽⁶³⁾ y las tasas de tromboembolismo venoso (TEV) tanto en la UCI como en los pacientes en sala son de 2 a 4 veces más altas de lo esperado a pesar de la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada.⁽¹³⁶⁾ Los pacientes con EPOC ya tienen un mayor riesgo de TEV^(137,138) y los hospitalizados con COVID-19 deben recibir tromboprofilaxis farmacológica (**Figura 7.1**). En respuesta a las altas tasas a pesar de la profilaxis, muchos protocolos institucionales adoptaron una estrategia de dosis de intensidad intermedia (es decir, HBPM dos veces al día en lugar de una vez al día) o incluso una dosis de intensidad terapéutica para la tromboprofilaxis.⁽¹³⁹⁾ En general, se prefiere la HBPM sobre la heparina no fraccionada para reducir la exposición del personal, pero los médicos deben seguir las guías locales sobre la dosificación y el fármaco.

SOPORTE RESPIRATORIO PARA PACIENTES CON EPOC CON NEUMONÍA POR COVID-19

La prevalencia de insuficiencia respiratoria hipóxica en pacientes con COVID-19 es de alrededor del 19%.⁽¹⁴⁰⁾ El soporte ventilatorio se ha utilizado en hasta el 20% de los pacientes que desarrollan hipoxemia grave debido a la COVID-19⁽¹⁴¹⁾ y aproximadamente el 5% de los pacientes requiere atención en la UCI y asistencia respiratoria avanzada.⁽¹⁴²⁾ Los pacientes que requieren asistencia respiratoria tienen un riesgo alto de mortalidad^(18,143) y algunos estudios, no todos, notificaron que la EPOC aumenta el riesgo de insuficiencia respiratoria e ingresos en la UCI.^(12,17)

Existe una amplia variación (2,3% a 33%) en las tasas notificadas de uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) en pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria hipoxémica de moderada a grave debida a la COVID-19.⁽¹⁴⁴⁾ Esto puede, en parte, reflejar diferencias en el uso de la ventilación no invasiva (VNI) y la terapia nasal de alto flujo (OAF),⁽¹⁴⁴⁾ posiblemente como resultado de la defensa de la intubación temprana durante las fases iniciales de la pandemia debido a preocupaciones sobre la diseminación viral.^(145,146) No se dispone de datos que respalden tales preocupaciones.⁽¹⁴⁷⁾

Aunque los primeros informes mostraron resultados mixtos,⁽¹⁴⁸⁾ varios estudios han demostrado que la OAF reduce significativamente las tasas de intubación y VMI, aunque con efectos variables sobre la mortalidad.^(149,150) La OAF debe considerarse con preferencia a la VNI para la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda en lugar de la oxigenoterapia convencional, ya que puede tener una menor tasa de fracaso.⁽¹⁵¹⁻¹⁵³⁾ También se sugirió la posición prona para pacientes hipoxémicos no intubados y despiertos.

La VNI es el estándar de atención habitual para los pacientes con EPOC con insuficiencia respiratoria aguda (**Capítulo 5**). La VNI puede ser beneficiosa para el tratamiento de las vías respiratorias hipercápnicas en pacientes con EPOC y neumonía por COVID-19, pero también tiene el potencial de empeorar la lesión pulmonar como resultado de las presiones transpulmonares y los volúmenes corrientes elevados.⁽¹⁵⁵⁾ Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que reciben OAF o NIV para detectar un empeoramiento, considerando la adopción de una estrategia pulmonar protectora, similar a la que se usa en otras formas de SDRA, con intubación temprana y VMI.^(156,157) Una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg puede ser un indicador útil de fracaso de la VNI y aumento del riesgo de mortalidad.⁽¹⁵⁸⁾

La evidencia sobre los efectos de la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en la COVID-19 es escasa y retrospectiva.^(144,159-163) Las indicaciones en la COVID-19 son similares a las indicaciones para otras causas de SDRA^(164,165) y la ECMO debe considerarse solo después de que otras estrategias no logran los objetivos de oxigenación o ventilación.^(160,161,163)

La generación de aerosoles puede ocurrir cuando se aplica cualquier forma de presiones o flujos adicionales al tracto respiratorio superior o inferior.⁽¹⁶⁶⁾ Los datos sobre la dispersión de aerosoles con el uso de VNI son limitados y contradictorios^(93,166-168) sin embargo, el personal debe usar equipo de protección personal (EPP) apropiado^(153,169) y filtros virales instalados en los puertos de exhalación de los dispositivos de ventilación invasivos o no invasivos. Algunos también han sugerido que se utilicen campanas de aislamiento para reducir aún más la exposición del personal.⁽¹⁷⁰⁾

