



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA

www.archbronconeumol.org



Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014

Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014

Marc Miravittles^{a,b,*}, Juan José Soler-Cataluña^{b,c}, Myriam Calle^d, Jesús Molina^e, Pere Almagro^f, José Antonio Quintano^g, Juan Antonio Riesco^h, Juan Antonio Triguerosⁱ, Pascual Piñera^j, Adolfo Simón^k, Juan Luis Rodríguez-Hermosa^d, Esther Marco^l, Daniel López^m, Ramon Collⁿ, Roser Coll-Fernández^ñ, Miguel Ángel Lobo^o, Jesús Díez^p, Joan B. Soriano^q y Julio Ancochea^r

^aServicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bCIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España

^cUnidad de Neumología, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Requena, Valencia, España

^dServicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^eCentro de Salud Francia, Dirección Asistencial Oeste, Madrid, España

^fServicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrasa, Barcelona, España

^gCentro de Salud Lucena I, Lucena, Córdoba, España

^hServicio de Neumología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

ⁱCentro de Salud Menasalbas, Toledo, España

^jServicio de Urgencias, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

^kServicio de Urgencias, Hospital General Yagüe, Burgos, España

^lMedicina Física y Rehabilitación, Parc de Salut Mar, Grupo de Investigación en Rehabilitación, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Universitat Autònoma de Barcelona, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España

^mUnidad de Fisioterapia Respiratoria, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, España

ⁿServicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

^oServicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

^pCentro de Salud Gandhi, Madrid, España

^qServicio de Medicina Interna, Hospital Royo Vilanova, Zaragoza, España

^rFundación Caubet-Cimera FISIB Illes Balears, Bunyola, Baleares, España

^sServicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid, España

Introducción

La publicación de la guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica –EPOC– (GesEPOC) ha supuesto un cambio en el enfoque del tratamiento de esta enfermedad. El reconocimiento de los fenotipos clínicos y la clasificación de gravedad basada en las escalas multidimensionales BODE/BODEx precisan una mayor implicación de los clínicos en el día a día del cuidado de los pacientes con EPOC, pero a cambio ayudan a personalizar el tratamiento de acuerdo a las características de cada paciente en particular^{1,2}. En el tiempo transcurrido desde su publicación han aparecido nuevos estudios que vienen a reforzar o a cuestionar los planteamientos que se hacían en la guía. Es preciso que los profesionales implicados en las guías aporten una actualización periódica de los avances publicados y la sitúen en el contexto de los postulados de la guía. Con esta intención hemos preparado esta actualización, que es un prelude de una mayor revisión que se deberá llevar a cabo entre 4 y 5 años después de la publicación inicial.

Los aspectos más novedosos de esta actualización son:

1. Para evitar confusión con la nomenclatura utilizada en otras guías³, GesEPOC ha decidido suprimir la letra que acompañaba a los fenotipos clínicos. De la misma forma, al fenotipo no agudizador, con enfisema y/o bronquitis crónica, se le ha cambiado la denominación a fenotipo no agudizador. Por tanto, los 4 fenotipos clínicos propuestos por GesEPOC son los siguientes: *a*) fenotipo no agudizador; *b*) fenotipo mixto EPOC-asma; *c*) fenotipo agudizador con enfisema, y *d*) fenotipo agudizador con bronquitis crónica (fig. 1).

2. Contribuir a la difusión de la normativa SEPAR de tratamiento del tabaquismo en la EPOC⁴.

3. Incorporación de 2 nuevos fármacos al tratamiento de la EPOC estable: acilidinio y glicopirronio.

4. Eliminar de la lista de tratamientos sugeridos la combinación LAMA + corticoides inhalados (CI), por falta de evidencia, tal como sugiere la actualización del documento GOLD⁵.

Epidemiología

Desde la publicación de GesEPOC y durante el último año, las novedades respecto a la epidemiología de la EPOC y, en particular, sobre su cribado pueden resumirse en:

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmiravittles@vhebron.net (M. Miravittles).

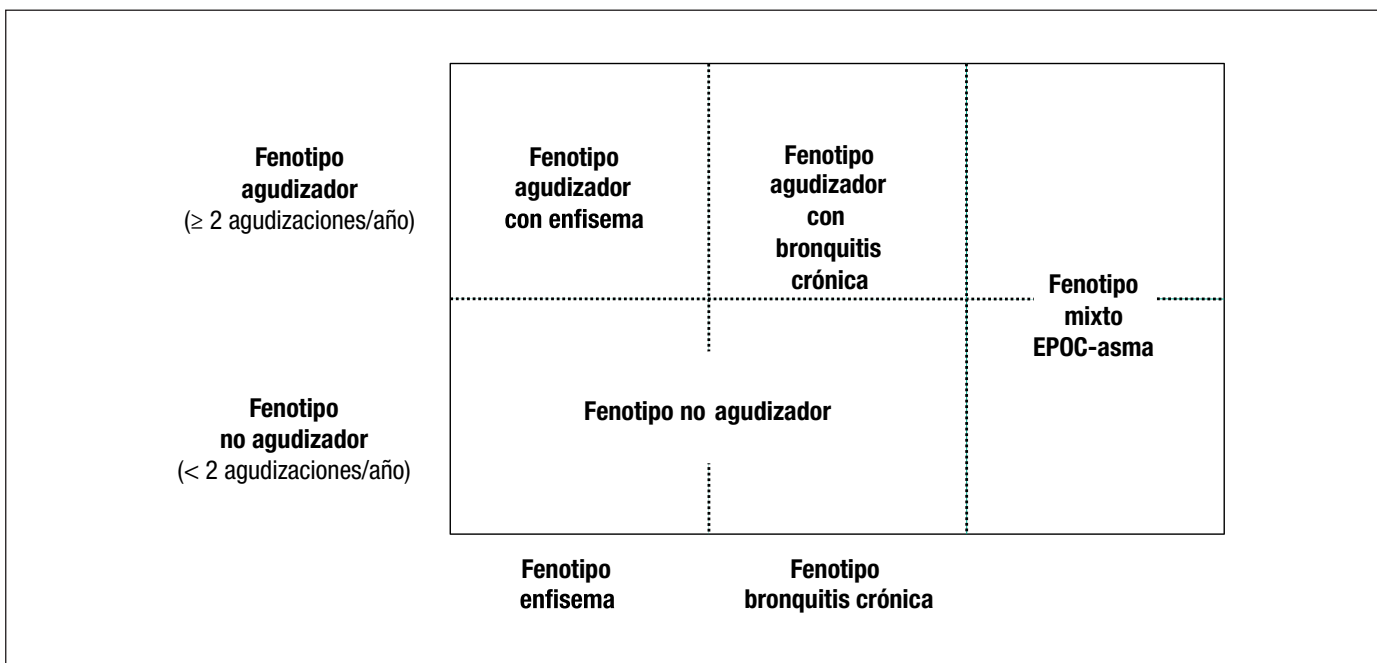


Figura 1. Fenotipos clínicos propuestos por GesEPOC.

1. La reciente publicación del estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la Carga Mundial de Enfermedades (*Global Burden of Disease Study –GBD–*) 2010⁵, actualiza las estimaciones mundiales anteriores en EPOC y otras enfermedades respiratorias y, también, da algunas nuevas estimaciones sobre el asma, los trastornos relacionados con el sueño, las infecciones de las vías respiratorias inferiores, el cáncer de pulmón y la tuberculosis. En general, las enfermedades respiratorias crónicas representaron el 6,3% de los YLD (años vividos con enfermedad, o *years lived with disease*) mundiales, y su mayor contribuyente es la EPOC (29,4 millones de YLD), seguida por el asma con 13,8 millones de YLD. Además, las enfermedades respiratorias crónicas como grupo representaron el 4,7% de los DALY (años de vida perdidos ajustados por discapacidad, o *disability-adjusted lost years*) global⁶. Respecto a la EPOC, la nueva información de mortalidad y prevalencia de EPOC en el mundo se presenta a continuación: en el *ranking* mundial de causas de muerte, las enfermedades respiratorias representan 4 (o 5) puestos dentro de los 10 primeros. La EPOC subió del cuarto puesto en 1990 al tercero en 2010, justo por detrás de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, mientras que las traqueobronquitis son ahora ya la cuarta causa de muerte, el cáncer de pulmón la quinta y la tuberculosis la décima. También podríamos incluir una proporción significativa (hasta 1 de cada 3) de las muertes en accidente de tráfico (octava en esta clasificación) asociadas con la apnea del sueño⁷.

La actualización del GBD 2010 indica un incremento del número de personas con EPOC desde la anterior cifra en 1990 de 210 millones de personas con EPOC en todo el mundo, a la actual de 328.615.000 con EPOC (168 millones en varones y 160 millones en mujeres)⁵.

2. Una reciente publicación del estudio EPI-SCAN estima que, actualmente, entre los 21,4 millones de españoles con una edad entre 40 y 80 años hay 2.185.764 que presentan EPOC. Por sexos, las cifras corresponden a 1.571.868 varones y 628.102 mujeres. Y ya que el 73% aún no está diagnosticado, puede decirse que más de 1.595.000 españoles aún no lo sabe y, por tanto, no recibe ningún tratamiento para su EPOC⁸. El mismo estudio identifica una importante variabilidad geográfica en el infradiagnóstico de la EPOC, aunque con un marcado predominio en mujeres.

3. Siguiendo la propuesta de un estudio anterior de la iniciativa PLATINO⁹, BOLD amplía la opción de utilizar el pico de flujo (PEF) para

el cribado de la EPOC. Así, en un sofisticado análisis, realizado en participantes BOLD de 14 países, propone 2,2 l/m²/s como el umbral de pico de flujo pre-BD expresado en unidades de litros por segundo por la altura en metros al cuadrado para identificar EPOC moderada a grave¹⁰. Este umbral de 2,2 l/m²/s ha sido propuesto porque tiene la mejor sensibilidad frente al valor predictivo positivo y la mejor relación coste-beneficio entre los 5 diferentes escenarios de la combinación del PEF, cuestionarios y espirometría. En definitiva, BOLD concluye que la medición del PEF en todo el mundo, sin broncodilatación, y dentro del contexto de cualquier sistema de salud, es un paso hacia adelante rápido, barato y cómodo para mejorar la detección de casos de EPOC, y sus autores recomiendan la medición y registro del PEF como un signo vital estándar al igual que la presión arterial y el peso, aunque su efectividad real, particularmente en el ámbito de la atención primaria y sin control de calidad, aún debe demostrarse¹¹. Hasta que haya más evidencia, GesEPOC sigue recomendando la aplicación del cuestionario de cribado COPD-PS y la realización de la espirometría en adultos mayores de 35 años, fumadores o ex fumadores con síntomas respiratorios (detección de casos).

Comorbilidad en la EPOC

Las comorbilidades son muy frecuentes en la EPOC y pueden comportar problemas en el diagnóstico y el tratamiento. También es posible que algunos tratamientos destinados a las comorbilidades puedan tener un efecto beneficioso sobre el curso de la EPOC. Durante este último año han seguido apareciendo estudios que hablan de la posible utilidad de las estatinas o de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la EPOC, pero siguen siendo estudios observacionales retrospectivos que refuerzan la idea de su utilidad, pero no la confirman. Actualmente se están llevando a cabo varios estudios con diseño de ensayo clínico aleatorizado para demostrar esta hipótesis, pero aún no han concluido.

Un estudio de investigación básica con ratones¹² ha observado que el tratamiento previo con simvastatina en ratas expuestas posteriormente de un modo intensivo al humo de tabaco redujo la presencia de leucocitos, neutrófilos y macrófagos en el parénquima pulmonar y en los espacios subepitelial e intersticial de la vía aérea. Este hallazgo puede orientar posteriores trabajos en humanos, que exploren el me-

canismo por el que la simvastatina se implica en la inflamación producida por el tabaco.

Siguiendo con esta línea, en otro estudio de casos y controles llevado a cabo en el seno de un trabajo más amplio de cohortes de base poblacional (estudio de ancianos de Rotterdam –ERGO–)¹³ y con un seguimiento de 17 años, se analizaron los resultados de 363 pacientes con EPOC que fallecieron durante el seguimiento, a los que se emparejó con 2.345 casos de EPOC, en función de edad y sexo. Se observó que el uso de estatinas durante más de 2 años redujo la mortalidad en un 78% en los pacientes con un nivel de PCR de alta sensibilidad superior a 3 mg/l. Estos resultados apoyan la hipótesis de la vía inflamatoria para explicar el efecto de las estatinas, sugiriendo además la existencia de un grupo de pacientes en el que serían más útiles.

