

Perspectiva de los pacientes

En el marco de GesEPOC y de la GPC para el tratamiento de pacientes con EPOC se ha incorporado la visión de los pacientes a través de su participación en el grupo de trabajo (Foro Español de Pacientes). Además, se ha realizado una encuesta a pacientes diagnosticados de EPOC de distintos hospitales y una sesión de debate estructurado en las que han participado 12 pacientes con EPOC y cuidadores. En www.guiasalud.es esta disponible el material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico utilizado.

Revisión externa

Los miembros del Grupo Elaborador propusieron un grupo multidisciplinario de revisores externos integrado por profesionales con experiencia en el campo de la EPOC, que aparece en la sección de "Autoría y colaboraciones" de la citada GPC. La versión final del texto de la guía ha sido revisada y aprobada por el grupo de autores.

Actualización

La literatura científica disponible recomienda actualizar las recomendaciones de una GPC cada 3 años (período que se toma como referencia)¹ o en un plazo de tiempo inferior si aparecen nuevas pruebas científicas que puedan modificar algunas de las recomendaciones ofrecidas en esta guía. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: <http://www.guiasalud.es>

Anexo 2

Preguntas respondidas por la UETS en la GPC para el tratamiento de pacientes con EPOC

Las preguntas respondidas por la UETS según la metodología explicitada en el anexo 1, son las siguientes:

2.1. Tratamiento de la EPOC en fase estable

• *¿Hay suficientes pruebas científicas para aconsejar un tipo concreto de broncodilatador de acción mantenida en monoterapia cuando se inicia el tratamiento de la EPOC en fase estable?*

• *¿Cuáles son los beneficios del tratamiento combinado (betaadrenérgicos de larga duración/corticoides inhalados) frente al doble tratamiento broncodilatador?*

• *¿El roflumilast puede ser una alternativa a la utilización de corticoides inhalados como terapia adicional al tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores en pacientes con EPOC?*

• *¿La utilización del mucolítico-antioxidante N-acetilcisteína está justificada en los pacientes con EPOC?*

• *¿La utilización del mucolítico carbocisteína está justificada en los pacientes con EPOC?*

2.2. Tratamiento de la exacerbación de la EPOC

• *¿Se deben emplear los corticoides sistémicos en las exacerbaciones moderadas de la EPOC?*

• *¿Se deben emplear los corticoides sistémicos en las exacerbaciones leves de la EPOC?*

• *¿Es beneficiosa la rehabilitación respiratoria en el contexto de una exacerbación?*

2.3. Otros tratamientos

• *¿Qué tratamientos son los más adecuados para la deshabituación tabáquica en los pacientes con EPOC?*

• *¿Qué tratamientos son los más adecuados para tratar la ansiedad y la depresión en los pacientes con EPOC?*

A continuación se presenta la respuesta a cada una de ellas

2.1. Tratamiento de la EPOC en fase estable

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC se resumen en tres: reducir los síntomas crónicos de la enfermedad, disminuir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y mejorar el pronóstico. Se deben alcanzar tanto los beneficios a corto plazo (control de la enfermedad), como los objetivos a medio y largo plazo (reducción del riesgo)⁵.

2.1.1. Broncodilatadores de acción mantenida al inicio de un tratamiento en monoterapia

Después de establecer el diagnóstico de EPOC, el primer paso en el tratamiento es la broncodilatación.

Los broncodilatadores de acción corta (anticolinérgicos [SAMA, por su nombre en inglés *short-acting muscarinic antagonist*]) como el bromuro de ipratropio y los betaagonistas de acción corta ([SABA por su nombre en inglés *short-acting β2-agonist*] como salbutamol o terbutalina) son fármacos eficaces en el control rápido de los síntomas. En pacientes con síntomas ocasionales, el tratamiento con broncodilatadores de acción corta reduce los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo. Estos fármacos, añadidos al tratamiento de base, son de elección para el tratamiento de los síntomas a demanda, sea cual sea el nivel de gravedad de la enfermedad.

Cuando se requiere un tratamiento regular con broncodilatadores, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de broncodilatadores de larga duración frente a aquellos de corta duración, ya que los primeros son más efectivos⁶⁻⁹. En general, los broncodilatadores de acción prolongada son bien tolerados y presentan escasos efectos adversos. No obstante, se deben tener en cuenta los siguientes:

• Beta adrenérgicos de larga duración (LABA): temblor fino de las extremidades, calambres musculares, taquicardia, hipertensión arterial, vasodilatación periférica, cefalea, hiperglucemia, hipopotasemia, tos, broncoespasmo, irritación orofaríngea y dispepsia.

• Anticolinérgicos de larga duración (LAMA): se puede asociar a sequedad de boca¹⁰. Otros efectos adversos observados son: retención urinaria, incremento de la presión ocular e irritación faríngea.

Por otro lado, las guías no indican qué tipo de broncodilatador de larga duración es preferible cuando se inicia un tratamiento mantenido con monoterapia.

Es importante señalar que los estudios incluidos en la revisión realizada para contestar esta pregunta son aquellos en los que la intervención que se compara incluía exclusivamente el broncodilatador de acción mantenida, si bien, algunos estudios permiten que los pacientes con corticoides y/o broncodilatadores inhalados de corta duración a demanda en su tratamiento de base mantengan dicho tratamiento, con independencia de la intervención al que se han asignado. También hay que destacar que los estudios no son lo suficientemente prolongados como para poder evaluar la mortalidad asociada a cada uno de los tratamientos.

Broncodilatadores de larga duración comercializados en España^{8,11}

Principio activo	Presentación y dosis	Nombres comerciales	Duración de la acción
Beta adrenérgicos de larga duración			
Formoterol	Turbuhaler 9 µg	Oxis	+12 horas
	Turbuhaler 4,5 µg	Formatrix	
	Novolizer 12 µg	Foradil	
	Novolizer 6 µg	Broncoral	
	Aerolizer 12 µg	Neblik	
	Inhalador 12 3 µg	Broncoral Neo	
	Formoterol 12 µg para inhalación	Foradil Neo Formoterol Stada Formotero Aldo-Union	
Salmeterol	Inhalador 25 µg Accuhaler 50	Serevent	+12 horas
		Beglan	
		Inaspir	
		Betamican	
Indacaterol	Inhalador 150 µg Inhalador 300 µg	Osliif Breezhaler	24 horas
		Onbrez Breezhaler	
		Hirobriz Breezhaler	
Anticolinérgicos de larga duración			
Tiotropio	Handihaler 18 µg Respimat 2,5 µg	Spiriva	+24 horas
		Spiriva respimat	

Cuando se comparan los efectos adversos graves entre tiotropio y salmeterol, se observa una incidencia similar en ambos grupos (el 14,7% de los pacientes que recibieron tiotropio y el 16,5% de los que recibieron salmeterol). Durante el período de un año que duró este estudio se registraron 64 muertes en el grupo que recibió tiotropio y 78 en el que recibió salmeterol ¹³ .	
Abandono por eventos adversos	
Por otro lado, el salmeterol parece ser peor tolerado que el tiotropio. Según los resultados de un metaanálisis, un mayor porcentaje de pacientes abandonaron los estudios a consecuencia de los efectos adversos entre los que recibieron salmeterol ¹⁴ . En un ECA posterior se observó un incremento del 12% en el riesgo de abandonar el estudio por un efecto adverso en aquellos que recibieron salmeterol, aunque las diferencias no fueron significativas ¹⁵ .	CALIDAD BAJA

2.1.1.1 Tiotropio (LAMA) frente a salmeterol/formoterol (LABA)

Los estudios en los que se compara la eficacia del tiotropio con otros broncodilatadores betaadrenérgicos de larga duración son escasos.