REHABILITACIÓN

Los pacientes con EPOC y COVID-19 corren un riesgo particular de tener un estado nutricional deficiente y pérdida del músculo esquelético.⁽¹⁷¹⁾ Por lo tanto, el tratamiento hospitalario debe incluir apoyo dietético y movilización temprana. La ventilación mecánica, la sedación y el reposo prolongado en cama pueden provocar un trastorno de estrés postraumático⁽¹⁷²⁾ y deficiencias respiratorias, cognitivas y de salud mental, así como un desacondicionamiento físico.^(173,174) Las personas mayores y los pacientes con EPOC son más susceptibles a estas consecuencias.^(175,176)

Se debe proporcionar rehabilitación a todos los pacientes con EPOC con COVID-19, en particular a aquellos que se han visto más gravemente afectados o que requirieron ingreso en la UCI. Un grupo de trabajo multinacional recomendó la

rehabilitación temprana durante el ingreso hospitalario y la detección de rasgos tratables con rehabilitación en todos los pacientes al momento del alta, y a las 6-8 semanas después del alta para los pacientes con COVID-19 grave.⁽¹⁷⁷⁾

SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON EPOC QUE DESARROLLARON COVID-19

Aproximadamente el 30% de los pacientes con SARS o MERS tiene alteraciones pulmonares persistentes y radiología anormal compatible con enfermedad pulmonar fibrótica después de su enfermedad aguda.^(178,179) Aún no hay estudios a largo plazo sobre el seguimiento de los pacientes con COVID-19, ni recomendaciones para el seguimiento de estos pacientes,^(156,180) por lo que el seguimiento de los pacientes con EPOC que desarrollaron COVID-19 todavía se basa en la opinión de expertos y en el consenso. La intensidad del seguimiento depende obviamente de la gravedad del episodio de COVID-19.

Los pacientes que desarrollaron COVID-19 leve deben seguir los protocolos habituales que se utilizan para los pacientes con EPOC (**Capítulo 3**). Los pacientes que desarrollaron COVID-19 moderado, incluyendo hospitalización y neumonía, pero sin insuficiencia respiratoria, deben ser controlados con más frecuencia y precisión que los pacientes habituales con EPOC, prestando especial atención a la necesidad de oxigenoterapia.

Si las alteraciones de la radiografía de tórax no se han resuelto en el momento del alta hospitalaria, se debe considerar una radiografía de tórax, o posiblemente una tomografía computarizada, a los 6 meses a un año. También se deben monitorizar las complicaciones que ocurren durante o después del episodio de COVID-19.

Los pacientes con EPOC tienen un riesgo más alto de desarrollar COVID-19 grave^(156,181) y los supervivientes multimórbidos con frecuencia han requerido estancias prolongadas en la UCI.⁽¹⁵⁶⁾ Hasta que tengamos pruebas de estudios prospectivos, los supervivientes de COVID-19 grave con EPOC deben considerarse en alto riesgo de desarrollar una "enfermedad crítica"⁽¹⁸²⁾ o una "enfermedad crítica crónica",⁽¹⁸³⁾ una condición heterogénea grave vinculada no solo al episodio infeccioso agudo sino también a las condiciones subyacentes antes de enfermarse gravemente.⁽¹⁷⁴⁾

Existen modelos informativos para la gestión integral de la prestación de cuidados complejos que ya están publicados y en estudio en el ámbito de la atención primaria, y estos pueden adaptarse para su aplicación después de COVID-19.⁽¹⁸⁴⁾

SEGUIMIENTO REMOTO DEL PACIENTE CON EPOC DURANTE LAS RESTRICCIONES POR LA PANDEMIA DE COVID-19

Introducción

Durante la pandemia de COVID-19, la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) reconoce que existe la necesidad de desarrollar nuevas estrategias para interactuar con los pacientes con EPOC. Las consultas remotas son excelentes herramientas para minimizar el riesgo de transmisión de coronavirus y serán necesarias durante algún tiempo. Los sistemas establecidos para facilitar las consultas a distancia también deberían ayudar a aumentar la eficiencia y la capacidad del sistema de atención de la salud en el futuro.⁽¹⁸⁵⁾

En este breve documento, GOLD brinda orientación para respaldar la interacción remota con pacientes con EPOC que suelen ser atendidos en atención primaria o secundaria. La herramienta incluye instrucciones sobre cómo i) prepararse para la visita remota; ii) establecer la agenda de visitas con el paciente; y iii) proporciona una lista de verificación estandarizada para el seguimiento de los pacientes con EPOC, ya sea en persona, por teléfono o en un entorno virtual/en línea.

Los principios del buen mantenimiento de registros y la práctica clínica deben aplicarse siempre: i) tratar a los pacientes con dignidad; ii) respetar el derecho de las personas a la privacidad y la confidencialidad; iii) escuchar las necesidades del paciente y actuar en su mejor interés; y iv) basar sus recomendaciones en la mejor evidencia disponible.