Uno de los campos en el que se siguen originando abundantes estudios es el del análisis de las comorbilidades de la EPOC en diferentes circunstancias. En este aspecto se han realizado 2 trabajos en nuestro país que estudian las comorbilidades en 2 ámbitos asistenciales diferentes. En un estudio llevado a cabo en un área de Madrid¹⁴ con una población de casi 200.000 personas atendidas por 129 médicos de familia se observó una prevalencia de EPOC diagnosticada de un 3,2% entre la población mayor de 40 años, con un 90% de los pacientes con comorbilidades asociadas a la EPOC y con una media de 4 enfermedades crónicas por paciente. Tras ajustar por edad y sexo, se observó una prevalencia mayor de la esperada de 10 enfermedades crónicas: insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática crónica, asma, arteriosclerosis, osteoporosis, cardiopatía isquémica, ansiedad/depresión, arritmias y obesidad.

En otro estudio de pacientes hospitalizados por agudización de EPOC¹⁵ se empleó el índice de Charlson para cuantificar las comorbilidades y se observó que dicho índice fue un predictor independiente de mortalidad, incluso tras ajustar por edad, función pulmonar y estado funcional general según el índice de Katz. También se observó una asociación de la comorbilidad con la necesidad de ingreso, la duración de la estancia hospitalaria y los reingresos. Este mismo grupo investigador tiene otros 2 estudios publicados recientemente en esta misma línea^{16,17}.

El estudio comentado emplea el índice Charlson para cuantificar la relevancia de las comorbilidades en los pacientes con EPOC, pero este índice no considera algunas enfermedades concomitantes frecuentes en pacientes con EPOC. Los autores emplearon un cuestionario e hicieron algunas otras correcciones para superar este problema, pero en otro estudio, emprendido por el "grupo de colaboración BODE", se establece un nuevo índice, el índice COTE¹⁸. Utilizando una metodología parecida a la empleada para el cálculo del índice BODE, los autores establecieron el riesgo de fallecer o sobrevivir en un determinado intervalo de tiempo. Las patologías que puntúan en dicho índice, en orden de relevancia sobre el empeoramiento del pronóstico, son las siguientes: determinados cánceres (pulmón, esófago, páncreas o mama), ansiedad, cualquier otro cáncer, cirrosis hepática, fibrilación o flutter auricular, diabetes mellitus con neuropatía, fibrosis pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, úlcera péptica y cardiopatía isquémica.

Por último, aunque no se trate de un trabajo original, conviene destacar una reciente revisión en la que se actualizan los conocimientos de las comorbilidades más importantes¹⁹. Un esquema de las comorbilidades más frecuentes de la EPOC junto con aspectos diagnósticos y terapéuticos se presenta en la tabla 1.

En espera de mayor evidencia que permita incorporar nuevos índices de comorbilidad, la evaluación de la comorbilidad en la EPOC se debe realizar de forma individualizada.

Fenotipos de la EPOC

Tras la publicación de GesEPOC, nuevos estudios aportan información relevante sobre la importancia de la caracterización de la EPOC en fenotipos clínicos, como se propone en la guía. La identificación de

fenotipos clínicos no solo nos puede ayudar a determinar un tratamiento diferenciado, sino a identificar grupos de pacientes con diferente mortalidad a medio y largo plazo^{20,21}. Diversos estudios recientes apoyan la identificación de los 4 fenotipos propuestos en la guía GesEPOC:

- Fenotipo no agudizador.
- Fenotipo mixto EPOC-asma.
- Fenotipo agudizador con enfisema.
- Fenotipo agudizador con bronquitis crónica.

El fenotipo mixto se pone de manifiesto como una realidad clínica en un estudio realizado en atención primaria, donde se analizaba la dificultad para realizar el diagnóstico diferencial entre EPOC y asma bronquial, y en el cual un 11% de los pacientes no podía ser clasificado por sus médicos por compartir características de ambas enfermedades²².

Otro estudio que apoya la caracterización de este fenotipo es el de Jamieson et al²³, que identifica un grupo de pacientes con EPOC, al que definen como fenotipo alérgico, que se caracteriza por tener una sensibilización a neuroalérgenos positiva y síntomas alérgicos de la vía respiratoria superior, y que demuestran que son más sintomáticos y tienen un mayor riesgo de presentar agudizaciones.

Esta es una realidad clínica también refrendada en el estudio EPI-SCAN, realizado en el ámbito poblacional y donde se encuentra que un 17% de los sujetos se clasifica como fenotipo EPOC-asma, que se caracteriza por presentar más disnea, sibilancias, peor calidad de vida, menor actividad física y agudizaciones frecuentes²⁴. Es importante señalar que en estos 3 estudios el criterio utilizado para identificar al fenotipo mixto EPOC-asma fue solamente tener un diagnóstico previo de asma. GesEPOC propone criterios adicionales que, aunque necesitan validación, podrían hacer variar las cifras de prevalencia de este fenotipo clínico.

La importancia de identificar el fenotipo bronquitis crónica radica en el hecho de que sabemos que la hipersecreción bronquial en la EPOC se asocia a una mayor inflamación en la vía aérea y a un mayor riesgo de infección respiratoria. Así, estudios recientes demuestran que la presencia de microorganismos en las vías respiratorias inferiores induce una inflamación de bajo grado que favorece presentar agudizaciones y un mayor deterioro de la función pulmonar y, por tanto, deberá ser considerada como una infección crónica y no como una mera colonización²⁵. Además, la presencia de carga bacteriana en las vías aéreas en fase estable se asocia a una mayor gravedad de la obstrucción²⁶, y el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en esputo tras una hospitalización por una agudización de la EPOC se asocia a una mayor mortalidad a largo plazo, de forma independiente a la gravedad de la EPOC, medida por BODE, y a la comorbilidad²⁷. En pacientes con bronquitis crónica y agudizaciones repetidas debe valorarse la presencia de bronquiectasias, ya que su presencia va a tener un impacto negativo en la supervivencia²⁸. Algunos autores han sugerido la existencia de un fenotipo clínico específico EPOC-bronquiectasias²⁹, mientras que otros²⁵ sugieren la posibilidad de un fenotipo clínico infeccioso. Posiblemente, ambas características de la enfermedad se asocien; GesEPOC reconoce la necesidad de identificar bronquiectasias e infección bronquial crónica en pacientes agudizadores con bronquitis crónica. Quizás en un futuro se puedan considerar como fenotipos clínicos con relevancia clínica propia. No obstante, de momento pensamos que la guía, en su versión inicial, ya recoge ambos aspectos.

Del análisis de la cohorte del estudio COPD-Gene sabemos que el fenotipo enfisema se asocia a una mayor mortalidad, si bien se va a caracterizar por una menor asociación a tener agudizaciones que el fenotipo bronquitis crónica, salvo en las formas más graves, con una afectación de más del 30%³⁰. Por tanto, esta forma clínica identificará pacientes con un peor pronóstico, una mayor mortalidad y mayor descenso anual del volumen espiratorio máximo en el primer segu-

Tabla 1
Aspectos destacados de las principales comorbilidades en pacientes con EPOC

Comorbilidad	Aspectos epidemiológicos	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	<p>P: 9% en PG/25% en EPOC en mayores de 65 años</p> <p>Mortalidad: 31% en PG/71% en EPOC en 5 años de evolución</p> <p>Mortalidad: 12,1% en PG/25,6% en EPOC en ancianos en 5 años de evolución</p>	<p>Dificultad para el diagnóstico: presenta síntomas comunes con EPOC</p> <p>80% de IC no diagnosticada en EPOC</p> <p>Ecocardiografía útil para el diagnóstico</p> <p>RM cardiovascular cuando la visión ecocardiográfica no es buena</p> <p>Predictores de IC: historia previa de CI, obesidad, FC > 90 lpm, NT-proBNP > 125 pg/ml, ECG anormal</p>	<p>Se puede utilizar el mismo tratamiento en EPOC que en PG</p> <p>Muy útiles los bloqueadores beta cardiosselectivos en IC. Disminuyen mortalidad general y agudizaciones en EPOC</p> <p>Se puede usar también ivabradina y digoxina</p> <p>Los diuréticos son útiles si hay retención hidrosalina. Evitar dosis altas. También son útiles los inhibidores del sistema aldosterona</p> <p>Es seguro el uso de agonistas-beta-2 inhalados de larga acción en pacientes con EPOC e IC</p> <p>También es seguro el uso de anticolinérgicos inhalados de larga acción en pacientes con EPOC e IC</p> <p>Los corticoides inhalados no producen problemas en pacientes con IC. Los corticoides orales en ciclos de una semana en agudizaciones también son bien tolerados en pacientes con IC. Los corticoides sistémicos utilizados a largo plazo pueden ser perjudiciales por producir retención de sodio y de agua</p>
<i>Cardiopatía isquémica</i>	<p>P: 3% en PG/9% en EPOC</p> <p>Mortalidad en síndrome coronario agudo: 9% en PG/21% en EPOC</p> <p>8,3% incidencia IAM en los 30 días tras agudización de EPOC</p>	<p>Algunos síntomas comunes con EPOC: dolor torácico en agudizaciones, disnea como equivalente anginoso</p>	<p>Los bloqueadores beta podrían reducir exacerbaciones y mejorar la supervivencia en pacientes con EPOC</p> <p>Las estatinas podrían reducir mortalidad general, exacerbaciones, ingresos, intubaciones y deterioro del FEV₁</p> <p>Los IECA + estatinas reducen hospitalizaciones y mortalidad por IAM</p> <p>La EPOC empeora los resultados de las técnicas de reperfusión coronaria</p> <p>La oxigenoterapia y la rehabilitación pulmonar no han demostrado beneficio sobre la CI</p>
<i>ACV</i>	<p>P: 3,2% en PG/9,9% en EPOC</p>		
<i>Cáncer de pulmón</i>	<p>Incidencia 2-5 veces superior en EPOC que en PG</p> <p>Aumentan la incidencia: gravedad de la obstrucción y presencia de signos de enfisema</p> <p>Mortalidad: 40 por 100 personas-años en PG/75 por 100 personas-años en EPOC</p> <p>Supervivencia: 26% en PG/15% en EPOC en los 3 primeros años</p>	<p>Se necesita desarrollar técnicas de diagnóstico precoz del cáncer de pulmón en pacientes con EPOC (cribado con TAC de baja radiación)</p>	
<i>Ansiedad</i>	<p>P: 5,1% en PG/16% en EPOC</p> <p>Ataques de pánico relacionados con disnea en fases avanzadas</p>		<p>Comenzar con terapia cognitiva</p> <p>Como tratamiento farmacológico, inhibidores de la recaptación de la serotonina, venlafaxina o imipramina</p> <p>Evitar benzodiacepinas a largo plazo</p> <p>La rehabilitación pulmonar es útil para disminuir la incidencia de ansiedad en pacientes con EPOC</p>
<i>Depresión</i>	<p>P: 12% en PG/25% en EPOC</p> <p>Aumentan el riesgo de depresión: disnea, gravedad de la obstrucción, oxigenoterapia ambulatoria, agudización reciente, baja puntuación en cuestionarios de CVRS o falta de soporte familiar</p> <p>Aumenta la mortalidad en el paciente con EPOC</p>	<p>Descartar activamente la depresión en pacientes con EPOC</p> <p>Se pueden utilizar diferentes escalas, especialmente la HAD (<i>Hospital Anxiety and Depression</i>), la escala de Hamilton de ansiedad y la escala geriátrica de depresión</p>	<p>Recomendados inhibidores de la recaptación de la serotonina</p> <p>Alternativas: venlafaxina y mirtazapina</p> <p>La rehabilitación pulmonar es útil para disminuir la incidencia de depresión en pacientes con EPOC</p>
<i>Diabetes mellitus</i>	<p>Síndrome metabólico y DM tipo II son 1,5 a 3 veces más frecuentes en pacientes con EPOC</p>		<p>Medidas útiles para EPOC y síndrome metabólico: control de factores de riesgo (tabaco, obesidad, sedentarismo, dislipemia, hipertensión arterial)</p>

Continúa en página siguiente.