Broncodilatación	
En una revisión sistemática del año 2007 en la que se evalúa la eficacia del tiotropio en el tratamiento de la EPOC en fase estable, se incluyeron 3 estudios (n = 1.599) en los que se comparaban ambos tipos de broncodilatadores (tiotropio frente a salmeterol/formoterol). Los resultados de la revisión muestran un FEV ₁ y CVF mayores asociados al uso de tiotropio. Este resultado, aunque estadísticamente significativo, no resulta clínicamente relevante, ya que las diferencias fueron pequeñas (30 ml y 80 ml respectivamente) ¹² .	CALIDAD ALTA
Exacerbaciones	
Según dicha revisión, los pacientes que recibieron tiotropio mostraron una reducción del 20% en el riesgo de presentar exacerbaciones con respecto a los betaadrenérgicos, aunque para este último resultado no se alcanzó la significación estadística, probablemente debido a falta de potencia en los estudios. Con posterioridad se publica un ECA de mayor tamaño (n = 7.376) en pacientes que han presentado al menos una exacerbación que ha requerido hospitalización y/o tratamiento con glucocorticoides sistémicos y/o antibióticos durante el año previo. Este estudio se diseñó específicamente para detectar diferencias en el riesgo de presentar exacerbaciones entre pacientes tratados con tiotropio y salmeterol. Los resultados muestran que el tiotropio reduce de manera significativa el riesgo de sufrir al menos una exacerbación un 17% en comparación con el salmeterol. Además, disminuye un 23% el riesgo de sufrir exacerbaciones que requieran tratamientos con glucocorticoides, un 15% que requieran tratamiento con antibióticos y un 24% que requieran tratamiento con ambos. Los pacientes que recibieron tiotropio incrementaron en 42 días más de media el tiempo que transcurrió hasta la primera exacerbación durante el seguimiento ¹³ .	CALIDAD ALTA
Disnea, estado de salud general, uso de medicación de rescate	
En otras revisiones también se valoraron tanto la disnea como el estado de salud general y el uso de medicación de rescate, sin que se encontrasen diferencias importantes entre ambos tratamientos ^{14,15} .	CALIDAD MODERADA
Riesgo de eventos adversos	
La mayor parte de los eventos adversos que presentaron los pacientes fueron leves o moderados. Se observó un incremento importante de sequedad de boca entre los pacientes que recibieron tiotropio (odds ratio [OR] = 4,72; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,43-9,16) ¹² .	CALIDAD ALTA

2.1.1.2 Indacaterol frente a otros broncodilatadores de acción mantenida

El indacaterol es un nuevo broncodilatador agonista beta-2 adrenérgico de larga duración. A diferencia de otros fármacos betaadrenérgicos, produce broncodilatación durante 24 h, por lo que sólo necesita ser administrado una vez al día.

a) Indacaterol (LABA) frente a salmeterol/formoterol (LABA)

En los estudios INLIGHT-2¹⁶, INSIST¹⁷, INVOLVE¹⁸, INTEGRAL¹⁹ e IN-PUT²⁰ se comparan la eficacia y la seguridad de una dosis diaria de indacaterol frente a la administración de dos dosis diarias de otros betaadrenérgicos de larga duración. Los ensayos clínicos incluyen a pacientes mayores de 40 años, fumadores o ex fumadores, con EPOC moderado o grave. Se comparan diferentes dosis de indacaterol frente a salmeterol 50 µg, formoterol 12 µg y en todos menos uno, también frente a placebo. El seguimiento entre los estudios fue desde 14 días a 52 semanas.

Broncodilatación	
Los resultados de las espirometrías realizadas en diferentes momentos del seguimiento muestran un resultado estadísticamente significativo a favor del indacaterol. El FEV ₁ fue 60-110 ml superior en los pacientes que recibieron indacaterol en comparación con los que recibieron salmeterol o formoterol ¹⁶⁻²⁰ .	CALIDAD BAJA
Disnea	
Por el contrario, la evaluación de la disnea mediante el TDI (Transition Dyspnea Index) no proporciona resultados tan claros. No se encontraron diferencias al comparar indacaterol y formoterol ¹⁸ . En cuanto al salmeterol 50, en uno de los estudios los pacientes que recibieron indacaterol mostraron alrededor de un 40% más de probabilidades de obtener una mejoría clínicamente importante ¹⁷ . En otro de los estudios, el indacaterol fue superior al salmeterol a las 12 semanas de tratamiento, pero las diferencias no se mantuvieron al final del estudio (52 semanas) ¹⁶ .	CALIDAD BAJA
Calidad de vida	
La calidad de vida fue similar en ambos grupos ¹⁶⁻²⁰ .	CALIDAD BAJA
Riesgo de presentar al menos una exacerbación	
Tampoco se encontraron diferencias en el riesgo de presentar exacerbaciones a las 52 semanas, siendo la tasa de exacerbaciones anual similar en ambos grupos ¹⁶⁻²⁰ .	CALIDAD BAJA
Uso de medicación de rescate	
En algunos estudios se constató una reducción del uso diario de salbutamol y un mayor número de días en los que no se necesitó medicación de rescate entre los pacientes en tratamiento con indacaterol, aunque las diferencias fueron pequeñas y, probablemente, con poca relevancia clínica ¹⁶⁻²⁰ .	CALIDAD BAJA

Eventos adversos	
La incidencia de eventos adversos también fue comparable entre los dos grupos, y tampoco se registraron diferencias importantes al ser comparados con placebo. El porcentaje de pacientes que presentaron al menos un efecto adverso serio fue ligeramente superior, aunque no significativo, entre los que recibieron indacaterol ¹⁶⁻²⁰ .	CALIDAD BAJA
En los estudios se registraron en total 4 muertes asociadas al indacaterol y 4 al resto de betaadrenérgicos. Se consideró asociada al tratamiento la muerte de un paciente en tratamiento con indacaterol que falleció debido a paro cardíaco ¹⁶⁻²⁰ .	

b) Indacaterol frente a tiotropio

Tres estudios (INTIME²¹, INTENSITY²² e INHANCE²³) comparan la eficacia del indacaterol frente a tiotropio 18 µg en pacientes con EPOC moderada-grave. Los tres estudios son ECA, uno de ellos cruzado²¹, en los que se evalúan diferentes dosis de indacaterol (150-300 µg) frente a tiotropio y en dos de ellos también frente a placebo^{21,23}. El seguimiento en los estudios varió entre 14 días y 26 semanas.