Proceso de triaje y priorización

El proceso de triaje debería ayudar a decidir: a.) ofrecer una consulta en persona en lugar de una consulta remota (telefónica o virtual/en línea), y b.) a quién priorizar.

Se podría considerar el seguimiento remoto en las siguientes situaciones:

- ▶ El paciente o el cuidador pueden comprender el proceso y brindar información con claridad;
- ▶ Seguimiento regular de la EPOC o seguimiento del paciente por una afección conocida;
- ▶ Los profesionales sanitarios pueden acceder a los registros médicos y los resultados de las pruebas de laboratorio;
- ▶ Es posible la prescripción y el acceso a la medicación y, si es necesario, se puede organizar el seguimiento de la prescripción.

Se debe priorizar el seguimiento en persona en estas situaciones:

- ▶ El paciente y el cuidador tienen dificultades para proporcionar información;
- ▶ El paciente necesita atención inmediata debido a la presencia de síntomas médicos graves;
- ▶ Los cambios en los síntomas del paciente requieren un diagnóstico diferencial con la necesidad de un examen físico y/o pruebas de laboratorio;
- ▶ El tratamiento del paciente solo se puede administrar en persona y no se puede administrar en el hogar.

La priorización de las visitas en persona debe tener en cuenta la gravedad de la enfermedad del paciente con EPOC (carga de síntomas y riesgo de exacerbaciones), visita reciente al servicio de urgencias y/o ingreso hospitalario, comorbilidades significativas asociadas, edad y/o vivir solo en casa.

Consideración e instrucción para el seguimiento remoto de la EPOC

Asegúrese de documentar toda la visita (por escrito) como lo haría normalmente para un seguimiento en persona. La documentación debe reflejar que se trata de un seguimiento remoto (telefónico o virtual/en línea) y debe ser específico sobre cómo se obtuvo la información.

1. Inicie la llamada:

- a) Presentándose a sí mismo y, si es necesario, a cualquier otro profesional de la salud que pueda estar con usted (por ejemplo, administrador de casos, estudiante, residente, etc.);
- b) Verifique con quién está hablando (nombre del paciente y fecha de nacimiento) y el consentimiento del paciente para recibir seguimiento remoto;
- c) Si corresponde, informe al paciente que el altavoz está encendido;

2. Dé la bienvenida al paciente a la llamada

- a) Verifique problemas técnicos;
- b) Pregúntele al paciente si puede escucharlo bien;
- c) Describa qué hacer si falla la conexión;

3. Explique que se trata de una visita remota e indique el motivo;

4. **Compruebe si hay otras personas escuchando** la conversación y si el paciente da su consentimiento a todos los presentes;

5. **Establezca la agenda** (acuerde los elementos a discutir, el tiempo asignado, etc.);

6. **Realice la visita de seguimiento** empleando las instrucciones que se encuentran a continuación en la Lista de Verificación de Seguimiento de la EPOC y recuerde centrarse en los principales problemas planteados por el paciente;

7. Finalice y resuma la visita

- a) Pídale al paciente que resuma cuál ha sido la discusión y los temas principales, refuerce cualquier plan de acción o intervención que haya acordado (si es que tiene alguna tarea);
- b) Fije una fecha para el seguimiento;
- c) Acuerde terminar la reunión.