Tabla 1
Aspectos destacados de las principales comorbilidades en pacientes con EPOC (continuación)

Comorbilidad	Aspectos epidemiológicos	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
Osteoporosis	P: 5% en PG/24% en EPOC Aumentan el riesgo de osteoporosis: obesidad, tabaquismo, uso de corticoides orales, edad, gravedad de la obstrucción, presencia de enfisema		Suplementos de calcio + vitamina D pueden prevenir la osteoporosis Los bifosfonatos son útiles para evitar fracturas en pacientes con osteoporosis y en pacientes que emplean corticoides orales de forma prolongada
Hipertensión	P: 34% en PG/40-60% en EPOC		Mismo tratamiento que en PG
SAHS	P: 5% en PG/5% en EPOC SAHS aumenta mortalidad y riesgo de ingreso hospitalario		Mejor pronóstico con CPAP
Neumonía	Aumentan el riesgo de NAC: edad, gravedad de la obstrucción, alguna agudización en el último año, peor puntuación de la escala de disnea, bajo IMC o uso de corticoides inhalados solos o asociados La neumonía es causa del < 1% de mortalidad en EPOC		
Insuficiencia renal crónica	P: 10% en PG/21% en EPOC		

ACV: accidente cerebrovascular; CI: cardiopatía isquémica; CPAP: ventilación de la vía aérea con presión positiva continua; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardíaca; HAD: *hospital anxiety and depression*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; P: prevalencia, PG: población general; SAHS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; TC: tomografía computarizada.

do (FEV₁)³¹. Un estudio reciente³² también ha encontrado asociación entre enfisema y mayor mortalidad, tanto global como por cáncer de pulmón.

La identificación de los pacientes con fenotipo agudizador se basa en el historial previo de agudizaciones referido por el paciente y nos identifica a pacientes con un peor pronóstico, tanto en términos de mortalidad como por un mayor descenso anual del FEV₁, como se pone de manifiesto en la cohorte del estudio ECLIPSE³³.

Por otro lado, datos recientes del análisis de las cohortes del estudio COPD-Gene y ECLIPSE, realizado por Wells et al³⁴, han identificado otro factor de riesgo asociado a presentar agudizaciones graves, en relación con el agrandamiento de la arteria pulmonar. En este estudio se establece como punto de corte una relación entre arteria pulmonar y aorta (PA/A) > 1 medida por tomografía computarizada (TACAR). La inflamación sistémica, evaluada a través de una combinación de varios mediadores de la inflamación, también ha demostrado asociarse a la presencia de agudizaciones futuras, aunque todavía se desconoce si esta inflamación sistémica es causa o consecuencia de las propias agudizaciones³⁵.

Clasificación de gravedad. Índices multicomponente

En las últimas décadas, la clasificación de gravedad de la EPOC se ha basado casi exclusivamente en la determinación del grado de limitación al flujo aéreo, evaluado a través del FEV₁ expresado en porcentaje del teórico tras la prueba broncodilatadora (FEV₁ [%]). Sin embargo, la EPOC es una enfermedad heterogénea y los datos obtenidos de un único parámetro como el FEV₁ no permiten estratificar con un grado de fiabilidad suficiente a los pacientes.

Para valorar la gravedad de la enfermedad, la normativa GesEPOC recomienda la utilización del índice BODE, al considerar que es el mejor validado y con un uso más extendido. Alternativamente, si no disponemos del test de marcha y en las fases iniciales de la enfermedad, puede utilizarse el índice BODEx (sustituyendo el test de marcha por las exacerbaciones graves en el año previo). En pacientes con enfer-

medad más grave se debe utilizar, siempre que las características del paciente lo permitan, el BODE. Además se ofrece una valoración de gravedad alternativa basada en el FEV₁ (%), el nivel de disnea, el nivel de actividad física y las exacerbaciones graves.

Las novedades más importantes aparecidas desde la publicación de la guía GesEPOC se han basado en la validación y comparación de los índices previos en poblaciones diferentes, la reevaluación de alguno de ellos en cohortes más amplias y el desarrollo de nuevos índices para subpoblaciones de pacientes.

El estudio COCOMICS (COLlaborative COhorts to assess Multicomponent Indices of COPD in Spain) agrupa los datos individuales de 11 cohortes españolas con seguimiento longitudinal para mortalidad. En total se incorporaron al estudio 3.633 pacientes, totalizando un seguimiento de 15.878 personas-año. Gracias al elevado número de pacientes y al largo seguimiento COCOMICS pudo comparar la fiabilidad pronóstica de los índices existentes (BODE, BODEx, ADO y DOSE, entre otros) respecto a mortalidad, tanto a corto (6 meses) como a medio y largo plazo (10 años). La principal conclusión del estudio fue que ninguno de los índices es capaz de evaluar de forma fiable la mortalidad a corto término, mientras que a medio y largo plazo el ADO fue superior al resto de índices, aunque tras ajustar por edad, los que conservaban mejor fiabilidad pronóstica fueron el BODE y el BODEx, que son los índices recomendados por GesEPOC³⁶.

Otros dos estudios han demostrado la utilidad del índice DOSE —elaborado inicialmente para predecir el riesgo de exacerbaciones— en la valoración del riesgo de mortalidad y de deterioro de la calidad de vida^{37,38}. En otro trabajo realizado en 183 pacientes ambulatorios, tanto el BODE como el ADO y el DOSE fueron buenos predictores del riesgo de exacerbaciones en el año siguiente a su incorporación al estudio, aunque la capacidad predictora del DOSE fue superior³⁹. Por su parte, Puhan et al⁴⁰ han publicado una adaptación del ADO realizada en 10 cohortes con 13.914 pacientes. La nueva clasificación de 15 puntos mejora a la original, aunque el peso concedido a la edad sigue pareciendo excesivo (tener entre 60 y 69 años puntúa igual que tener un FEV₁ ≤ 35% o una disnea grado 4 de la mMRC).

Otros estudios han intentado validar la capacidad pronóstica de la valoración multidimensional propuesta por la normativa GOLD, con resultados similares. En líneas generales, la propuesta de GOLD no mejora la capacidad predictiva de las propuestas previas (GOLD 2007), aunque sí identifica el mayor riesgo de exacerbación/hospitalización. La iniciativa COCOMICS demostró que la nueva clasificación GOLD producía una distribución irregular de los pacientes con una acumulación de dos tercios de estos en el grupo A (bajo riesgo, pocos síntomas) y D (alto riesgo, más síntomas) y solo un 16 y un 17% en los grupos B (bajo riesgo, más síntomas) y C (alto riesgo, menos síntomas). Además, la nueva clasificación no era mejor que la previa basada exclusivamente en el FEV₁ (%) y producía una inversión del riesgo de mortalidad en los primeros años entre los grupos B y C, con una mayor carga de mortalidad en el grupo B, supuestamente de bajo riesgo⁴¹. Estos hallazgos han sido refrendados en otras publicaciones⁴²⁻⁴⁴. Más recientemente, en un nuevo análisis de los datos del estudio ECLIPSE, Agustí et al⁴⁵ encuentran también una mayor mortalidad y riesgo de hospitalizaciones en el grupo B que en el C, probablemente por una mayor carga de comorbilidad en estos pacientes.

Es posible que, dada la complejidad de la EPOC, aparezcan en el futuro nuevas escalas multicomponentes que ajusten mejor en la predicción pronóstica en diferentes subpoblaciones y fenotipos clínicos⁴⁶; mientras esto suceda, la guía GesEPOC continúa recomendando la utilización de las escalas de gravedad BODE/BODEx.

Tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC

Recientemente se han publicado las recomendaciones SEPAR del tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC⁴, que constituyen la novedad destacable más importante en este apartado.

Esta nueva normativa aporta la originalidad de un nuevo enfoque diagnóstico y terapéutico, según se trate de pacientes con diagnóstico reciente de su EPOC o de enfermos que están diagnosticados desde hace tiempo.

Intervención diagnóstica del tabaquismo en fumadores con EPOC

Diagnóstico en fumadores con EPOC de reciente diagnóstico

Para realizar un correcto diagnóstico de tabaquismo se debe seguir el siguiente protocolo: averiguar número de paquetes/año (NPA), identificar grado de motivación para dejar de fumar, estudiar grado de

dependencia física por la nicotina mediante el test de Fagerström, test de recompensa, analizar intentos previos de abandono del tabaco y determinar los valores de CO en el aire espirado del sujeto. En ocasiones, y si hay disponibilidad, sería conveniente la determinación de valores de cotinina en líquidos corporales, especialmente en suero.

Teniendo en cuenta todos los datos obtenidos al analizar las diferentes variables se puede realizar el diagnóstico de tabaquismo del paciente de acuerdo a 4 aspectos: a) grado de tabaquismo; b) motivación para dejar de fumar; c) grado de dependencia física por la nicotina, y d) tipo de recompensa.

Diagnóstico en fumadores con EPOC previamente diagnosticada

Hasta un 30-70% de los pacientes con EPOC continúa fumando, a pesar de estar diagnosticados de este proceso y de haber sido advertidos por su médico en diversas ocasiones sobre la conveniencia de abandonar el consumo del tabaco. En este grupo de pacientes, la aproximación al fumador tiene características específicas y se debe realizar con empatía, respeto y comprensión por parte del médico hacia su paciente.

Los aspectos más importantes que se deben abordar en este grupo de sujetos son los siguientes: identificación del consumo de tabaco, cooximetría, determinación de concentración de cotinina en líquidos corporales, sobre todo en suero, análisis del grado de dependencia física por la nicotina, análisis del grado de motivación para dejar de fumar, análisis de autoeficacia, valoración del estado de ánimo y análisis de intentos previos de abandono del tabaco.

Intervención terapéutica del tabaquismo en fumadores con EPOC

La intervención terapéutica sobre el tabaquismo de estos pacientes está constituida por la combinación de terapia cognitivoconductual (TCC) y tratamiento farmacológico (fig. 2):

Terapia cognitivoconductual en fumadores con EPOC de reciente diagnóstico

Este tipo de intervención en este subgrupo de pacientes debe contener los siguientes aspectos:

– Explicación de la íntima relación entre tabaquismo y EPOC. Los sujetos deben ser informados que el consumo de tabaco es la causa directa de su enfermedad. Igualmente deben ser alertados de los si-

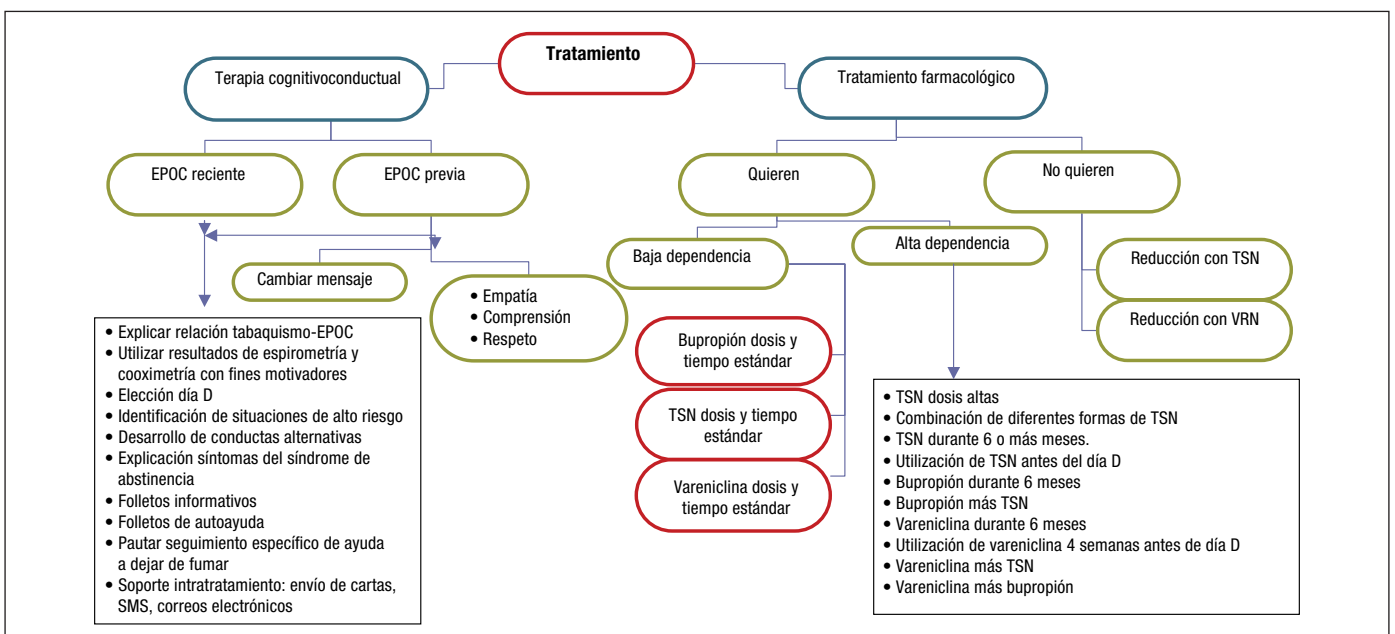


Figura 2. Intervención terapéutica en fumadores con EPOC. TSN: terapia sustitutiva con nicotina.

guientes aspectos: a) que el abandono del consumo de tabaco es la única medida terapéutica que se ha mostrado eficaz para mejorar su enfermedad; b) que la utilización de tratamientos farmacológicos para su enfermedad será de muy baja eficacia si continúa fumando, y c) que, por el contrario, el abandono del consumo de tabaco se seguirá de una franca mejoría de la evolución de su enfermedad y de la respuesta al tratamiento de la EPOC.