Broncodilatación	
Los resultados de las espirometrías realizadas 24 horas pos-dosis a lo largo del seguimiento indican que la administración de una dosis diaria de indacaterol de 150 o 300 µg es al menos igual de efectiva que una dosis diaria de tiotropio 18 µg. La diferencia en los valores del FEV ₁ entre los grupos que recibieron indacaterol y tiotropio oscilaron entre 0 y 50 ml a favor del indacaterol ^{21,23} . Las diferencias no fueron estadísticamente significativas excepto en uno de los estudios, en el que se registraron valores en el FEV ₁ entre 40 y 50 ml superiores en los pacientes que recibieron indacaterol. Sin embargo, al inicio del estudio, la media del FEV ₁ de los pacientes que recibieron indacaterol se situaba entre 70-80 ml por encima de la de los que recibieron tiotropio, por lo que no puede deducirse de estos resultados la superioridad del indacaterol ²³ .	CALIDAD BAJA
Disnea	
La disnea se evaluó en dos de los estudios, a través del TDI. La probabilidad de alcanzar una mejoría clínica significativa fue superior en el grupo que recibió indacaterol 300 µg en comparación con tiotropio ²² . Sin embargo, para el indacaterol 150 µg sólo uno de los dos estudios en los que se comparaban indacaterol y tiotropio encontró diferencias significativas ^{22,23} .	CALIDAD MUY BAJA
Exacerbaciones: riesgo de presentar al menos una exacerbación	
La incidencia de exacerbaciones a los seis meses fue ligeramente inferior en los grupos de pacientes que recibieron indacaterol, aunque estas diferencias no fueron significativas ²³ .	CALIDAD MUY BAJA
Calidad de vida	
El estado general de salud se midió en los estudios a través de la escala SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire), cuyas puntuaciones oscilan en un intervalo que va desde 0 (mejor puntuación posible) a 100 puntos (peor puntuación posible). Las puntuaciones en la escala se redujeron en mayor medida con el uso de indacaterol 150 µg y también con indacaterol 300 µg en comparación con tiotropio, aunque en el último caso las diferencias no fueron significativas al final del seguimiento. La probabilidad de obtener una mejoría clínicamente significativa (una reducción en las puntuaciones ≥ 4 puntos) fue en torno al 40-50% superior con indacaterol 150 µg ^{22,23} .	CALIDAD MUY BAJA
Uso de medicación de rescate	
Igualmente, el uso de medicación de rescate necesitada disminuyó en mayor medida en el grupo que recibió indacaterol 150 y 300 µg frente a tiotropio; los pacientes en tratamiento con indacaterol redujeron de media entre 0,5 y 0,6 inhalaciones diarias más que con tiotropio, aunque los resultados sólo fueron estadísticamente significativos con indacaterol 300 µg ^{22,23} .	CALIDAD MUY BAJA

Eventos adversos	
La incidencia de eventos adversos fue similar para ambos fármacos. La mayoría de estos fueron leves y moderados, encontrándose entre los más frecuentes la tos. Los eventos adversos graves también fueron similares; se observaron en una proporción del 7,7% para indacaterol 300 µg, del 8,4% para indacaterol 150 µg y del 8,2% para tiotropio durante 26 semanas de seguimiento. Se registraron sólo 6 muertes en total en los estudios, ninguna de ellas relacionada con la medicación ^{21,23} .	CALIDAD MUY BAJA

2.1.1.3 Evaluaciones económicas

En un estudio de coste-efectividad se comparan diferentes tratamientos para la EPOC en el sistema sanitario español para un horizonte de 5 años. Según este estudio, el tiotropio resultaría más coste-efectivo que el salmeterol y que el ipratropio, tanto desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud como desde una perspectiva social. El tiotropio resulta coste efectivo en todos los escenarios propuestos para el umbral de 20.000 euros por QALY; sin embargo, aunque el tiotropio se muestre como la mejor alternativa, la incertidumbre acerca de este resultado es elevada, puesto que en el análisis de sensibilidad probabilístico, para la disponibilidad a pagar 20.000 euros por QALY, es la mejor opción con una probabilidad del 50% (por lo cual existe otro 50% de posibilidades de que no lo sea)²⁴. Una posible limitación de esta evaluación radica en que el modelo incorpora diferencias en la progresión de la EPOC asociadas a tratamiento, determinada por el FEV₁ y las exacerbaciones, lo cual puede no ser del todo apropiado^{7,8}. Por otro lado, los costes incluidos en la evaluación podrían no reflejar los costes actuales de los tratamientos, dado que en el estudio se manejan los precios del 2005, aunque tras comprobar los precios presentes es muy posible que sean equiparables. Finalmente, cabe añadir que las investigaciones publicadas posteriormente a este estudio¹³ es probable que favorezcan la superioridad del tiotropio frente al salmeterol si se incorporasen al modelo.

Otros estudios económicos en el contexto de otros países también concluyen que el tiotropio es la alternativa más coste-efectiva frente a otros broncodilatadores; no obstante, los resultados de estos estudios no son completamente aplicables a nuestro país, dadas las diferencias tanto en el coste de los fármacos como en los costes del tratamiento de las exacerbaciones²⁵⁻²⁸.

Más recientemente se ha publicado un estudio en el que se analiza el coste-utilidad en Alemania de diferentes broncodilatadores, incluidos indacaterol, tiotropio y salmeterol. Según este estudio, el indacaterol 150 µg es la alternativa dominante frente a otros tratamientos²⁹. Sin embargo, los estudios de eficacia en los que se basa el modelo son de pequeño tamaño y baja calidad metodológica, y la superioridad clínica del indacaterol frente al tiotropio no está clara en dichos estudios. Por otro lado, el precio del indacaterol también en nuestro país es inferior al del tiotropio.

2.1.1.4 Valores y preferencias de los pacientes

En el año 2007 se publicó un estudio acerca de la persistencia en el tratamiento con broncodilatadores prescritos por primera vez a pacientes con EPOC en Holanda. Con el fin de valorar qué tratamientos seguían manteniéndose al cabo de un año se revisó una amplia base de datos que recoge tanto los fármacos dispensados de las farmacias en la comunidad como los registros de las altas hospitalarias. Se observó que el 37% de los pacientes que habían iniciado un tratamiento con tiotropio, mantenían dicho tratamiento al cabo de un año, en comparación con el 13% a los que se les había prescrito otros beta-adrenérgicos de larga duración (salmeterol/formoterol). Los autores lanzan la hipótesis de que la baja adhesión de los pacientes al tratamiento prescrito puede ser la principal causa de discontinuación del

mismo y, por lo tanto, de las diferencias observadas³⁰. Sin embargo, la adhesión al tratamiento es un factor complejo que no sólo refleja las preferencias de los pacientes por un determinado fármaco. Aunque se ha puesto de manifiesto que la reducción del número diario de dosis se asocia a un incremento de la adhesión al tratamiento en enfermedades crónicas, otros factores sociodemográficos, psicológicos o el propio estado de salud del paciente también influyen en la adhesión al tratamiento³¹.