LISTA DE VERIFICACIÓN DE SEGUIMIENTO DE LA EPOC

Seguimiento en persona

Seguimiento telefónico

Seguimiento virtual/en línea

Fecha: AAAA/MM/DD		Diagnóstico:		
1. SÍNTOMAS HABITUALES – Disnea en día regular: mMRC /4 Producción diaria de esputo: <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí, color: _____ Tos regular <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí				
Cambio reciente en síntomas <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí En caso afirmativo, desde cuándo:		<u>Medicación de mantenimiento y adherencia:</u>		
<input type="checkbox"/> Color del esputo: _____ <input type="checkbox"/> Volumen de esputo ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Disnea ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Fatiga ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Tos ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Otro _____ <input type="checkbox"/> Signos de hipercapnia CAT: /40		<input type="checkbox"/> SABA <input type="checkbox"/> LABA/LAMA <input type="checkbox"/> LABA <input type="checkbox"/> LABA/ICS <input type="checkbox"/> LAMA <input type="checkbox"/> ICS/LABA/LAMA <input type="checkbox"/> Otro: _____ <u>Tx no farmacológico</u> O ₂ : _____ CPAP: _____ BIPAP: _____		
2. COVID-19 – Si el paciente no se siente bien, revise otros síntomas: <input type="checkbox"/> Fiebre _____ <input type="checkbox"/> Dolor de garganta <input type="checkbox"/> Anosmia <input type="checkbox"/> Otros _____ ¿Contacto con alguien positivo para COVID-19? <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí ¿Se le realizó la prueba para la COVID-19? <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí En caso afirmativo <input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo				
3. PLAN DE ACCIÓN POR ESCRITO – no <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> Instrucción y cualquier tratamiento adicional: _____ Última vez que fue utilizado (fecha): _____				
4. ADMISIONES RECIENTES Y VISITAS A LAS SALAS DE EMERGENCIA				<u>Comentarios:</u>
Hospital/ Emergencia	Dónde	Fecha	Duración	Motivo (Dx)
5. Autogestión de la EPOC (comportamientos saludables) – ¿Integrado (lo ha utilizado el paciente en su vida diaria)?				
Ambiente libre de humo	sí	no	no pude decir	
Adherencia a los medicamentos	sí	no	no pude decir	
Prevención/manejo de exacerbaciones	sí	no	no pude decir	
Control de la respiración	sí	no	no pude decir	
Manejo del estrés	sí	no	no pude decir	
Actividad física y ejercicio	sí	no	no pude decir	
Otro _____	sí	no		
<u>Comentarios y lo que el paciente debe priorizar con base en sus necesidades:</u>				
6. PROBLEMAS PRINCIPALES				
1.	2.	3.		
7. RESUMEN, INTERVENCIÓN Y PLAN				
(nombre y firma del profesional sanitario)				

Instrucciones para usar la lista de verificación de seguimiento de la EPOC

1. Introducción

- a. Identifique fechas, Dx y si este seguimiento se está haciendo presencialmente, por teléfono o de forma remota.

2. Sección 1 - Síntomas habituales

- a. Repase los síntomas del paciente y si ha habido cambios en la disnea, tos, volumen y color del esputo (de menor a mayor purulento: mucoso; mucopurulento; purulento).
- b. Identifique el tratamiento farmacológico y no farmacológico de mantenimiento y si el paciente está observando el tratamiento prescrito.

3. Sección 2 - COVID-19

- a. Evalúe si el paciente tiene algún síntoma de COVID-19 y debería ser examinado. Tenga a mano los números locales a los que se pueda derivar al paciente para realizar pruebas y recibir tratamiento.
- b. Si el paciente ya ha sido examinado, identifique cuándo se obtendrán los resultados o si el resultado fue positivo o negativo. Si es positivo, ¿hay una prueba de seguimiento planificada y fechas?
- c. Verifique que el paciente esté practicando las precauciones de COVID-19 (mascarillas, lavado de manos, distanciamiento social o protección si es necesario).

4. Sección 3 - Plan de acción

- a. Describa si el paciente ya tiene un plan de acción por escrito. Vea un ejemplo de un plan de acción del programa Vivir bien con EPOC [1]. Describa si la educación para este plan de acción ya se ha realizado. Describa si el plan de acción por escrito incluye una prescripción para autoadministrarse en casa o si el paciente necesita llamar a su persona de contacto/médico para obtener la prescripción. Describa cuándo se utilizó por última vez y si se utilizó de forma adecuada.

5. Sección 4 - Admisiones recientes y visitas a la sala de emergencias

- a. Anote las admisiones recientes y las visitas a la sala de emergencias, las fechas y dónde se llevaron a cabo.

6. Sección 5 - Comportamientos de autogestión de la EPOC

- a. Repase cada uno de los comportamientos de autogestión descritos en la lista. Debe cubrir lo que sea pertinente a los rasgos tratables del paciente (disnea y/o exacerbación) [2]. Describa si el paciente ha integrado estas estrategias en su vida diaria (sí), no en absoluto (p. ej., no se ha discutido o no es aplicable) y si el paciente no está seguro "no puede decirlo".

7. Sección 6 - Problemas principales

- a. Identificar con el paciente los principales temas de la llamada. Hasta un máximo de 3 elementos que se pueden cubrir durante la duración de la llamada. Evite cubrir demasiados temas en una sola visita.

8. Sección 7 - Resumen, intervención y plan

- a. Finalice describiendo las intervenciones realizadas durante la visita remota, las que se implementarán y acordará el paciente, el plan, incluyendo si el paciente necesita ser derivado a otros servicios, profesionales de la salud, etc. y cuándo tendrá lugar el próximo seguimiento (describa si será presencial o remoto).