– En los fumadores que se muestren dispuestos a realizar un serio intento de abandono del consumo de tabaco, la intervención irá dedicada a la elección del día de abandono (día D), la identificación de situaciones de alto riesgo, el desarrollo de conductas alternativas, la explicación de los síntomas del síndrome de abstinencia y de su evolución, así como la entrega de folletos con información sanitaria sobre el tabaquismo y la EPOC y folletos de autoayuda para dejar de fumar.

– En los fumadores que no se muestran dispuestos a realizar un intento serio de abandono en el momento actual se insistirá en la necesidad de dejar de fumar en cada una de las visitas que el sujeto realice a su médico o enfermera. La insistencia se realizará con empatía, cordialidad, comprensión, a la vez que con firmeza y acompañada de oferta de todo tipo de ayuda.

Terapia cognitivoconductual en fumadores con EPOC previamente diagnosticada

Los componentes de la TCC que se preste a estos pacientes deben ser los mismos que los expresados en el apartado anterior, pero la correcta intervención sanitaria sobre estos pacientes, que ya han estado en contacto previamente con los profesionales sanitarios, exige que no solo cambiemos nuestro mensaje sino que, además, cambie la forma de ofrecerlo. Por ello, la intervención sobre estos sujetos debe hacerse con empatía, respeto y comprensión, tratando de incrementar la motivación, la autoeficacia y la autoestima del paciente.

Tratamiento farmacológico del tabaquismo en fumadores con EPOC que quieren realizar un intento serio de abandono del consumo de tabaco

El tratamiento farmacológico del tabaquismo en fumadores con EPOC es obligatorio. Las características del tabaquismo en este tipo de fumadores y la necesidad perentoria que tienen de abandonar el consumo de tabaco obligan a utilizar siempre tratamiento farmacológico y, en ocasiones, a hacerlo de forma intensiva. En el grupo de pacientes que desean realizar un intento de abandono los tratamientos recomendados son: terapia sustitutiva con nicotina (TSN), bupropión y vareniclina.

Tratamiento farmacológico del tabaquismo en fumadores con EPOC que no quieren realizar un intento serio de abandono del consumo de tabaco en el momento actual

En este grupo se debe insistir, en todas las consultas de seguimiento, en la necesidad de realizar un serio intento de abandono del tabaco. La utilización de fármacos como la TSN y la vareniclina se ha mostrado, en algunos estudios, eficaz y segura para ayudar a dejar de fumar a pacientes que, aun no queriendo dejarlo en el momento, se mostraban dispuestos a reducir su consumo.

Tratamiento de la EPOC en fase estable

La base del tratamiento farmacológico de la EPOC son los broncodilatadores de larga duración. Durante la primera mitad de 2013 se han comercializado en España dos nuevos anticolinérgicos de larga duración (LAMA).

El bromuro de aclidinio es un nuevo LAMA inhalado con escasa actividad sistémica, desarrollado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. Se hidroliza rápidamente en metabolitos inactivos, lo que resulta en unas concentraciones circulantes muy bajas tras la inhalación, lo que sugiere un bajo potencial para producir efectos adversos sistémicos⁴⁷.

La dosis recomendada es de 322 µg 2 veces al día, que ha demostrado mejorías del FEV₁ valle de 124 ml de media a las 12 semanas sobre el placebo (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], 83-164 ml) y de 192 ml en el FEV₁ pico (IC del 95%, 148-236 ml). En las variables secundarias, aclidinio también mostró una mejoría estadísticamente significativa sobre el placebo en calidad de vida medida con el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), aunque sin llegar a las 4 unidades de mejoría promedio, y una mejoría significativa en el índice transicional de disnea⁴⁸.

Maltais et al⁴⁹ realizaron un estudio en 181 pacientes tratados con aclidinio 200 µg 1 vez al día o placebo durante 6 semanas para comprobar el efecto del fármaco sobre la tolerancia al ejercicio. Los pacientes tratados con aclidinio aumentaron de forma significativa el tiempo de tolerancia al ejercicio por encima del umbral considerado clínicamente significativo y con una magnitud similar a la observada en estudios realizados con tiotropio⁵⁰.

En un estudio doble ciego, cruzado, comparativo de aclidinio 400 µg/12 h frente a tiotropio 18 µg/24 h y placebo en 3 períodos de tratamiento de 15 días, ambos broncodilatadores mostraron una mejoría significativa de la función pulmonar sobre el placebo. Es interesante resaltar que el área bajo la curva de la función pulmonar, medida mediante FEV₁ seriados en las segundas 12 h del día (período nocturno), fue significativamente superior para aclidinio frente a tiotropio ($p < 0,05$)⁵¹. Esta mejoría en los valores espirométricos se tradujo en una mejoría en síntomas nocturnos (parámetro secundario del estudio), aunque se debe señalar que la evaluación de los síntomas nocturnos no utilizó un cuestionario debidamente validado⁵¹. En un estudio fase IIIb más reciente, aclidinio 400 µg/12 h se comparó con placebo y con tiotropio 18 µg/24 h durante 6 semanas. La función pulmonar expresada como área bajo la curva del FEV₁ entre 0 y 24 h y entre 12 y 24 h fue superior con aclidinio y tiotropio que con placebo, sin diferencias significativas entre ellos. Sin embargo, solamente aclidinio redujo de forma significativa la gravedad de los síntomas respiratorios por la mañana y los síntomas nocturnos frente a placebo⁵². La importancia de la dosificación cada 12 h sobre la mejoría de los síntomas nocturnos en la EPOC es un aspecto novedoso que requiere mayor investigación.

El bromuro de glicopirronio es un LAMA desarrollado para administrarse por vía inhalada con una estructura de amonio cuaternario que minimiza su biodisponibilidad oral, lo que debe reducir los posibles efectos sistémicos de la posible ingestión de parte de la dosis administrada por vía inhalada⁵³. La dosis recomendada es de 50 µg cada 24 h y ha demostrado producir una broncodilatación significativa durante todo el día. En un estudio doble ciego frente a placebo de 26 semanas de duración, glicopirronio demostró una mejoría del FEV₁ valle de 108 ml (desviación estándar 14,8 ml) ($p < 0,001$). Además mejoró el FEV₁ a lo largo de las mediciones obtenidas durante 24 h durante todo el estudio frente a placebo. El índice transicional de disnea mejoró en promedio 1,04 unidades ($p < 0,001$) y la puntuación del SGRQ mejoró 2,81 unidades frente a placebo ($p < 0,004$)⁵⁴.

En un estudio de 1 año de duración doble ciego frente a placebo y con un brazo de tratamiento abierto con tiotropio, glicopirronio demostró una mejoría en el FEV₁ valle frente a placebo de 97 ml y tiotropio de 83 ml (ambos significativos, con $p < 0,001$). Glicopirronio también redujo el riesgo de una agudización moderada o grave en un 34% frente a placebo ($p = 0,001$). Las diferencias entre glicopirronio y placebo y entre tiotropio y placebo fueron comparables para todos los parámetros de evaluación⁵⁵.

En un estudio más reciente, Beeh et al⁵⁶ demostraron que el tratamiento con glicopirronio fue superior al placebo en la tolerancia al ejercicio medida mediante prueba de ejercicio submáxima con cicloergómetro y produjo cambios estadísticamente significativos en la capacidad inspiratoria en reposo y durante el ejercicio.

Otra característica de glicopirronio es su rápido inicio de acción comparado con el resto de LAMA. Se ha sugerido que esta superior rapidez de acción sería capaz de mejorar los síntomas matutinos y la

actividad de los pacientes durante las mañanas. La importancia clínica de estas diferencias debe ser demostrada en estudios específicamente diseñados para este fin.

En resumen, aclidinio y glicopirronio constituyen 2 alternativas válidas en el tratamiento broncodilatador de primera línea en la EPOC. Presentan ciertas diferencias menores entre sí y en relación con tiotropio, pero ninguna de estas diferencias es suficiente para recomendar con mayor fuerza un LAMA frente a otro. La nueva lista de fármacos para la EPOC se presenta en la tabla 2.

Respecto a los LABA, en un análisis combinado de múltiples ensayos clínicos, la dosis de indacaterol de 150 µg se mostró más eficaz en mejorar la función pulmonar, la disnea y la calidad de vida en pacientes con un FEV₁ > 50% y que no estaban tomando CI, mientras que la dosis > 300 µg fue más eficaz que la de 150 µg en pacientes más graves (FEV₁ < 50%) y/o con medicación concomitante con CI⁵⁷.

En el apartado de la prevención, la nueva vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos aporta una mayor respuesta inmunológica, incluso en mayores de 70 años que han sido previamente vacunados con la vacuna neumocócica polisacárida⁵⁸. Esto es especialmente relevante para la EPOC, ya que confiere un riesgo elevado de enfermedad neumocócica invasiva⁵⁹ y la mayoría de pacientes son de edad avanzada, por lo que se debe recomendar la vacunación. También, en consecuencia, el grupo de trabajo del área de tabaquismo de la SEPAR recomienda la vacunación antineumocócica utilizando una sola dosis de vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos (VNC-13) en todos los fumadores, independientemente de su edad e intensidad y/o carga de consumo, que padecen enfermedades respiratorias como la EPOC⁶⁰.

Tratamiento por fenotipos

Fenotipo no agudizador

La base del tratamiento del fenotipo no agudizador son los broncodilatadores de larga duración, inicialmente en monoterapia y en casos más graves en asociación.

En este aspecto cabe destacar la publicación de los estudios INTRUST 1 y 2, que investigaron la eficacia y seguridad de la combinación de indacaterol y tiotropio comparada con tiotropio en monoterapia con un diseño doble ciego durante 12 semanas de tratamiento. Los

resultados mostraron que la administración de ambos fármacos mejoró la función pulmonar medida mediante el área bajo la curva del FEV₁ (130 y 120 ml para cada estudio; p < 0,001) y el FEV₁ valle (80 y 70 ml; p < 0,001). También se observó una mejoría significativa de la capacidad inspiratoria con la administración de ambos broncodilatadores (130 y 100 ml sobre tiotropio; p < 0,001). No hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos. Estos resultados apoyan la recomendación de combinar diversos broncodilatadores de larga duración de diferente mecanismo de acción en pacientes sintomáticos a pesar del tratamiento en monoterapia⁶¹.

GesEPOC recomienda como segundo escalón de tratamiento en pacientes no agudizadores la asociación de 2 broncodilatadores de larga duración de distinto mecanismo de acción (LABA + LAMA). Esta elección de tratamiento viene refrendada por los resultados del estudio ILLUMINATE, que ha comparado el tratamiento con indacaterol/glicopirronio administrado 1 vez al día en un mismo dispositivo (Breezhaler®) frente a salmeterol/fluticasona (50/500) administrado 2 veces al día mediante Accuhaler® en pacientes con EPOC moderada o grave que no habían sufrido ninguna agudización durante el año previo a su inclusión en el ensayo⁶². La combinación indacaterol/glicopirronio fue superior a la de salmeterol/fluticasona en el parámetro principal del estudio, el área bajo la curva de 0 a 12 h del FEV₁ en la semana 26 (diferencia 138 ml; IC del 95%, 100-176 ml; p < 0,0001). Pero el resultado más interesante fue que no hubo un aumento en la frecuencia de efectos adversos, que incluían el empeoramiento de la EPOC, entre los pacientes tratados con broncodilatadores, sin CI. En el grupo aleatorizado a indacaterol/glicopirronio, un 32,9% estaba tomando de forma crónica CI antes de la aleatorización, pero a pesar de ello no se observó un aumento en el empeoramiento de la EPOC en este grupo tras la interrupción de los CI⁶². Estos resultados avalan la recomendación del tratamiento con broncodilatadores sin antiinflamatorios en pacientes de fenotipo no agudizador y sugieren que no hay un efecto significativo de aumento del riesgo de agudización debido a la retirada de CI en esta población seleccionada.