Recientemente se ha publicado un ECA abierto y cruzado en el que se comparaban las preferencias de 82 pacientes acerca del uso de una dosis diaria de dos inhaladores: indacaterol BreezHaler y tiotropio HandiHaler. Tras 7 días de entrenamiento en el uso de dichos inhaladores, las puntuaciones sobre el correcto uso de los inhaladores alcanzaron el 93,5% para BreezHaler y el 94,4% para HandiHaler. Un 61% de los pacientes prefería el BreezHaler como inhalador de uso diario, frente a un 31% que prefería el HandiHaler. Algunos de los motivos por los que los pacientes prefirieron el BreezHaler fueron mayor facilidad para abrir el capuchón y la boquilla, para cerrar la boquilla una vez insertada la cápsula y para sujetar el inhalador³². Este ECA incluye datos sobre uso de los inhaladores, no sobre la eficacia de los fármacos.

2.1.1.5 Uso de broncodilatadores de acción mantenida según fenotipo

Los estudios incluidos en esta revisión no incorporan análisis de eficacia según los fenotipos considerados en esta guía. Uno de los estudios en el que se compara el riesgo de exacerbaciones en pacientes tratados con tiotropio o salmeterol incluye únicamente pacientes que han presentado al menos una exacerbación tratada con glucocorticoides sistémicos o antibióticos, o ha requerido hospitalización¹³. Aunque en la definición de fenotipo agudizador no coincide exactamente con este criterio de inclusión, es razonable pensar que una considerable proporción de los pacientes incluidos pudieran ser clasificados dentro de este fenotipo.

Por otro lado, todos los estudios excluyen a pacientes asmáticos, uno de los criterios mayores para el diagnóstico del fenotipo mixto, con lo cual, algunos pacientes con este fenotipo no estarían contemplados en los estudios.

Resumen de la evidencia

Calidad global de la evidencia moderada	El efecto broncodilatador del tiotropio es algo superior al del formoterol/salmeterol, aunque clínicamente las diferencias resulten poco relevantes ¹² .
	El tiotropio, en los pacientes que han presentado al menos una exacerbación que ha requerido hospitalización y/o tratamiento con glucocorticoides sistémicos y/o antibióticos durante el año anterior, reduce de manera significativa el riesgo de ingresos hospitalarios relacionados con la EPOC, exacerbaciones que requieran tratamiento con glucocorticoides sistémicos y/o antibióticos e incrementa el tiempo que transcurre hasta la primera exacerbación, en comparación con salmeterol ^{12,13} .
	La disnea, el estado de salud general y el uso de medicación de rescate son similares entre los pacientes tratados con tiotropio y salmeterol ^{14,15} .
	El riesgo de presentar sequedad de boca es mayor en los tratamientos con tiotropio que con salmeterol ¹² .
Calidad global de la evidencia baja	La probabilidad de abandonar el tratamiento a causa de los efectos adversos es mayor en los pacientes tratados con salmeterol en comparación con aquellos tratados con tiotropio ^{13,14} .
	El efecto broncodilatador del indacaterol parece superior al de otros betaadrenérgicos de acción prolongada ¹⁶⁻²⁰ .
	No hay suficientes pruebas científicas para determinar la superioridad del indacaterol frente a otros betaadrenérgicos de larga duración con respecto a la mejoría de la disnea, calidad de vida y reducción del uso de medicación de rescate ¹⁶⁻²⁰ .

Calidad global de la evidencia muy baja	La eficacia broncodilatadora del indacaterol es al menos igual a la del tiotropio ²¹⁻²³ .
	Indacaterol puede mejorar las puntuaciones obtenidas mediante el TDI en comparación con tiotropio e incrementa la probabilidad de obtener una mejoría clínica significativa referente a la disnea, si bien no hay suficiente evidencia como para confirmar estos resultados ^{22,23} .
	El riesgo de presentar al menos una exacerbación es similar con indacaterol y tiotropio ^{22,23} .
	El indacaterol podría mejorar el estado general de salud de los pacientes con EPOC, medido mediante la escala SGRQ, en mayor medida que el tiotropio, incrementando la probabilidad de obtener una mejoría clínica significativa, aunque la evidencia es escasa ^{22,23} .
	Los tratamientos con indacaterol reducen la necesidad de usar medicación de rescate en mayor medida que el tratamiento con tiotropio; no obstante, las diferencias solo alcanzan la significación estadística con indacaterol 300 µg ^{22,23} .
	La incidencia de efectos adversos entre los tratamientos con indacaterol y tiotropio son similares ²¹⁻²³ .

Recomendaciones

Buena práctica clínica	En pacientes con EPOC estable que precisen un broncodilatador de acción mantenida en monoterapia se indica basar la elección final del broncodilatador en criterios como las preferencias de los pacientes individuales, la respuesta individual al fármaco y/o aspectos económicos.
Débil	En pacientes con EPOC estable y que hayan presentado al menos una exacerbación previa que ha requerido hospitalización y/o tratamiento con glucocorticoides sistémicos y/o antibióticos durante el año anterior y que precisen un broncodilatador de acción mantenida en monoterapia, se indica el uso de tiotropio frente a salmeterol.
Recomendación para la investigación	Se recomienda realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados para evaluar la eficacia y seguridad del indacaterol frente al tiotropio en pacientes con EPOC estable que requieren broncodilatadores de acción mantenida en monoterapia, dado que la evidencia identificada es insuficiente para recomendar uno frente a otro.

2.1.2. Tratamiento combinado (LABA/CI) frente a doble tratamiento broncodilatador (LAMA + LABA)

Las guías actuales acerca del tratamiento de la EPOC recomiendan la prescripción de combinaciones de tratamientos inhalados cuando la monoterapia broncodilatadora es insuficiente para controlar los síntomas de la enfermedad. Las posibles combinaciones de tratamientos incluyen el tratamiento combinado, lo que implica la combinación de broncodilatadores de larga duración junto con corticoides inhalados (LAMA/CI o LABA/CI) o el doble tratamiento broncodilatador, es decir, combinación de dos tipos de broncodilatadores de acción prolongada (LAMA/LABA). La mayor parte de las guías se centran en la recomendación de la combinación de broncodilatadores betaadrenérgicos de larga duración y corticoides inhalados; sin embargo, en ellas no se hace una comparación directa de esta intervención frente a la combinación de LAMA y corticoides inhalados o frente al doble tratamiento broncodilatador (LAMA/LABA)⁷⁻⁹.