REFERENCIAS

1. Mahase E. Covid-19: Increased demand for steroid inhalers causes "distressing" shortages. *BMJ* 2020; **369**: m1393.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; **181**(2): 271-80 e8.
3. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids: Another Beneficial Effect of Inhaled Corticosteroids? *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(1): 8-10.
4. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020; **55**(5): epub 2020/04/10.
5. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev* 2020; **29**(158): 200199.
6. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(1): 83-90.
7. Jacobs M, Van Eeckhoutte HP, Wijnant SRA, et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur Respir J* 2020; **56**(2).
8. Milne S, Li X, Yang CX, et al. Inhaled corticosteroids downregulate SARS-CoV-2-related genes in COPD: results from a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2021; **58**(1).
9. Streeck H, Schulte B, Kümmerer BM, et al. Infection fatality rate of SARS-CoV2 in a super-spreading event in Germany. *Nat Commun* 2020; **11**(1): 5829.

10. Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP, et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54-75 Years. medRxiv 2020: 2020.04.09.20059964.
11. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**(9): 1034-42.
12. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart* 2020; **106**(19): 1503-11.
13. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J* 2020; **56**(2).
14. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 436-8.
15. Beltramo G, Cottenet J, Mariet AS, et al. Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study. *Eur Respir J* 2021.
16. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; **369**: m1985.
17. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* 2020; **167**: 105941.
18. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020; **180**(10): 1345-55.
19. Singh AK, Gillies CL, Singh R, et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020: epub Jun 23.
20. Alsallakh MA, Sivakumaran S, Kennedy S, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med* 2021; **19**(1): 124.
21. Aveyard P, Gao M, Lindson N, et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; **9**(8): 909-23.
22. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med* 2021; **9**(7): 699-711.
23. Reyes FM, Hache-Marliere M, Karamanis D, et al. Assessment of the Association of COPD and Asthma with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19. A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *J Clin Med* 2021; **10**(10).
24. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; **369**: m1966.
25. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 2020; **180**(11): 1436-47.
26. Calmes D, Graff S, Maes N, et al. Asthma and COPD Are Not Risk Factors for ICU Stay and Death in Case of SARS-CoV2 Infection. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; **9**(1): 160-9.
27. Elbeddini A, Tayefehchamani Y. Amid COVID-19 pandemic: Challenges with access to care for COPD patients. *Res Social Adm Pharm* 2021; **17**(1): 1934-7.
28. Press VG, Gershon AS, Sciruba FC, Blagev DP. Concerns About Coronavirus Disease-Related Collateral Damage for Patients With COPD. *Chest* 2020; **158**(3): 866-8.
29. Berghaus TM, Karschnia P, Haberl S, Schwaiblmair M. Disproportionate decline in admissions for exacerbated COPD during the COVID-19 pandemic. *Respir Med* 2020: 106120.
30. Chan KPF, Ma TF, Kwok WC, et al. Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic. *Respir Med* 2020; **171**: 106085.
31. Huh K, Kim YE, Ji W, et al. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax* 2021; **76**(9): 939-41.
32. Jones R, Davis A, Stanley B, et al. Risk Predictors and Symptom Features of Long COVID Within a Broad Primary Care Patient Population Including Both Tested and Untested Patients. *Pragmat Obs Res* 2021; **12**: 93-104.
33. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy* 2021; **51**(9): 1107-20.
34. World Health Organization. Smoking and COVID-19: Scientific Brief 30 June 2020; artículo online disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19> [último acceso octubre de 2020].
35. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020; **296**(2): E115-E7.
36. Yue H, Zhang M, Xing L, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol* 2020; **92**(11): 2870-3.