Fenotipo mixto asma-EPOC

En un estudio doble ciego, controlado con placebo se investigó el tratamiento con tiotropio en pacientes adultos con asma grave con o

Tabla 2

Características de los fármacos broncodilatadores para el tratamiento de la EPOC

	Principio activo	Presentación	Dosis recomendada	Dosis máxima	Inicio de acción	Efecto máximo	Duración de acción
Beta-2 adrenérgicos	Salbutamol	ICP: 100 µg/inh	200 µg/4-6 h	1.600 µg/día	40-50 s	15-20 min	3-6 h
	Terbutalina	TH: 500 µg/inh	500 µg/6 h	6 mg/día	40-50 s	15-30 min	4-6 h
	Salmeterol	ICP: 25 µg /inh AH:50 µg/inh	50 µg/12 h	200 µg/día	20 min	3-4 h	12 h
	Formoterol	ICP: 12 µg inh TH: 9 µg/inh AL: 12 µg/inh	12 µg/12 h	48 µg/día	1-3 min	2 h	12 h
	Indacaterol	BH: 150 µg/inh BH: 300 µg/inh	150 µg/24 h	300 µg/día	1-3 min	2 h	24 h
Anticolinérgicos	Bromuro de ipatropio	ICP: 20 µg inh	20-40 µg/6-8 h	320 µg/día	15 min	30-60 min	4-8 h
	Bromuro de tiotropio	HA: 18 µg/inh RM: 5 µg /inh	18 µg/24 h 5 µg/24 h	18 µg/día 5 µg/día	30 min	3 h	24 h
	Aclidinio	GE: 322 µg/inh	322 µg/12 h	644 µg/día	15-30 min	2 h	12 h
	Glicopirronio	BH: 44 µg/inh	44 µg/24 h	44 µg/día	5 min	2 h	24 h
Metilxantinas	Teofilina	p.o.: 100-600 mg	5-6 mg/kg (carga) 2-7 mg/kg/12 h (dosis de mantenimiento)	2-7 mg/kg/12 h	3 h	6 h	12 h

AH: Accuhaler®; AL: Aerolizer®; BH: Breezhaler®; CI: cápsulas inhaladas; HA: Handihaler®; ICP: inhalador en cartucho presurizado; GE: Genuair®; inh: inhalación; p.o.: por vía oral; TH: Turbuhaler®; RM: Respimat®.

sin enfisema. Todos los pacientes llevaban tratamiento con CI y LABA. Se observó en ambos grupos una mejoría del FEV₁, que fue del 12,6% en el FEV₁ (%) en pacientes con asma y enfisema y del 5,4% en aquellos sin enfisema. Este estudio apoya el uso de tiotropio como integrante de la triple terapia en pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma⁶³.

Fenotipo agudizador con bronquitis crónica

Un ejemplo de tratamiento por fenotipos lo encontramos en los ensayos clínicos con roflumilast. Un estudio reciente en pacientes con fenotipo exacerbador frecuente con bronquitis crónica, definido como la historia de al menos 2 exacerbaciones el año previo, ha demostrado que el tratamiento con roflumilast fue eficaz en convertir a los exacerbadores frecuentes en infrecuentes y evitar que los infrecuentes sufrieran agudizaciones con mayor frecuencia. Este efecto fue independiente de la administración concomitante de LABA o CI⁶⁴. Este estudio refuerza la recomendación del tratamiento con roflumilast a partir del segundo escalón de gravedad en pacientes con fenotipo agudizador con bronquitis crónica.

Una reciente revisión Cochrane sobre la eficacia del tratamiento con mucolíticos en la prevención de las agudizaciones de la EPOC ha aportado más evidencia a favor del uso de estos compuestos en pacientes con fenotipo agudizador con bronquitis crónica. Se revisaron 30 estudios que incluyeron 7.430 pacientes, y la conclusión principal fue que el tratamiento con mucolíticos se asoció a una discreta pero significativa reducción en la frecuencia de agudizaciones, sin cambios en la calidad de vida o en la función pulmonar. Tampoco se asociaron con un aumento de efectos adversos o de mortalidad. En general, un paciente de cada 7 evitaría una agudización si se tratara al menos durante 10 meses. Los autores concluyen que los mucolíticos se deben considerar especialmente en pacientes que no son candidatos a otras terapias, como los CI⁶⁵.

Un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado en China comparó el tratamiento con N-acetil cisteína (NAC) a dosis de 600 mg 2 veces al día con placebo durante 1 año en 120 pacientes con EPOC con un FEV₁ (%) medio posbroncodilatador entre el 58,6 y el 60,6%, y todos ellos con al menos 1 agudización el año previo. Los pacientes tratados con NAC a dosis altas mejoraron de forma significativa la función de la pequeña vía aérea y presentaron una reducción significativa en la frecuencia de agudizaciones de 1,71 agudizaciones/año en el grupo placebo a 0,96 en el grupo NAC (p = 0,019). No hubo diferencias entre grupos en la disnea, la calidad de vida o la distancia recorrida en

la prueba de 6 min. Cabe destacar que entre un 74 y un 84% de pacientes según los grupos recibieron de forma concomitante CI⁶⁶. Este estudio refuerza la recomendación de considerar el tratamiento con mucolíticos en pacientes agudizadores, especialmente si presentan bronquitis crónica.

En los pacientes agudizadores se ha eliminado la opción de tratamiento LAMA + CI por falta de evidencia (tabla 3).

Fenotipo agudizador con enfisema

En los pacientes con fenotipo agudizador con enfisema y nivel de gravedad III o IV, GesEPOC recomienda el tratamiento triple LAMA + LABA + CI. Wedzicha et al⁶⁷ han desarrollado un estudio que avala esta recomendación. Se trata de un ensayo clínico doble ciego de comparación de la combinación indacaterol/glicopirronio administrado 1 vez al día en un mismo dispositivo (Breezhaler®) frente a glicopirronio con un brazo abierto de tratamiento con tiotropio durante 1 año. La población del estudio fueron pacientes con FEV₁ < 50% del teórico y que habían sufrido al menos una agudización el año previo. Destaca que un 75% de los pacientes estaba tratado con CI antes y durante el estudio por lo que, en estos casos, los pacientes en el grupo indacaterol/glicopirronio estaban realizando tratamiento triple. El parámetro principal del estudio fue la incidencia de agudizaciones y los resultados mostraron una reducción significativa del 12% en la tasa de agudizaciones moderadas o graves frente a glicopirronio (p = 0,038) y un 15% de reducción en el total de agudizaciones (p = 0,0012). Los resultados con glicopirronio y con tiotropio fueron superponibles. Por primera vez, este estudio demuestra que la doble broncodilatación es superior al efecto de un LAMA en la prevención de agudizaciones en la EPOC. Una observación interesante del estudio es que, a pesar de la gravedad de la obstrucción de los pacientes, la edad media fue de solo 63 años y que mostraron una reversibilidad de la obstrucción entre un 17,2 y un 18,9% según los brazos de tratamiento. Este hecho, junto con la elevada prevalencia del tratamiento con CI, sugiere que una parte significativa de la población reclutada podría tener características compatibles con el fenotipo mixto asma-EPOC, en el que GesEPOC también recomienda el tratamiento triple a partir del nivel de gravedad III. En el momento de redactar esta actualización, la combinación indacaterol/glicopirronio en un único inhalador (Breezhaler®) no está aprobada para su uso en España.

En 2 ensayos clínicos replicados con una población total de 1.622 pacientes se investigó la eficacia en la prevención de agudizaciones de

Tabla 3
Tratamiento farmacológico de la EPOC según fenotipos y niveles de gravedad (para estadios de gravedad I a IV)

Fenotipo	Estadio de gravedad			
	I	II	III	IV
No agudizador	LAMA o LABA SABA o SAMA*	LAMA o LABA LAMA+ LABA	LAMA + LABA	LAMA + LABA + teofilina
Mixto EPOC-asma	LABA + CI	LABA + CI	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina o IPE4 si expectoración y agudizaciones)
Agudizador con enfisema	LAMA o LABA	LABA+ CI LAMA + LABA LAMA o LABA	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina)
Agudizador con BC	LAMA o LABA	LABA + CI LAMA + LABA LAMA o LABA (LAMA o LABA) + IPE4	LAMA + LABA + (CI o IPE4) (LAMA o LABA) + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína)	LAMA + LABA + (CI o IPE4) LAMA + LABA + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína) Valorar añadir teofilina Valorar añadir antibiótico

BC: bronquitis crónica; CI: corticosteroide inhalado; IPE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4; LABA: beta-2 agonista de larga duración; LAMA: anticolinérgico de larga duración; SABA: beta-2 agonista de corta duración; SAMA: anticolinérgico de corta duración.
*En caso de síntomas intermitentes.

la EPOC de la nueva combinación de CI con LABA, furoato de fluticasona/vilanterol (FF/V) de administración en una sola dosis diaria en 1 solo inhalador frente a V en monoterapia en pacientes que habían sufrido al menos 1 agudización el año previo. En este estudio se ensayaron 3 dosis distintas de FF (50, 100 y 200 µg) y la población tenía una edad media de entre 63 y 64 años, un FEV₁ (%) medio de entre 44,3 y 46,4% y una reversibilidad de entre 13,8 y 15,2% y entre el 65,4 y el 75,6% estaba recibiendo CI antes de su inclusión⁶⁸. En uno de los estudios no hubo una diferencia significativa en la reducción de agudizaciones con la combinación frente al LABA en monoterapia, mientras que en el segundo estudio sí que se alcanzaron diferencias significativas con la combinación frente al LABA y también en el análisis combinado de ambos estudios. Destaca que no hubo una relación dosis-respuesta de FF, y los propios autores en las conclusiones recomiendan seguir con la investigación de la dosis de 100 µg. No hubo diferencias en la tasa de agudizaciones graves que precisaron hospitalización, pero hubo una mayor frecuencia de neumonías y fracturas en los grupos de tratamiento con FF. Se contabilizaron 8 fallecimientos por neumonía en los grupos de FF, frente a ninguno con V. La prevención de agudizaciones fue más importante en los pacientes con 2 o más agudizaciones el año previo (entre el 33 y el 44% de los integrantes de los diversos grupos de tratamiento). Tampoco se observó una relación dosis-respuesta de FF en la mejoría del FEV₁ valle durante el estudio. Estos resultados indican que los beneficios de la adición de un CI a un LABA en la prevención de agudizaciones son escasos, pero más importantes en los pacientes con mayor frecuencia de agudizaciones y que son inexistentes en la prevención de hospitalizaciones. Estos beneficios se deben valorar a la luz del aumento de efectos adversos observados con FF. En relación con GesEPOC refuerza la recomendación de introducir CI en pacientes agudizadores solo después de optimizar la terapia broncodilatadora, que es la de primera elección. En el momento de redactar esta actualización, la combinación FF/V no está aprobada para su uso en España.

Seguridad de los dispositivos de inhalación

En los ensayos clínicos de registro se observó un desequilibrio en el número de fallecimientos entre los pacientes que recibían tiotropio en HandiHaler o en Respimat. El incremento relativo de fallecimientos en los pacientes tratados con Respimat llevó a conjeturar que podía deberse a un efecto adverso cardiovascular. Para poder conocer con exactitud si existía este efecto y su posible magnitud, se diseñó el estudio Tiospir, que ha incluido 17.135 pacientes con EPOC aleatorizados en 3 grupos a recibir tiotropio 18 µg HandiHaler, o 2,5 µg o 5 µg con Respimat con la finalidad de comparar la mortalidad con los 3 tratamientos⁶⁹. Durante un seguimiento medio de 2,3 años los resultados han mostrado que ambas dosis de tiotropio en Respimat no fueron distintas de HandiHaler en relación a riesgo de mortalidad ni de exacerbaciones. Estos resultados han asegurado el adecuado perfil de seguridad de tiotropio administrado mediante Respimat.

Tratamiento de la EPOC agudizada

Desde la publicación de GesEPOC en julio de 2012, nuevas evidencias se han acumulado por lo que respecta a la importancia, diagnóstico, clasificación y tratamiento de la agudización de la EPOC. La principal información en este campo la podemos agrupar en los siguientes apartados:

- Impacto de las agudizaciones y variabilidad asistencial.
- Criterios de gravedad de la agudización.
- Tratamiento farmacológico: antibióticos y corticoides sistémicos.