2.1.2.1. Tratamiento combinado frente a doble tratamiento broncodilatador

Hemos identificado un único ECA en el que se compara la administración de dos broncodilatadores de acción prolongada frente a la administración de un broncodilatador betaadrenérgico de acción prolongada junto con corticoides inhalados. En este ECA, 605 pacientes diagnosticados de EPOC moderada/grave fueron aleatorizados a recibir una combinación de dos broncodilatadores (tiotropio y formote-

rol) o bien una combinación de broncodilatador más corticoides (salmeterol/fluticasona) durante 6 semanas³³.

Broncodilatación	
Los resultados de las espirometrías al final del tratamiento muestran un FEV ₁ medido varias veces durante 12 h generalmente superior en el grupo que recibió tiotropio más formoterol. La diferencia media del AUC del FEV ₁ durante 12 h fue de 78 ml (IC del 95%, 34-122 ml) y del pico del FEV ₁ fue de 103 ml (IC del 95%, 55-150 ml) a favor en ambos casos del doble tratamiento broncodilatador ³³ .	CALIDAD BAJA
Uso de medicación de rescate	
El uso de medicación de rescate fue similar en ambos grupos ³³ .	CALIDAD BAJA
Eventos adversos	
La aparición de eventos adversos fue similar en ambos grupos. Un 28,5% de los que recibieron doble tratamiento broncodilatador y un 27,8% de los que recibieron tratamiento combinado sufrieron al menos un efecto adverso. Seis pacientes de cada grupo presentó un efecto adverso grave y un paciente de cada uno de los grupos falleció ³³ .	CALIDAD BAJA

Este estudio presenta limitaciones importantes. En primer lugar, la duración del estudio es insuficiente para valorar tanto la eficacia como la seguridad de cada uno de las dos combinaciones de tratamiento. Por otro lado, en este estudio se incluyen pacientes con EPOC moderada, con la cual la muestra puede no ser representativa de la población a la que se aplicarían los tratamientos valorados. Los criterios de selección del estudio contemplan la inclusión de los pacientes con FEV₁ tras broncodilatación < 8 0% del predicho, FEV₁/CVF < 70% en la primera visita y FEV₁ predosis ≤ 65% del predicho en la segunda visita. Por último, la falta de resultados clínicos y el informe solamente de resultados de espirometrías impiden valorar de forma adecuada, basándose en este estudio, cual de las dos opciones es más adecuada para los pacientes con EPOC no controlados mediante monoterapia.

Exacerbaciones	
Posteriormente a este estudio se publican dos metanálisis ^{34,35} que comparan, entre otras cosas, mediante una técnica conocida como "network metanálisis", la eficacia del tratamiento combinado frente al doble tratamiento broncodilatador a la hora de reducir la frecuencia de exacerbaciones en los pacientes con EPOC. En el primero de ellos se ofrecen múltiples comparaciones de posibles tratamientos en pacientes con EPOC, incluida la comparación de LABA + CI frente a LAMA + LABA ³⁵ . El segundo de los metanálisis, aunque destinado a evaluar la eficacia del roflumilast, también contempla la comparación de LABA + CI frente a LAMA + LABA ³⁴ . La técnica de "network metanálisis" pretende determinar la eficacia de un fármaco frente a otro aunque no existan estudios que establezcan comparaciones directas entre los dos fármacos en cuestión ³⁶ .	CALIDAD BAJA
En el "network metanálisis" de Mills 2011, basado en comparaciones indirectas, no se demuestran diferencias significativas entre LABA + CI y LAMA + LABA en cuanto a la frecuencia de exacerbaciones anuales cuando se administran a pacientes con EPOC moderada, grave o muy grave: RR de LABA + CI frente a LAMA + LABA = 0,88; IC del 95%, 0,61-1,24 ³⁵ .	
En la misma línea, el "network metanálisis" de Riemsma 2011, basándose de nuevo en comparaciones indirectas, tampoco encuentra diferencias significativas entre ambas intervenciones, en cuanto a la frecuencia de exacerbaciones anuales, en los pacientes con EPOC y FEV ₁ posbroncodilatación ≤ 65% del normal: razón de tasas de LAMA + LABA frente a LABA + CI = 1,22; intervalo de credibilidad (ICr) del 95%, 0,92-1,58 ³⁴ .	

2.1.2.2. Evaluaciones económicas

No hemos identificado evaluaciones económicas en las que se compare el coste/efectividad de las intervenciones estudiadas, el tratamiento combinado frente al doble tratamiento broncodilatador. En

el estudio de Riemsma se presenta un análisis coste-efectividad enfocado en roflumilast. En este estudio, tanto la combinación LABA + CI como LAMA + LABA se incluyen como alternativas en el tratamiento de los pacientes con EPOC grave que toleran los corticoides. Aunque dichas intervenciones no se comparan entre sí, los datos brutos señalan que ambas intervenciones son similares en términos de coste-efectividad³⁴.

2.1.2.3 Valores y preferencias de los pacientes

No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes.

2.1.2.4. Uso LABA/CI o LAMA/CI frente a LAMA + LABA según fenotipo

No se identificó ningún estudio que evalúe los efectos de la administración de la terapia combinada frente a doble terapia broncodilatadora en los pacientes con EPOC según los fenotipos considerados en esta guía.

Resumen de la evidencia

Calidad global de la evidencia baja	Según los resultados de un ECA, las espirometrías al final del tratamiento muestran un FEV ₁ medido varias veces durante 12 h generalmente superior en el grupo que recibió tiotropio más formoterol frente a salmeterol/fluticasona, con una diferencia media del AUC del FEV ₁ durante 12 h de 78 ml (IC del 95%, 34-122 ml) y del pico del FEV ₁ de 103 ml (IC del 95%, 55-150 ml) a las 6 semanas de tratamiento. Este estudio presenta limitaciones importantes (duración insuficiente, muestra quizá no representativa de la población diana de cada uno de los tratamientos) para valorar tanto la eficacia como la seguridad de las intervenciones ³³ .
	Basándose en comparaciones indirectas, dos "network metaanálisis" no detectaron diferencias en cuanto a la frecuencia de exacerbaciones anuales entre los pacientes tratados con LAMA + LABA y los que recibieron LABA + CI ^{34,35} .

Recomendaciones

Recomendación para la investigación	Se recomienda realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia combinada (LAMA/CI o LABA/CI) frente a la doble terapia broncodilatadora (LAMA + LABA) en pacientes con EPOC en fase estable, dado que la evidencia identificada es insuficiente para recomendar una de estas opciones frente a la otra.
--	---

2.1.3. Utilización del roflumilast en lugar de los corticoides inhalados como terapia adicional al tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores en pacientes con EPOC

Los corticoides inhalados (CI) se utilizan en pacientes con EPOC en fase estable grave o muy grave (FEV₁ posbroncodilatador < 50% del normal) que presentan frecuentes exacerbaciones, en combinación con fármacos beta-2 agonistas de acción larga o en combinación con anticolinérgicos de acción larga y beta-2 agonistas de acción larga³. No obstante, el tratamiento a largo plazo con CI podría asociarse a un mayor riesgo de eventos adversos, como la neumonía, cataratas o glaucoma de ángulo abierto^{37,38}.