37. Gousseff M, Penot P, Gallay L, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect* 2020; **81**(5): 816-46.
38. Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology* 2016; **21**(4): 590-9.
39. Khatiwada S, Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Possible link and implications. *Hum Microb J* 2020; **17**: 100073.
40. European Respiratory Society. Recommendation from ERS Group 9.1 (Respiratory function technologists /Scientists). Lung function testing during COVID-19 pandemic and beyond; documento online disponible en: <https://ers.app.box.com/s/zs1uu88wy51monr0ewd990itoz4tsn2h> [último acceso octubre de 2021].
41. American Thoracic Society. Pulmonary Function Laboratories: Advice Regarding COVID-19; artículo online disponible en: <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/pulmonary-function-laboratories.php> [último acceso octubre de 2021].
42. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(6): 748-56.
43. Jithoo A, Enright PL, Burney P, et al. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Eur Respir J* 2013; **41**(3): 548-55.
44. Mahboub B, Alzaabi A, Soriano JB, et al. Case-finding of chronic obstructive pulmonary disease with questionnaire, peak flow measurements and spirometry: a cross-sectional study. *BMC Res Notes* 2014; **7**: 241.
45. Perez-Padilla R, Vollmer WM, Vazquez-Garcia JC, Enright PL, Menezes AM, Buist AS. Can a normal peak expiratory flow exclude severe chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; **13**(3): 387-93.
46. Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. The relationship between FEV1 and peak expiratory flow in patients with airways obstruction is poor. *Chest* 2006; **130**(5): 1454-61.
47. Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N, et al. Peak expiratory flow rate as a surrogate for forced expiratory volume in 1 second in COPD severity classification in Thailand. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1213-8.
48. Llewellyn P, Sawyer G, Lewis S, et al. The relationship between FEV1 and PEF in the assessment of the severity of airways obstruction. *Respirology* 2002; **7**(4): 333-7.
49. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; **327**(7416): 653-4.
50. Carpenter DM, Jurdi R, Roberts CA, Hernandez M, Horne R, Chan A. A Review of Portable Electronic Spirometers: Implications for Asthma Self-Management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; **18**(10): 53.
51. Ramos Hernandez C, Nunez Fernandez M, Pallares Sanmartin A, et al. Validation of the portable Air-Smart Spirometer. *PLoS One* 2018; **13**(2): e0192789.
52. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020; **27**(4): e52-e4.
53. Wahidi MM, Shojaee S, Lamb CR, et al. The Use of Bronchoscopy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: CHEST/AABIP Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; **158**(3): 1268-81.
54. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; **296**(2): E72-E8.
55. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020; **296**(1): 172-80.
56. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; **34**: 101623.
57. Kulkarni S, Down B, Jha S. Point-of-care lung ultrasound in intensive care during the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol* 2020; **75**(9): 710 e1- e4.
58. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship "Diamond Princess" with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; **2**(2): e200110.
59. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020; **215**(1): 87-93.
60. Wu F, Zhou Y, Wang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thorac Dis* 2020; **12**(5): 1811-23.
61. Tittaferante S, Gupta R, Kim V, Temple University C-RG. Thoracic Computed Tomography Features of Coronavirus Disease 2019 Patients with Emphysema. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; **7**(3): 290-6.
62. Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS. Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Review Panel. *Radiology* 2020; **296**(2): E106-E12.
63. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; **58**(7): 1116-20.

64. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; **75**(18): 2352-71.
65. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; **382**(18): 1708-20.
66. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; **18**(5): 1094-9.
67. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; **18**(7): 1743-6.
68. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; **46**(6): 1089-98.
69. Esposito S, Principi N, Leung CC, Migliori GB. Universal use of face masks for success against COVID-19: evidence and implications for prevention policies. *Eur Respir J* 2020; **55**(6): 2001260.
70. Long Y, Hu T, Liu L, et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2020; **13**(2): 93-101.
71. American College of Chest Physicians, American Lung Association, American Thoracic Society, COPD Foundation. Joint Statement on Importance of Patients with Chronic Lung Disease Wearing Facial Coverings During COVID-19 Pandemic [último acceso octubre de 2021]. <https://www.chestnet.org/News/Press-Releases/2020/07/Joint-Statement-on-Importance-of-Facial-Coverings>.
72. Kyung SY, Kim Y, Hwang H, Park JW, Jeong SH. Risks of N95 Face Mask Use in Subjects With COPD. *Respir Care* 2020; **65**(5): 658-64.
73. Samannan R, Holt G, Calderon-Candelario R, Mirsaeidi M, Campos M. Effect of Face Masks on Gas Exchange in Healthy Persons and Patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2020: epub Oct 2.
74. Perencevich EN, Diekema DJ, Edmond MB. Moving Personal Protective Equipment Into the Community: Face Shields and Containment of COVID-19. *JAMA* 2020; **323**(22): 2252-3.
75. US Centers for Disease Control. Considerations for Wearing Masks. Help Slow the Spread of COVID-19. Artículo online disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html> [último acceso octubre de 2021]. 2020.
76. Ergan B, Akgun M, Pacilli AMG, Nava S. Should I stay or should I go? COPD and air travel. *Eur Respir Rev* 2018; **27**(148): 180030.
77. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012; **7**(4): e35797.
78. Neufeld Z, Khataee H, Czirok A. Targeted adaptive isolation strategy for COVID-19 pandemic. *Infect Dis Model* 2020; **5**: 357-61.
79. SSHAP. Considerations and principles for shielding people at high risk of severe outcomes from COVID-19 (April 2020). Artículo online disponible en: <https://www.ids.ac.uk/publications/considerations-and-principles-for-shielding-people-at-high-risk-of-severe-outcomes-from-covid-19-april-2020/> [último acceso octubre de 2021].
80. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021.
81. Tal-Singer R, Crapo JD. COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; **7**(2): 73-5.
82. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; **69**(30): 993-8.
83. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; **370**: m3026.
84. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; **324**(6): 603-5.
85. Singanayagam A, Glanville N, Girkin JL, et al. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nat Commun* 2018; **9**(1): 2229.
86. Skevaki CL, Christodoulou I, Spyridaki IS, et al. Budesonide and formoterol inhibit inflammatory mediator production by bronchial epithelial cells infected with rhinovirus. *Clin Exp Allergy* 2009; **39**(11): 1700-10.
87. Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ, Bardin PG, Tate MD. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Sci Rep* 2014; **4**: 7176.
88. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig* 2020; **58**(3): 155-68.

89. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020; **55**(5): 2001009.
90. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis. *Lancet Respir Med* 2020.
91. Singh D, Halpin DMG. Inhaled corticosteroids and COVID-19-related mortality: confounding or clarifying? *Lancet Respir Med* 2020: epub Sep 24.
92. O'Neil CA, Li J, Leavey A, et al. Characterization of Aerosols Generated During Patient Care Activities. *Clin Infect Dis* 2017; **65**(8): 1335-41.
93. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess* 2010; **14**(46): 131-72.
94. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; **382**(16): 1564-7.
95. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; **69**(15): 472-6.
96. Tashkin DP, Barjaktarevic IZ. Nebulized Treatments and the Possible Risk of Coronavirus Transmission: Where Is the Evidence? *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; **7**(3): 136-8.
97. Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic S. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; **43**(4): 288-96.
98. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Informe 2021. <http://www.goldcopd.org/>.
99. Salisbury H. Helen Salisbury: How will we run flu clinics in a pandemic? *BMJ* 2020; **370**: m3033.
100. Demeyer H, Louvaris Z, Frei A, et al. Physical activity is increased by a 12-week semiautomated telecoaching programme in patients with COPD: a multicentre randomised controlled trial. *Thorax* 2017; **72**(5): 415-23.
101. American Thoracic Society. Assembly on Pulmonary Rehabilitation. Guidance for re-opening pulmonary rehabilitation programs. 2020. <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/pr/resources/ats-pr-assembly-re-opening-pr-document-final.pdf> (último acceso octubre de 2021).
102. Nield M, Hoo GW. Real-time telehealth for COPD self-management using Skype. *COPD* 2012; **9**(6): 611-9.
103. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020; **383**(19): 1813-26.
104. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020: epub Jul 17.
105. Muhammad S, Long X, Salman M. COVID-19 pandemic and environmental pollution: A blessing in disguise? *Sci Total Environ* 2020; **728**: 138820.
106. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax* 2016; **71**(2): 158-74.
107. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**(2): 120-8.
108. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch* 2020; **477**(3): 359-72.
109. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med* 2014; **35**(1): 157-63.
110. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020; **369**: m1996.
111. Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2021; **26**(3): 107-8.
112. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ* 2020; **369**: m1936.
113. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; **395**(10225): 683-4.
114. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(6): 757-67.
115. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; **31**(4): 304-9.
116. Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009; **200**(4): 492-500.

117. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; **395**(10223): 473-5.
118. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance 27 May 2020; documento online disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> [último acceso octubre de 2021].
119. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; **180**(7): 934-43.
120. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; **324**(13): 1330-41.
121. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020: ciaa530.
122. Verroken A, Scohy A, Gerard L, Wittebole X, Collienne C, Laterre PF. Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: a prospective cohort analysis. *Crit Care* 2020; **24**(1): 410.
123. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; **395**(10229): 1054-62.
124. Jiang DH, McCoy RG. Planning for the Post-COVID Syndrome: How Payers Can Mitigate Long-Term Complications of the Pandemic. *J Gen Intern Med* 2020; **35**(10): 3036-9.
125. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol* 2020; **33**(11): 2156-68.
126. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020; **24**(1): 154.
127. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201**(10): 1299-300.
128. Panwar R, Madotto F, Laffey JG, van Haren FMP. Compliance Phenotypes in Early Acute Respiratory Distress Syndrome before the COVID-19 Pandemic. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(9): 1244-52.
129. Brault C, Zerbib Y, Kontar L, et al. COVID-19- versus non-COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome: Differences and Similarities. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(9): 1301-4.
130. Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care* 2020; **24**(1): 529.
131. Lechowicz K, Drozdal S, Machaj F, et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med* 2020; **9**(6): 1917.
132. Rimmelink M, De Mendonca R, D'Haene N, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; **24**(1): 495.
133. Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Aging Clin Exp Res* 2020; **32**(7): 1189-94.
134. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol* 2020; **45**(8): 100618.
135. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; **383**(6): 590-2.
136. Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020; **40**(11): 1130-51.
137. Ambrosetti M, Ageno W, Spanevello A, Salerno M, Pedretti RF. Prevalence and prevention of venous thromboembolism in patients with acute exacerbations of COPD. *Thromb Res* 2003; **112**(4): 203-7.
138. Kim V, Goel N, Gangar J, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2014; **1**(2): 239-49.
139. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; **76**(1): 122-4.
140. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; **323**(13): 1239-42.
141. Qiu H, Tong Z, Ma P, et al. Intensive care during the coronavirus epidemic. *Intensive Care Med* 2020; **46**(4): 576-8.
142. Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center; fuente online disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu> [último acceso octubre de 2021].
143. Schunemann HJ, Khabsa J, Solo K, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. *Ann Intern Med* 2020; **173**(3): 204-16.
144. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; **323**(16): 1574-81.

145. Namendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(4): e18.
146. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020; **115**(Suppl 3): 111-4.
147. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(4): e19.
148. Crimi C, Noto A, Cortegiani A, et al. Noninvasive respiratory support in acute hypoxemic respiratory failure associated with COVID-19 and other viral infections. *Minerva Anesthesiol* 2020; **86**(11): 1190-204.
149. Patel M, Gangemi A, Marron R, et al. Use of High Flow Nasal Therapy to Treat Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure in COVID-19. *BMJ Open Respir Res* 2020; 7: e000650.
150. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(7): 1039-42.
151. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; **372**(23): 2185-96.
152. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2018; **36**(2): 226-33.
153. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; **48**(6): e440-e69.
154. Telias I, Katira BH, Brochard L. Is the Prone Position Helpful During Spontaneous Breathing in Patients With COVID-19? *JAMA* 2020; **323**(22): 2265-7.
155. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; **369**(22): 2126-36.
156. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**(25): 2451-60.
157. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; **8**(8): 816-21.
158. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(1): 67-77.
159. Ma X, Liang M, Ding M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Med Sci Monit* 2020; **26**: e925364.
160. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J* 2020; **66**(5): 472-4.
161. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA* 2020; **323**(13): 1245-6.
162. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(5): 518-26.
163. Shekar K, Badulak J, Peek G, et al. Extracorporeal Life Support Organization COVID-19 Interim Guidelines. *ASAIO J* 2020; 10.1097/MAT.0000000000001193.
164. Hamele M, Neumayer K, Sweney J, Poss WB. Always ready, always prepared-preparing for the next pandemic. *Transl Pediatr* 2018; **7**(4): 344-55.
165. Zochios V, Brodie D, Charlesworth M, Parhar KK. Delivering extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19: what, who, when and how? *Anaesthesia* 2020; **75**(8): 997-1001.
166. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J* 2020; **55**(5).
167. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One* 2010; **5**(5): e10717.
168. Hautmann H, Gamarra F, Pfeifer KJ, Huber RM. Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheobronchial disease: indications and results. *Chest* 2001; **120**(1): 43-9.
169. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, et al. Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19. *Respiration* 2020; **99**(6): 521-42.
170. Shaw KM, Lang AL, Lozano R, Szabo M, Smith S, Wang J. Intensive care unit isolation hood decreases risk of aerosolization during noninvasive ventilation with COVID-19. *Can J Anaesth* 2020; **67**(10): 1481-3.
171. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**(1): 53-9.
172. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; **40**(2): 502-9.
173. Needham DM, Feldman DR, Kho ME. The functional costs of ICU survivorship. Collaborating to improve post-ICU disability. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(8): 962-4.
174. Herridge MS, Chu LM, Matte A, et al. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(7): 831-44.

175. Griffith DM, Salisbury LG, Lee RJ, et al. Determinants of Health-Related Quality of Life After ICU: Importance of Patient Demographics, Previous Comorbidity, and Severity of Illness. *Crit Care Med* 2018; **46**(4): 594-601.
176. Holm SE, Mu K. Discharge Planning for the Elderly in Acute Care: The Perceptions of Experienced Occupational Therapists. *Physical & Occupational Therapy In Geriatrics* 2012; **30**(3): 214-28.
177. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J* 2020: 2002197.
178. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax* 2005; **60**(5): 401-9.
179. Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging* 2017; **27**(3): 342-9.
180. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**(18): 1757-66.
181. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2020; **15**(5): e0233147.
182. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers* 2020; **6**(1): 60.
183. Lamas D. Chronic critical illness. *N Engl J Med* 2014; **370**(2): 175-7.
184. Tracy CS, Bell SH, Nickell LA, Charles J, Upshur RE. The IMPACT clinic: innovative model of interprofessional primary care for elderly patients with complex health care needs. *Can Fam Physician* 2013; **59**(3): e148-55.
185. Bourbeau J, Nault D, Sedeno M. Action Plan from the Living Well with COPD series 2005. Disponible en <https://www.livingwellwithcopd.com/en/copd-treatment.html> [último acceso octubre de 2021].

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

© 2021 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.
Visite la página web de GOLD en www.goldcopd.org

¡Descargue ahora la App móvil!



Traducción y adaptación del diseño al español por EP Health Marketing S.L.