Impacto de las agudizaciones y variabilidad asistencial

Distintos estudios han demostrado que las agudizaciones producen deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, generan

elevados costes, afectan a la progresión de la enfermedad y aumentan el riesgo de muerte. En este último apartado se han presentado algunos datos recientes que refuerzan el papel de las hospitalizaciones como los episodios de mayor mortalidad, con independencia de la gravedad basal de la enfermedad. Según Suissa et al⁷⁰, las agudizaciones graves se asocian a un pico de mortalidad durante los 3 primeros meses tras el episodio, reduciéndose el riesgo a partir de esa fecha. Además, los autores también observaron que la mortalidad aumenta de forma dramática si el episodio se repite, especialmente a las pocas semanas, acortándose el intervalo de tiempo entre hospitalizaciones a medida que aumenta su frecuencia. Aunque se desconocen las razones precisas de este aumento en el riesgo de muerte, lo cierto es que las cifras de mortalidad varían enormemente de unos centros a otros. Esta variabilidad asistencial se relaciona con la organización de los centros y las características de los pacientes, pero también con la práctica asistencial, lo que se traduce en grandes diferencias en los resultados en salud. Según el estudio AUDIPOC⁷¹, una auditoría clínica realizada en 129 hospitales españoles, la mortalidad global a los 90 días de presentar una hospitalización por agudización de EPOC fue del 11,6%, aunque con variaciones que oscilaron entre el 0 y el 50%. La tasa de reingresos fue del 37%, también con fuertes variaciones entre el 0 y el 62%.

Criterios de gravedad de la agudización

Disponer de escalas predictivas de riesgo puede ser de gran interés de cara a estratificar a los pacientes y diseñar actuaciones asistenciales de diferente intensidad y/o complejidad. En pacientes hospitalizados con una exacerbación de EPOC que se complica con consolidación alveolar, el uso del CURB-65 (*confusión, urea, respiratory reate, blood pressure, age > 65*) se ha utilizado para valorar el riesgo y decidir la pauta antibiótica; sin embargo, en pacientes con EPOC este índice puede ser subóptimo⁷². Recientemente, Steer et al⁷³ han desarrollado el índice DECAF a partir de los 5 predictores de mortalidad con más peso específico (disnea basal, eosinopenia, consolidación, acidemia y fibrilación auricular) (tabla 4). La disnea basal durante la fase estable de la enfermedad fue valorada mediante la escala de la Medical Research Council extendida⁷² (eMRCD). En esta escala, el grado 5 de disnea, que equivale al grado 4 de la escala mMRC recomendada por GesEPOC, fue subdividida en 5a, para pacientes que son capaces de lavarse o vestirse de forma independiente, y 5b, para los que requieren asistencia para ambas tareas. Este índice mostró una excelente discriminación para mortalidad con un estadístico C de 0,86 (IC del 95%, 0,82-0,89) y fue más preciso que otros predictores clínicos de mortalidad.

En el subgrupo de pacientes con neumonía coexistente, DECAF también fue superior al CURB-65. La tabla 5 muestra la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días tras hospitalización tras aplicar

Tabla 4
Índice DECAF para pacientes hospitalizados por agudización de EPOC

Variable	Puntuación
Disnea	
eMRCD 5a	1
eMRCD 5b	2
Eosinopenia (< 0,05 × 10 ⁹ /l)	1
Consolidación	1
Acidemia (pH < 7,3)	1
Fibrilación auricular	1
Total índice DECAF	6

DECAF: disnea, eosinopenia, consolidación, acidemia y fibrilación auricular; eMRCD: escala de disnea de la Medical Research Council extendida. Tomado de Steer et al².

Tabla 5
Índice DECAF y mortalidad intrahospitalaria

Índice DECAF	n	Mortalidad intrahospitalaria (%)	Sensibilidad	Especificidad	Mortalidad 30 días (%)
0	201	0,5	1	0	1,5
1	291	2,1	0,99	0,24	3,8
2	226	8,4	0,93	0,59	11,9
3	125	24	0,73	0,84	27,2
4	57	45,6	0,42	0,96	45,6
5	20	70	0,15	0,99	70
6	0	NA	NA	NA	NA

DECAF: disnea, eosinopenia, consolidación, acidemia y fibrilación auricular. Se consideró bajo riesgo: índice DECAF 0-1; riesgo intermedio: índice DECAF 2; riesgo alto: índice DECAF \geq 3 puntos.

Tomado de Steer et al².

DECAF. Aunque este nuevo índice necesita validación externa, GesEPOC considera que puede ser una herramienta útil para estratificar el riesgo de muerte de los pacientes hospitalizados por agudización de EPOC.

Tratamiento farmacológico de la agudización

Sobre la efectividad de los antibióticos, siempre ha habido cierta controversia. Una revisión sistemática reciente⁷⁴ indica que para pacientes ingresados en cuidados intensivos, el uso de antibióticos produce beneficios importantes y consistentes. Sin embargo, en pacientes hospitalizados fuera de cuidados intensivos y ambulatorios los resultados son más inconsistentes y no se han demostrado efectos estadísticamente significativos ni sobre la mortalidad ni sobre la duración de la estancia hospitalaria. Probablemente, los resultados no son consistentes porque se incluyeron pacientes muy diversos, de tal suerte que los autores recomiendan la investigación de algunos signos clínicos o de determinados biomarcadores para identificar los casos que se beneficiarán de antibióticos.

GesEPOC no recomienda utilizar antibióticos de forma indiscriminada, sino emplearlos solo en pacientes ambulatorios cuando aparezca un cambio en el color del esputo, como expresión indirecta de posible infección bacteriana. En este último año, y en consonancia con esta recomendación, Soler et al⁷⁵ han demostrado cómo también en pacientes hospitalizados con agudización de la EPOC la administración de antibióticos guiada por la purulencia del esputo puede ser una buena estrategia, al no encontrar diferencia a corto plazo entre el grupo que recibió antibiótico guiado por la purulencia del esputo y el grupo que no recibió antibiótico por presentar esputo mucoso (fracaso terapéutico del 9% en el grupo no purulento sin antibióticos, frente al 10% en el purulento con antibióticos; $p = 0,51$).

En esta misma línea y en pacientes agudizados con una EPOC leve-moderada ($-\text{FEV}_1$ (%) $> 50\%$ — donde el grado de evidencia era menor, Llor et al⁷⁶, en un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, han confirmado que la administración de amoxicilina-clavulánico (500/125 mg/3 veces al día) produce mayor tasa de curación y menores recurrencias cuando se compara con placebo. Además, la purulencia del esputo es el mejor signo guía para la necesidad de antibióticos, de manera que los pacientes del grupo placebo cuyo esputo no era purulento presentaron una tasa de fracaso similar a la del grupo de antibiótico⁷⁷.

Los corticoides sistémicos han demostrado acelerar la recuperación de los síntomas, mejorar la función pulmonar y disminuir los fracasos terapéuticos. Por este motivo, GesEPOC recomienda su uso en todas las agudizaciones que sean, como mínimo, moderadas. La duración del tratamiento es muy variable según estudios y, por este motivo, GesEPOC recomendaba en su versión inicial una tanda corta durante 7 a 10 días. No obstante, nuevos datos sugieren que la duración podría ser incluso inferior. Según el estudio REDUCE⁷⁸, un ensayo

clínico de no inferioridad en pacientes que acudieron al servicio de urgencias con agudizaciones de EPOC, el tratamiento con corticoides sistémicos durante 5 días no fue inferior a una pauta de 14 días, mostrando similares resultados en la aparición de nuevas agudizaciones a los 6 meses (el 37,2 frente al 38,4%; $p = \text{NS}$), similar tasa de defunciones y menor tasa de exposición a los glucocorticoides, lo que apoya el uso de tandas cortas de 5 días en este tipo de exacerbaciones que no precisan ingreso hospitalario.

Tratamiento no farmacológico. Rehabilitación respiratoria

Desde la publicación de GesEPOC en 2012, las evidencias acumuladas referentes a la rehabilitación respiratoria hacen referencia a 3 grandes apartados:

- Composición de los programas de rehabilitación respiratoria.
- Importancia de la rehabilitación en la EPOC exacerbada.
- Tratamientos coadyuvantes en los programas de rehabilitación.

Componentes de los programas de rehabilitación respiratoria

Aunque el entrenamiento de la musculatura periférica continúa siendo el principal componente de la rehabilitación⁷⁹, la inclusión de un entrenamiento muscular respiratorio específico y la intervención nutricional se han incorporado de manera sistemática en los programas de rehabilitación respiratoria (tabla 6 y fig. 3)⁸⁰⁻⁸².

Un metaanálisis de 32 ensayos clínicos controlados, aleatorizados, concluye que el entrenamiento muscular inspiratorio mejora la fuerza y la resistencia musculares, la capacidad de ejercicio, la disnea y la calidad de vida, y que se debe aplicar en pacientes con EPOC y debili-

Tabla 6

Principales componentes de los programas de rehabilitación respiratoria

1. Entrenamiento físico
Extremidades inferiores/superiores
Músculos respiratorios
2. Educación e intervención psicosocial/conductual
Educación en el autocuidado
Psicoterapia
3. Fisioterapia respiratoria
Técnicas de permeabilización de la vía aérea (en pacientes hipersecretorios)
Ejercicios respiratorios
4. Terapia ocupacional
5. Intervención nutricional
6. Terapias coadyuvantes

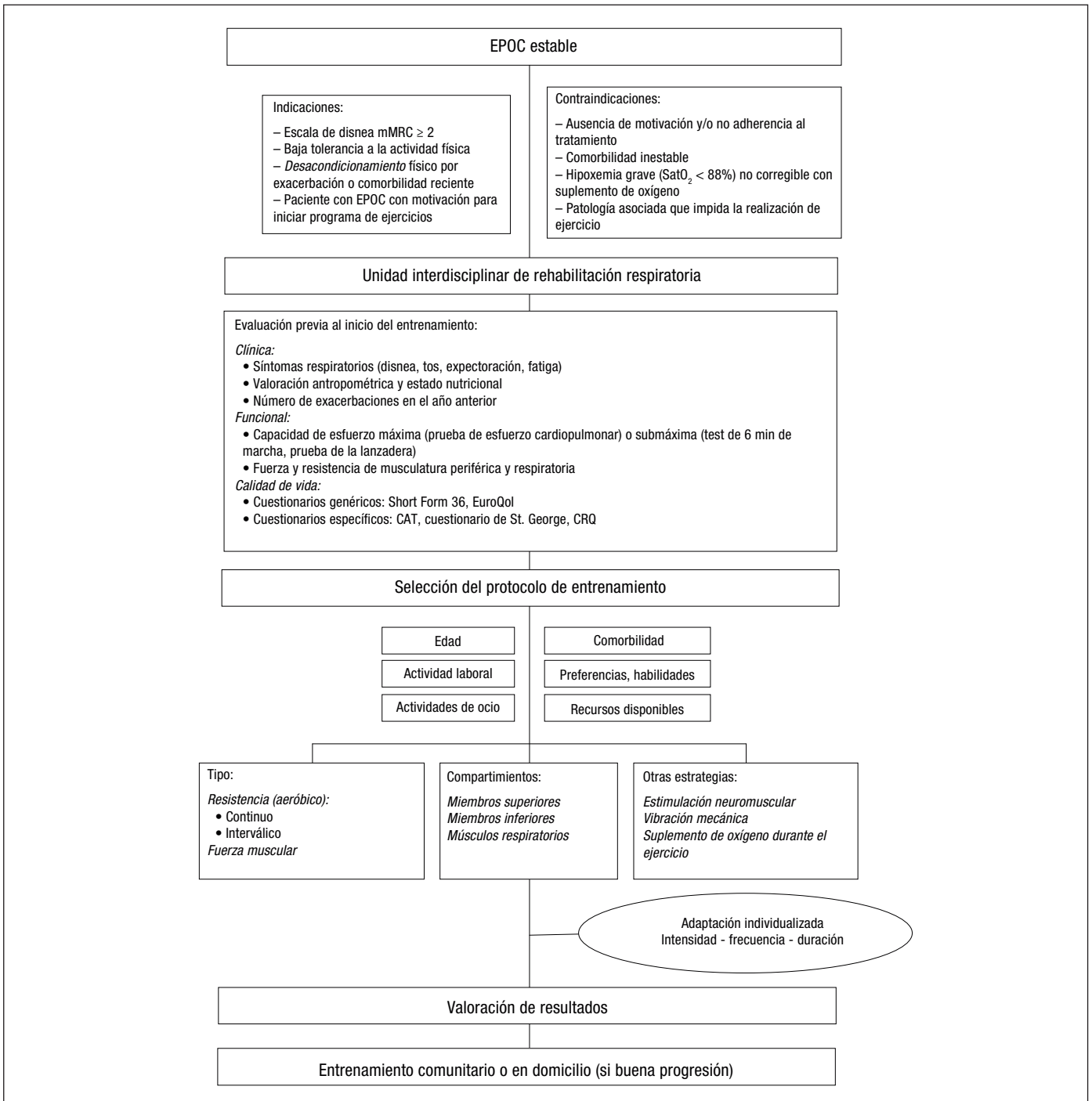


Figura 3. Algoritmo de entrenamiento físico en la EPOC estable.

dad muscular inspiratoria⁸³. Por tanto, podemos concluir que hay evidencia demostrada sobre la efectividad del entrenamiento inspiratorio en pacientes con EPOC, aunque se precisan más estudios para determinar la repercusión clínica del entrenamiento espiratorio en estos pacientes.