El roflumilast (RF) es un nuevo fármaco antiinflamatorio de administración oral cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa 4 (FDE4), isoenzima implicada en los procesos inflamatorios de la EPOC. La Agencia Europea de Medicamentos autorizó el RF para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave o muy grave (FEV₁ posbroncodilatador < 50% del normal) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes, no como tratamiento único, sino empleado como tratamiento adicional al uso de broncodilatadores¹¹. No está indicado

en el resto de pacientes con EPOC ni en pacientes con asma o con déficit de alfa-1 antitripsina. Tampoco está indicado como medicación de rescate para aliviar el broncoespasmo agudo. En consecuencia, el RF también está autorizado en España bajo estas indicaciones. Sin embargo, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de Reino Unido publicó en enero de 2012 un informe de evaluación de tecnologías sanitarias en el que recomienda utilizar el RF en la misma indicación que la citada por la Agencia Europea, pero sólo en un contexto de investigación. De hecho, el informe concluye que se necesita generar evidencia de alta calidad sobre los efectos de añadir RF al tratamiento LAMA + LABA/CI (o al tratamiento LAMA + LABA en los pacientes que no toleren los CI). El informe también indica que se investiguen los efectos del RF frente a la teofilina en los pacientes en los que la teofilina esté indicada³⁹.

a) Calidad de la evidencia

<p>No se ha identificado ningún estudio que evalúe de forma directa la eficacia o seguridad del RF frente a los CI en los pacientes con EPOC, lo cual no tiene por qué implicar la evidencia de ausencia de efecto. Tampoco se han identificado estudios en curso que traten de responder a esta pregunta.</p> <p>Se han identificado dos metaanálisis^{34,35} que evalúan mediante una técnica conocida como "network metaanálisis" la eficacia relativa del RF frente a CI para reducir la frecuencia de exacerbaciones en los pacientes con EPOC. El "network metaanálisis" pretende determinar la eficacia de un fármaco frente a otro aunque no haya estudios que establezcan comparaciones directas entre los dos fármacos en cuestión³⁶.</p> <p>El "network metaanálisis" de Riemsma forma parte del informe sobre el RF publicado por el NICE³⁹. Basándose en comparaciones indirectas, el estudio de Riemsma indican que la administración de RF en pacientes con EPOC grave o muy grave (FEV₁ posbroncodilatador \leq 50% del normal) no demostró diferencias con los CI en cuanto a la frecuencia de exacerbaciones anuales: razón de tasas de CI frente a RF = 0,98; intervalo de credibilidad (ICr) del 95%, 0,85-1,13; y razón de tasas de LABA + RF frente a LABA + CI = 1,11; ICr del 95%, 0,95-1,28.</p> <p>El "network metaanálisis" de Mills, basado también en comparaciones indirectas y publicado previamente al anterior, tampoco demostró diferencias entre el RF y los CI en cuanto a la frecuencia de exacerbaciones anuales en pacientes con EPOC moderada, grave o muy grave (incluyó a pacientes con FEV₁ posbroncodilatador < 90% del normal): razón de tasas de CI frente a RF = 0,94; ICr del 95%, 0,76-1,15; y razón de tasas de CI + LABA frente a RF + LABA = 1,05; ICr del 95%, 0,75-1,43.</p>	<p>CALIDAD BAJA</p>
--	----------------------------

b) Evaluaciones económicas

Se identificaron dos análisis de coste-efectividad del RF^{33,40}. Riemsma 2011 presenta un análisis de coste-efectividad del RF basado en comparaciones indirectas (partiendo de un análisis crítico del estudio de coste-efectividad realizado por Merck 2011). En términos generales, con respecto a la comparación RF frente a CI, los estudios de Riemsma 2011 y Merck 2011 indican que las opciones de tratamiento del EPOC más eficientes incluirían el empleo de CI y no contemplan el empleo del RF sin incluir la administración de CI.

c) Valores y preferencias de los pacientes

No se identificaron estudios que consideren los valores y las preferencias de los pacientes.

d) Balance entre beneficios, riesgos e inconvenientes asociados a la intervención

La consideración de la evidencia disponible es insuficiente para concluir que existe un beneficio neto asociado al empleo de RF como alternativa a los CI.

e) Uso del RF frente a CI según fenotipo

No se identificó ningún estudio que evalúe los efectos del RF frente a los CI en los pacientes con EPOC según los fenotipos considerados en esta guía.

Resumen de la evidencia

<p>Calidad global de la evidencia baja</p>	<p>No se ha identificado ningún estudio que evalúe de forma directa la eficacia o seguridad del RF frente a los CI en los pacientes con EPOC, lo cual no tiene por qué implicar la evidencia de la ausencia de efecto. Por ello, no se ha podido determinar si la sustitución de los CI por RF como terapia adicional al tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores es una opción de tratamiento eficaz y segura en los pacientes con EPOC. Basándose en comparaciones indirectas, dos "network metaanálisis"^{34,35} no detectaron diferencias en cuanto a la frecuencia de exacerbaciones anuales entre los pacientes tratados con RF y los que recibieron CI. Por otra parte, el coste-efectividad del RF frente a CI tampoco se ha podido demostrar; dos trabajos sugieren que las opciones de tratamiento del EPOC más eficientes no contemplan el empleo del RF sin incluir la administración de CI^{34,40}.</p>
---	--

Recomendaciones

<p>Recomendación para la investigación</p>	<p>En pacientes con EPOC en tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores, la terapia adicional con roflumilast, como alternativa al tratamiento adicional con corticoides inhalados, sólo debe utilizarse en un contexto de investigación.</p>
---	--

2.1.4. Mucolíticos en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC

La EPOC puede cursar con hipersecreción mucosa excesiva o espesa. Los mucolíticos son fármacos que reducen la viscosidad del esputo, por lo que pueden facilitar su expectoración. Algunos mucolíticos, como la N-acetilcisteína (NAC) presentan, además, un efecto antioxidante que podría ser útil en los pacientes con EPOC⁷. Debido a estas propiedades, el tratamiento de mantenimiento con NAC o carbocisteína podría ser beneficioso en la fase estable de los pacientes con EPOC, principalmente debido a su potencial capacidad para disminuir la sintomatología asociada y prevenir las exacerbaciones.

En la actualidad hay grandes diferencias entre países en cuanto a la prescripción de mucolíticos para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. Así, por ejemplo, en países como el Reino Unido, los mucolíticos se usan con poca frecuencia porque se cree que no son efectivos⁷.