La desnutrición proteicoalcalórica se relaciona con la pérdida de masa muscular y, consecuentemente, con la percepción de disnea, intolerancia al ejercicio y afectación en la calidad de vida. Un ensayo clínico reciente ha demostrado que la suplementación dietética con creatina y coenzima Q10 no solo mejora la disnea, capacidad de ejercicio y calidad de vida, sino también el desempeño de las actividades básicas y reduce el número de exacerbaciones⁸⁴.

La adherencia a los programas de rehabilitación sigue siendo un tema de interés que requiere más investigación. Un reciente estudio indica que el tabaquismo, el soporte familiar y los marcadores de gravedad son factores predictores de asistencia y adherencia a los programas de rehabilitación⁸⁵.

Importancia de la rehabilitación en la EPOC agudizada

GesEPOC, en su publicación de 2012, recomienda iniciar la rehabilitación respiratoria inmediatamente después de finalizar el tratamiento de la agudización o en el período comprendido en las 3 semanas siguientes. Una revisión sistemática acerca de la prescripción de

ejercicio en pacientes con exacerbación de su enfermedad demuestra la seguridad y factibilidad del ejercicio durante el ingreso hospitalario^{86,87}. Aunque se requiere más investigación respecto a las características óptimas del entrenamiento, las evidencias actuales recomiendan aplicar un entrenamiento muscular de baja intensidad (40% intensidad máxima), así como medidas para evitar el desacondicionamiento físico, especialmente en ingresos prolongados⁸⁷. Un esquema de actuación en la EPOC agudizada se presenta en la figura 4.

Tratamientos coadyuvantes en la rehabilitación de la EPOC

En pacientes con EPOC avanzada y/o intolerancia al entrenamiento convencional, pueden contemplarse otras estrategias terapéuticas dentro de los programas de rehabilitación. La estimulación eléctrica neuromuscular mejora la debilidad muscular en enfer-

medades crónicas progresivas como la EPOC⁸⁸. Otra prometedora modalidad de entrenamiento es la vibración mecánica para este grupo de pacientes. Destaca la publicación de 2 ensayos clínicos aleatorizados que demuestran un mayor incremento en la prueba de caminar 6 min y en el *sit-to-stand test* en el grupo de pacientes que realizaban el ejercicio en una plataforma vibratoria^{89,90}.

Se prevé que la investigación en intervenciones farmacológicas dirigidas a mejorar la función muscular en pacientes con EPOC adquiera un mayor protagonismo en los próximos años, aunque todavía no se dispone de evidencia suficiente para recomendar su uso^{91,92}.

Actividad física

Entre los estudios más relevantes se ha publicado un análisis sistemático de la literatura científica sobre la relación entre la actividad

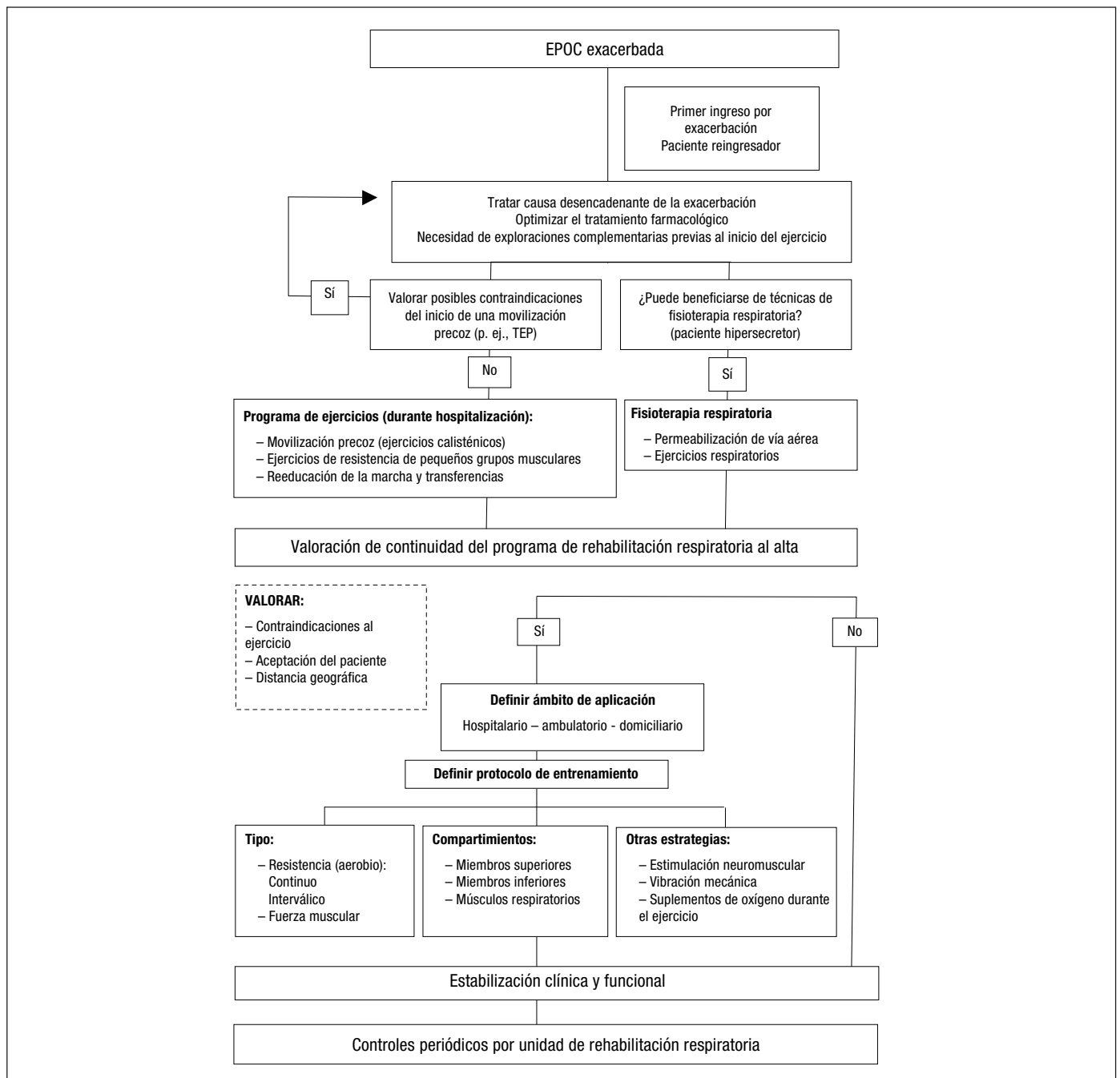


Figura 4. Algoritmo de rehabilitación respiratoria en la EPOC exacerbada.

física y el riesgo de hospitalización por EPOC⁹³. Los resultados indican que de los pacientes que sufren de EPOC, los que son menos activos físicamente presentan un mayor riesgo de hospitalización⁹³. Es difícil establecer la relación causal, ya que las hospitalizaciones se asocian también con un período de mayor inactividad física y descondicionamiento, pero en cualquier caso este estudio resalta la importancia del nivel de actividad física, como recoge GesEPOC al incluirla en su clasificación alternativa de la gravedad.

La reducción de la actividad física comienza temprano en la historia natural de la enfermedad, incluso cuando los sujetos no están todavía diagnosticados de EPOC. La inactividad es más pronunciada en sujetos con síntomas leves de disnea, con niveles más bajos de capacidad de difusión del CO y con menor capacidad de ejercicio⁹⁴. En particular, parece que incluso en la EPOC leve se reduce la actividad física diaria, lo que indica la necesidad de una intervención temprana y la inclusión de los pacientes en programas de rehabilitación en fases más precoces⁹⁵. De manera concordante con una menor actividad física, los pacientes tienden a presentar un tiempo de marcha más corto y a pasar menos horas al aire libre. En el análisis de regresión multifactorial, la actividad física autodeclarada permitió predecir la hospitalización en los pacientes con EPOC de la población general y el ingreso en los pacientes hospitalizados por una agudización⁹⁴. Los datos existentes en favor de una asociación entre la actividad física y el riesgo de hospitalización por esta enfermedad se limitan a unos pocos estudios prospectivos de cohortes. Se precisan nuevos estudios encaminados a cuantificar el grado de actividad física que se asocia con la disminución del riesgo de hospitalización.

Los estudios actuales demuestran que el efecto del ejercicio físico en personas con EPOC sobre la capacidad de ejercicio y la calidad de vida es significativo⁹⁶. Estos estudios sugieren, además, que hay una asociación entre el ejercicio y una reducción de las agudizaciones, por lo que se recomienda que se extienda el período de intervención para los pacientes que experimentan una agudización de su enfermedad.

La prescripción de la actividad física para los pacientes hospitalizados con una agudización puede ser complicada, por la presencia de diferentes comorbilidades. No obstante, una revisión sistemática reciente mostró evidencias muy fuertes de los beneficios de la práctica de actividad física durante el período de exacerbación de la EPOC⁹⁷.

Además cabe destacar que en una muestra española de 177 pacientes con EPOC de la cohorte PAC-EPOC y con medida de actividad física mediante acelerometría durante 8 días consecutivos, los pacientes con EPOC grave y muy grave realizaron sus actividades diarias en menor número y más cortos períodos que los pacientes en fases leves y moderadas⁹⁸. Este patrón debería tenerse en cuenta en el momento de recomendar actividad física a los pacientes más graves, la cual debería ir dirigida a realizar varios intervalos cortos de tiempo a lo largo del día en lugar de recomendar intervalos de tiempo entre 20-30 min seguidos.

Conclusiones

En esta publicación se resumen algunos de los principales trabajos aparecidos en el último año sobre distintos aspectos de la EPOC recogidos en la guía GesEPOC. No se ha realizado una nueva evaluación de la evidencia ni se han modificado las recomendaciones que se establecieron en la guía.

En general, los nuevos trabajos revisados avalan la aproximación diagnóstica y terapéutica de GesEPOC, que ha sido ya imitada en otras guías de alcance nacional e internacional^{99,100}. Una de las misiones de las guías es mantener actualizada la información, y en este sentido GesEPOC intenta proporcionar al clínico una ayuda en su práctica diaria.

Agradecimientos

GesEPOC cuenta como socios estratégicos con Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim-Pfizer, Faes Farma, Grupo Ferrer,

GlaxoSmithKline, Novartis y Takeda-Nycomed. Como colaboradores, con Chiesi, Esteve Teijin y Grupo Uriach Pharma. Los patrocinadores no han influido en ninguna etapa de su elaboración. La publicación de esta actualización ha sido financiada por Almirall. El patrocinador no ha tenido ninguna participación en su elaboración y ninguno de los autores ha recibido ninguna remuneración por su participación en esta actualización.

Conflicto de intereses

Marc Miravittles ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o por asesoría científica de Boehringer Ingelheim, Pfizer, AstraZeneca, Bayer Schering, Novartis, Grifols, Mediimmune, Takeda-Nycomed, Merck Sharp & Dohme, Grupo Ferrer, Gebro, GlaxoSmithKline, Almirall y Menarini. Pere Almagro ha recibido honorarios por impartir conferencias en eventos educativos y/o por asesoría científica y/o investigación de Boehringer Ingelheim, Pfizer, Takeda-Nycomed, Merck Sharp & Dohme, Almirall, GlaxoSmithKline, Chiesi y Esteve. Julio Ancochea ha recibido honorarios por impartir conferencias en eventos educativos y/o por asesoría científica y/o investigación de Boehringer Ingelheim, Novartis, Takeda-Nycomed, Almirall, GlaxoSmithKline, Intermunne, Faes Farma, Chiesi y Actelion. Myriam Calle ha recibido honorarios por impartir conferencias en eventos educativos y/o por asesoría científica y/o investigación de Carbuos Médica, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme y Almirall. Daniel López ha recibido honorarios por impartir conferencias en eventos educativos y/o por asesoría científica y/o investigación de Esteve Teijin, Lilly y Pfizer. José Antonio Quintano ha recibido honorarios por impartir conferencias en eventos educativos y/o por asesoría científica y/o investigación de Almirall, Bayer, Faes Farma, Grupo Ferrer, Menarini y Novartis. Juan José Soler ha recibido honorarios por impartir conferencias en eventos educativos y/o por asesoría científica y/o investigación de Boehringer Ingelheim, Pfizer, AstraZeneca, Bayer Schering, Novartis, Takeda-Nycomed, Merck Sharp & Dohme, Almirall, Grupo Ferrer, GlaxoSmithKline y Vifor Pharma. Joan B. Soriano ha recibido honorarios por impartir conferencias en eventos educativos de Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Grifols, GSK, Novartis, Pfizer y Takeda, y por investigación de Chiesi, GSK y Novartis a través de su instituto de investigación Fundación Caubet-Cimera FISIB. Juan Antonio Trigueros ha recibido honorarios por impartir conferencias en eventos educativos y/o por asesoría científica y/o investigación de Boehringer Ingelheim, Almirall, Novartis y Menarini. Jesús Molina ha recibido honorarios por impartir conferencias en eventos educativos y/o por asesoría científica y/o investigación de Boehringer Ingelheim, Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Takeda-Nycomed, Merck Sharp & Dohme, Grupo Ferrer, GlaxoSmithKline, Almirall y Menarini. El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con el presente documento.

Bibliografía

1. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2012; 48 Supl 1:2-58.
2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2012;48:247-57.
3. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:347-65.
4. Jiménez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorza Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano Reina S, et al. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2013;49:354-63.
5. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati 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;380:2163-96.

6. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197-223.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, 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;380:2095-128.
8. Ancochea J, Miravittles, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:223-9.
9. Pérez-Padilla R, Vollmer WM, Vázquez-García JC, Enright PL, Menezes AM, Buist AS; BOLD and PLATINO Study Groups. Can a normal peak expiratory flow exclude severe chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:387-93.
10. Jithoo A, Enright PL, Burney P, Buist AS, Bateman ED, Tan WC, et al; BOLD Collaborative Research Group. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Eur Respir J*. 2013;41:548-55.
11. Steenbruggen I, Zielinski J, Lange P, Price D, Soriano JB. A BOLD statement on how to case-find moderate/severe COPD. *Eur Respir J*. 2013;41:503-4.
12. Davis BB, Zeki AA, Bratt JM, Wang L, Filosto S, Walby WF, et al. Simvastatin inhibits smoke-induced airway epithelial injury: implications for COPD therapy. *Eur Respir J*. 2013;42:350-61.
13. Lahousse L, Loh DW, Joos GF, Hofman A, Leufkens HG, Brusselle GG, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;26:212-7.
14. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:11.
15. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al; Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*. 2012;142:1126-33.
16. Boixeda R, Almagro P, Díez J, Custardoy J, López García F, San Román Terán C, et al. Características clínicas y tratamiento de los pacientes ancianos hospitalizados por descompensación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los servicios de Medicina Interna españoles. Estudio ECCO. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:461-7.
17. Almagro P, López F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz M, Zubillaga E, et al. Comorbilidades en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis comparativo de los estudios ECCO y ESMI. *Rev Clin Esp*. 2012;212:281-6.
18. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marín JM, Pinto-Plata V, et al; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:155-61.
19. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM, editores. COPD and Comorbidity. *European Respiratory Society Monograph*. 2013;59. doi: 10.1183/1025448x.erm5913.
20. Burgel PR, Roche N, Paillasseur JL, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, et al; INITIATIVES BPCO Scientific Committee. Clinical COPD phenotypes identified by cluster analysis: validation with mortality. *Eur Respir J*. 2012;40:495-6.
21. García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete A, et al; PAC-COPD Study Group. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *Thorax*. 2011;66:430-7.
22. Miravittles M, Andreu I, Romero Y, Sitjar S, Altés A, Anton E. Difficulties in differential diagnosis of COPD and asthma in primary care. *Br J Gen Pract*. 2012;62:e68-75.
23. Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, McCormack MC, Peng E, Pierre-Louis S, et al. Effects of Allergic Phenotype on Respiratory Symptoms and Exacerbations in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:187-92.
24. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med*. 2013;107:1053-60.
25. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med*. 2013;107:10-22.
26. Garcha DS, Thurston SJ, Patel AR, Mackay AJ, Goldring JJ, Donaldson GC, et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax*. 2012;67:1075-80.
27. Almagro P, Salvadó M, García-Vidal C, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Torres J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012;84:36-43.
28. Martínez-García MA, De la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:823-31.
29. Stockley RA. Bronchiectasis with chronic obstructive pulmonary disease: Association or a further phenotype? *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:786-8.
30. Martínez CH, Chen YH, Westgate PM, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al; COPDGene Investigators. Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67:399-406.
31. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:44-52.
32. Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, Yip R, Ferooqi AO, McCauley DI, et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest*. 2012;141:1216-23.
33. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al; ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:1184-92.
34. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Mamary AJ, et al; COPDGene Investigators; ECLIPSE Study Investigators. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2012;367:913-21.
35. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013;309:2353-61.
36. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: The Collaborative COHorts to assess multicomponent indices of COPD in Spain-COCOMICS study. *Eur Respir J*. 2013;42:323-32.
37. 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;21:295-301.
38. Rolink M, Van Dijk W, Van den Haak-Rongen S, Pieters W, Schermer T, Van den Bemt L. Using the DOSE index to predict changes in health status of patients with COPD: a prospective cohort study. *Prim Care Respir J*. 2013;22:169-74.
39. Motegi T, Jones RC, Ishii T, Hattori K, Kusunoki Y, Furutate R, et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:259-71.
40. Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, Enright P, Lange P, Hickson D, et al; International COPD Cohorts Collaboration Working Group. International COPD Cohorts Collaboration Working Group. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open*. 2012;2:e002152.
41. Soriano JB, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cet al. Distribution and prognostic validity of the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grading classification. *Chest*. 2013;143:694-702.
42. Johannessen A, Nilsen RM, Storebø M, Gulsvik A, Eagan T, Bakke P. Comparison of 2011 and 2007 global initiative for chronic obstructive lung disease guidelines for predicting mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:51-9.
43. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, 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;186:975-81.
44. Agusti A, Hurd S, Jones P, Fabbri L, Martinez F, Vogelmeier C, et al. Frequently asked questions (FAQs) about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD. *Eur Respir J*. 2013;42:1391-401.
45. Agusti A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM, Mullerova H, et al; for the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characteristics, stability and outcomes of the GOLD 2011 copd groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J*. 2013;42:636-42.
46. Rossi A, Zanardi E. E pluribus plurima: multidimensional indices and clinical phenotypes in COPD. *Respir Res*. 2011;12:152.
47. Chanez P, Burge PS, Dahl R, Creemers J, Chuchalin A, Lamarca R, et al. Acridinium bromide provides long-acting bronchodilation in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:15-21.
48. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF; ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acridinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD*. 2012;9:90-101.
49. Maltais F, Celli B, Casaburi R, Porszasz J, Jarreta D, Seoane B, et al. Acridinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med*. 2011;105:580-87.
50. Maltais F, Milot J. The potential for acridinium bromide, a new anticholinergic, in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6:345-61.
51. Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, Ribera Llovera A, Kirsten AM, Falqués M, et al. Efficacy of acridinium bromide 400 mug twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest*. 2012;141:745-52.
52. Beier J, Kirsten AM, Mruz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, et al. Efficacy and safety of acridinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 6-week, randomized, controlled phase IIIb study. *COPD*. 2013;10:511-22.
53. Buhl R, Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int J COPD*. 2012;7:729-41.
54. D'Urzo A, Ferguson GT, Van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011;12:156.
55. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VKT, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J*. 2012;40:1106-14.
56. Beeh KW, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. ONce-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:503-13.
57. Decramer M, Dahl R, Kornmann O, Korn, Lawrence D, McBryan D. Effects of long-acting bronchodilators in COPD patients according to COPD severity and ICS use. *Respir Med*. 2013;107:223-32.
58. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31:3585-93.

59. Inghammar M, Engström G, Kahlmeter G, Ljungberg B, Löfdahl CG, Egesten A. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:1148-54.
60. Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Signes-Costa Miñana J, Lorza Blasco JJ, et al. Recomendaciones para la vacunación neumocócica en fumadores. *Prev Tab*. 2012;14:174-7.
61. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax*. 2012;67:781-8.
62. Vogelmeier C, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VKT, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:51-60.
63. Yoshida M, Nakano T, Fukuyama S, Matsumoto T, Eguchi M, Moriwaki A, et al. Effects of tiotropium on lung function in severe asthmatics with or without emphysematous changes. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26:159-66.
64. Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, Bredenoerker D, Brose M, Goehring UM, et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. *Chest*. 2013;143:1302-11.
65. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD001287.
66. Tse HM, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD. The 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE Study. *Chest*. 2013;144:106-18.
67. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, 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;1:199-209.
68. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, 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;1:213-23.
69. Wise R, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013;369:1491-501.
70. Suissa S, Dell'aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67:957-63.
71. Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Álvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Huetto J, et al; AUDIPOC Study Group. Clinical Audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One*. 2012;7:e42156.
72. Steer J, Norman EM, Afolabi OA, Gibson GJ, Bourke SC. Dyspnea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2012;67:117-21.
73. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67:970-76.
74. 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.
75. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agustí C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patient with exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2012;40:1344-53.
76. Llor C, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:716-23.
77. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest*. 2013;144:1571-7.
78. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs Conventional Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;309:2223-31.
79. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [consultado 06-2013]. Disponible en: www.goldcopd.org.
80. De Blasio F, Polverino M. Current best practice in pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6:221-37.
81. Güell MR, Cejudo P, Rodríguez-Trigo G, Gáldiz JB, Casoliva V, Regueiro M, et al. Estándares de calidad asistencial en rehabilitación respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:396-404.
82. Gloeckl R, Marinov B, Pitta F. Practical recommendations for exercise training in patients with COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22:128:178-86.
83. Gosselink R, De Vos J, Van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J*. 2011;37:416-25.
84. Marinari S, Manigrasso MR, Benedetto F. Effects of nutraceutical diet integration, with coenzyme Q10 (Q-Termulticomponent) and creatine, on dyspnea, exercise tolerance, and quality of life in COPD patients with chronic respiratory failure. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8:40.
85. Johnston KN, Young M, Grimmer KA, Antic R, Frith PA. Barriers to, and facilitators for, referral to pulmonary rehabilitation in COPD patients from the perspective of Australian general practitioners: a qualitative study. *Prim Care Respir J*. 2013;22:319-24.
86. Reid WD, Yamabayashi C, Goodridge D, Chung F, Hunt MA, Marciniuk DD, et al. Exercise prescription for hospitalized people with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a synthesis of systematic reviews. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:297-320.
87. Tang CY, Blackstock FC, Clarence M, Taylor NF. Early rehabilitation exercise program for inpatients during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32:163-9.
88. Maddocks M, Gao W, Higginson IJ, Wilcock A. Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD009419.
89. Gloeckl R, Heinzelmann I, Baeuerle S, Damm E, Schwedhelm AL, Diril M, et al. Effects of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a randomized controlled trial. *Respir Med*. 2012;106:75-83.
90. Pleguezuelos E, Pérez ME, Guirao L, Samitier B, Costea M, Ortega P, et al. Effects of whole body vibration training in severe COPD patients. *Respirology*. 2013;18:1028-34.
91. Doorduyn J, Sinderby Ca, Beck J, Stageman DF, Van Hees HW, Van der Hoeven JG, et al. The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. *Am J Resp Crit Care Med*. 2012;185:90-5.
92. Gea J. A drug therapy for muscle dysfunction in respiratory disorders? *Am J Resp Crit Care Med*. 2012;185:10-1.
93. Seidel D, Cheung A, Suh ES, Raste Y, Atakhorrami M, Spruit MA. Physical inactivity and risk of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:1015-9.
94. Van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, Langer D, Burtin C, Decramer M, et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax*. 2013;68:962-3.
95. Maltais F. Exercise and COPD: therapeutic responses, disease-related outcomes, and activity-promotion strategies. *Phys Sportsmed*. 2013;41:66-80.
96. Cindy Ng LW, Mackney J, Jenkins S, Hill K. Does exercise training change physical activity in people with COPD? A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2012;9:17-26.
97. Reid WD, Yamabayashi C, Goodridge D, Chung F, Hunt MA, Marciniuk DD, et al. Exercise prescription for hospitalized people with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a synthesis of systematic reviews. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:297-320.
98. Donaire-González D, Gimeno-Santos E, Balcells E, Rodríguez DA, Ferrero E, Batlle JD, et al. Physical activity in COPD patients: patterns and bouts. *Eur Respir J*. 2013;42:933-1002.
99. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthysiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olo-mouc Czech Repub*. 2013;157:189-201.
100. Rennard S, Thomashow B, Crapo J, Yawn B, Mclvor A, Cerrera S, et al. Introducing the COPD Foundation Guide for diagnosis and management of COPD, recommendations of the COPD Foundation. *COPD*. 2013;10:378-89.