2.1.4.1. N-acetilcisteína

a) Calidad de la evidencia

Se identificaron 5 revisiones sistemáticas sobre los efectos de los mucolíticos en pacientes con EPOC⁴¹⁻⁴⁵. Tras la evaluación de su calidad, decidimos actualizar la revisión sistemática Cochrane⁴², que evaluaba los efectos de los mucolíticos orales en adultos con EPOC en fase estable o bronquitis crónica (excluyó los estudios con pacientes asmáticos, con fibrosis quística o con menos de 2 meses de seguimiento). Dicha revisión identificó un total de 28 ECA, de los cuales 14 evaluaban los efectos de la NAC. Actualizamos la búsqueda de dicha revisión hasta enero de 2012, lo que permitió identificar dos ECA adicionales sobre la eficacia de la NAC en pacientes con EPOC^{47,48,a}. Finalmente, combinamos los resultados de los ECA mediante un metaanálisis cuando lo consideramos adecuado y posible.

^aAdemás, la actualización de la revisión Cochrane permitió identificar otro ECA⁴⁶, presentado en forma de póster en un congreso, que evaluaba los efectos de la NAC frente a placebo en 42 pacientes con EPOC en estadio GOLD 3 o 4 con hipersecreción bronquial y hospitalizados por exacerbación del EPOC. Se decidió no considerar este estudio dado que no permitía evaluar los efectos de la NAC como tratamiento de mantenimiento en la fase estable de de la EPOC.

Se identificó un total de 16 ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA)⁴⁷⁻⁶⁷ que evalúan los efectos de la NAC frente a placebo en pacientes con EPOC o bronquitis crónica. Todos los ECA son diseños paralelos excepto uno⁴⁸, que presenta un diseño cruzado. Todos los ECA identificados incluyeron pacientes no hospitalizados diagnosticados de bronquitis crónica (10 ECA) o EPOC en fase estable (6 ECA) en tratamiento de mantenimiento con NAC oral (400-1.200 mg diarios). La duración del tratamiento y el seguimiento de los pacientes fue, en general, corta y abarcó desde las 3 semanas hasta los 3 años (mediana de 6 meses). Sólo en dos estudios^{47,54} la duración del tratamiento y del seguimiento fueron superiores a un año (concretamente, 3 años).

A continuación se resume la calidad de la evidencia del tratamiento de mantenimiento con NAC comparada con placebo en pacientes con EPOC en fase estable, en función de las variables críticas o importantes seleccionadas.

Según nuestro metanálisis (13 ECA ^b , 2.796 participantes en total, mediana de seguimiento de 6 meses), los pacientes tratados con NAC presentaron por término medio 0,05 exacerbaciones menos por paciente y mes, siendo las diferencias estadísticamente significativas (diferencia de medias = -0,05; IC del 95% -0,06 a -0,04) y su magnitud, clínicamente relevante. Sin embargo, los estudios presentaron un alto riesgo de sesgo y se detectó una alta heterogeneidad estadística en los resultados, lo cual disminuye la confianza en ellos.	CALIDAD MUY BAJA
El estudio BRONCHUS ⁵⁴ , de gran tamaño (523 pacientes aleatorizados), e incluido en nuestro metaanálisis, no detectó diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos tratados con NAC y los que recibieron placebo en cuanto a la tasa de exacerbaciones anuales. No obstante, según un análisis de subgrupos con los 155 pacientes que no estaban siendo tratados con corticoides inhalados (CI), la tasa de exacerbaciones fue menor en los tratados con NAC (0,96 exacerbaciones/paciente-año; desviación típica (DT) = 1,36) que en los que recibieron placebo (1,29 exacerbaciones/paciente-año; DT = 1,46), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (cociente de riesgo 0,79; IC del 95%, 0,631-0,989; p = 0,040). Por tanto, este análisis de subgrupos sugiere que la NAC podría reducir el riesgo de exacerbaciones en pacientes que no están recibiendo CI.	
No obstante, los resultados de un reciente ensayo clínico ⁴⁷ , identificado en la actualización de la revisión Cochrane y no incluido en nuestro metaanálisis (debido a la falta de información esencial para metaanalizar los datos), no permiten confirmar este hecho. Dicho estudio presentó tres ramas (NAC sin CI; fluticasona y placebo), y consideró 192 participantes en la comparación NAC frente a placebo (el 46% de ellos presentaban EPOC con obstrucción moderada y el 18% EPOC con obstrucción grave, según la clasificación GOLD). El ensayo clínico, de 3 años de seguimiento y un alto riesgo de sesgo debido a una alta magnitud de las pérdidas, no detectó diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de exacerbaciones/paciente-año entre los pacientes tratados con NAC sin CI y los que recibieron placebo (razón de tasas (RT) NAC frente a placebo = 1,35; IC del 95% no descrito; p = 0,054).	
Exacerbaciones: proporción de pacientes sin ninguna exacerbación durante el estudio	
Según nuestro metanálisis (13 ECA ^c , 2.206 participantes en total, con una mediana de seguimiento de 6 meses), en los pacientes tratados con NAC se observó un incremento del 42% en la proporción de pacientes sin ninguna exacerbación durante el estudio. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas y clínicamente relevantes (RR = 1,42; IC del 95%, 1,29-1,56), ya que, suponiendo que el 36% de los pacientes sin mucolítico no presente ninguna exacerbación durante el período del estudio, un RR de 1,42 implicaría que se requeriría administrar NAC a 7 pacientes para conseguir que uno esté libre de exacerbaciones durante una mediana de 6 meses (IC del 95% del NNT: 6 a 10 pacientes).	CALIDAD MUY BAJA
Frecuencia de hospitalizaciones	
Según un ECA ⁴⁴ (523 participantes, 3 años de seguimiento), no se detectaron diferencias estadísticamente significativas (valor p no descrito) en cuanto a la frecuencia de hospitalizaciones (OR = 0,79; IC del 95%, 0,52-1,18). Dicho ECA presentó un alto riesgo de sesgo debido a una alta magnitud de las pérdidas. Además, no está claro si se realizó un encubrimiento adecuado de la secuencia de asignación.	CALIDAD MUY BAJA

Otro ECA ⁵⁰ también evaluó los efectos de la NAC frente a placebo sobre la frecuencia de hospitalizaciones. Sin embargo, sus resultados no han sido considerados, ya que los datos presentaban errores.		
Calidad de vida		
Dos ECA ^{47,54} (715 participantes en total; 3 años de seguimiento) evaluaron los efectos de la NAC frente a placebo sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). La CVRS se midió con tres cuestionarios: a) Cuestionario respiratorio St. George (CRSG), diseñado para cuantificar el impacto de la enfermedad de las vías aéreas respiratorias en el estado de salud y el bienestar percibido por los pacientes respiratorios (escala de 1 a 100, a menor puntuación mayor calidad de vida); b) Euroqol-5D (EQ-5D): instrumento genérico de medición de la CVRS (escala de 0 a 1, a mayor puntuación mejor calidad de vida, y c) Cuestionario de la Enfermedad Respiratoria Crónica (CRQ): CVRS del paciente con EPOC (escala modificada de Likert, valores de 1 a 7, a mayor puntuación mejor CVRS). No obstante, ninguno de los ECAs detectó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a cambios en la CVRS.	CALIDAD BAJA	
Síntomas respiratorios		
Según un ECA ⁴⁷ (192 participantes, 3 años de seguimiento), no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con NAC y los que recibieron placebo en cuanto a la intensidad de los síntomas respiratorios (tos y producción de flemas) medidos con el cuestionario "Quality of life for respiratory illness" (QoLRIQ). Dicho estudio presentó un alto riesgo de sesgo debido a una alta magnitud de las pérdidas. Los investigadores del estudio mencionaron que las diferencias en la puntuación de los síntomas no fueron estadísticamente significativas, si bien dichas diferencias no aparecen cuantificadas.	CALIDAD MUY BAJA	
Tolerancia al ejercicio		
Según un ECA ⁴⁸ (24 participantes, 3 meses de seguimiento), la duración media del ejercicio fue 22 segundos mayor en los pacientes tratados con NAC que en los que recibieron placebo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p < 0,001), aunque clínicamente no relevantes. Se consideró que dicho estudio tiene un alto riesgo de sesgo debido a que no presenta información para poder valorar ninguno de los dominios (excepto uno) propuestos por la herramienta de la Colaboración Cochrane.	CALIDAD MUY BAJA	
Mortalidad por cualquier causa		
Nuestro metanálisis (4 ECA, 1.005 participantes en total; intervalo de seguimiento de 3 semanas a 3 años; mediana de 6 meses) ^{47,54,57,61} evaluó los efectos de la NAC frente a placebo sobre la mortalidad por cualquier causa, pero no detectó diferencias estadísticamente significativas (OR = 0,75; IC del 95%, 0,34-1,65).	CALIDAD MUY BAJA	
Eventos adversos		
Nuestro metaanálisis (8 ECA, 2.068 participantes en total, rango de seguimiento de 3 semanas a un año, mediana de 6 meses) no detectó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de pacientes con al menos un evento adverso (OR = 0,80; IC del 95%, 0,63-1,02). Además, hubo una alta heterogeneidad estadística en dichos resultados, lo cual disminuye la confianza en ellos.	CALIDAD MUY BAJA	
A partir de la actualización de la revisión Cochrane se identificaron otros dos ECA que valoraban los efectos adversos asociados a la NAC pero sus resultados no se incluyeron en el metaanálisis ^{47,48} . Schermer 2009 sólo presentó información sobre las retiradas de pacientes asociadas a eventos adversos (4 pacientes en el grupo NAC y otros 4 en el grupo control), sin especificar su naturaleza. En Stav 2009 no se cuantificó la presencia de efectos adversos, sólo se mencionó que existieron molestias epigástricas leves referidas por un reducido número de pacientes en el grupo NAC.		

b) Evaluación económica

El estudio de Grandjean⁴¹ basó su análisis en los costes directos del tratamiento con la NAC y el tratamiento de una exacerbación aguda y los costes indirectos de las bajas por enfermedad. Dicho estudio concluye que el tratamiento de mantenimiento con NAC oral durante el período otoñal e invernal es coste-efectivo frente a placebo, ya que reduce la frecuencia de exacerbaciones (lo que conlleva

^bEnsayos clínicos que evalúan los efectos de la NAC identificados por la revisión Cochrane⁴².

^c12 de los ECA proceden de la RS Cochrane⁴² y uno de la actualización⁴⁷.

una reducción de las hospitalizaciones y del consumo de recursos) y las bajas laborales, lo que implica un descenso de los costes indirectos. No obstante, conviene recalcar que este estudio consideró pacientes con bronquitis crónica (tos y producción de esputo regular), población que no reflejaría de forma representativa al conjunto de los pacientes con EPOC. Además, el estudio de Grandjean sugirió que una reducción de 0,6 exacerbaciones por paciente por un período de 6 meses representaría el punto de corte para considerar el tratamiento como coste-efectivo. Según nuestro metanálisis, hubo una reducción de 0,05 exacerbaciones por paciente y mes asociada al empleo de NAC, lo que equivaldría, asumiendo una frecuencia de exacerbaciones por paciente y mes constante, una reducción de 0,3 exacerbaciones por paciente a lo largo de seis meses, lo que indicaría que el tratamiento de mantenimiento con NAC de los enfermos con bronquitis crónica no alcanza el punto de corte señalado por Grandjean. Por todos estos motivos, los resultados de este estudio no demuestran de manera clara que el tratamiento de mantenimiento con NAC sea coste-efectivo en el conjunto de los pacientes con EPOC en fase estable.

El estudio BRONCUS⁵⁴ planteó como objetivo secundario determinar el coste-utilidad de la NAC frente a placebo. En el artículo en el que se publican los resultados referentes a los objetivos principales del estudio y a otro de los objetivos secundarios, la calidad de vida, se menciona que el estudio coste-utilidad se publicaría en otro artículo. Sin embargo, a fecha de enero de 2012 no tenemos constancia de que dicho artículo se haya publicado.

c) Valores y preferencias de los pacientes y profesionales

No se ha identificado ningún estudio que considere los valores y preferencias de los pacientes y profesionales sobre el tratamiento de mantenimiento con NAC frente a placebo. No obstante, el hecho de que en los estudios identificados no se haya detectado diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las variables críticas para el paciente, como la calidad de vida o la frecuencia de hospitalizaciones, indica que no se puede confiar en que las preferencias de los pacientes apoyen este tratamiento. Por otra parte, se debería tener en cuenta que el tratamiento de mantenimiento con NAC suele requerir, al menos, una toma diaria, hecho que podría ir en contra de las preferencias de los pacientes.

d) Balance entre beneficios, riesgos e inconvenientes asociados a la intervención

Basándonos en todos estos factores, es posible concluir que la evidencia disponible (de calidad global muy baja y en su mayor parte referida al fenotipo agudizador con bronquitis crónica) apunta a que el tratamiento de mantenimiento con NAC podría prevenir las exacerbaciones en pacientes con EPOC en fase estable y que no presenta riesgos relevantes asociados. No obstante, no se puede afirmar que exista un claro beneficio neto asociado a este tratamiento, dado que no se ha demostrado que la NAC influya en otras variables críticas o relevantes (frecuencia de hospitalizaciones, la calidad de vida, los síntomas respiratorios, la tolerancia al ejercicio o la mortalidad) o que sea coste-efectiva en el conjunto de los pacientes con EPOC. Por tanto, no se puede afirmar que exista un claro beneficio terapéutico neto asociado a la NAC como tratamiento de mantenimiento en la fase estable de los pacientes con EPOC.

e) Uso de la N-acetilcisteína según fenotipo

No se ha identificado ningún estudio que evalúe explícitamente los efectos de la NAC frente a placebo en los pacientes con EPOC según los fenotipos considerados en esta guía. No obstante, la mayoría de los pacientes considerados presentaban bronquitis crónica y más de una exacerbación cada año, lo cual sugiere que los resultados podrían ser extrapolables al fenotipo agudizador con bronquitis crónica.

Resumen de la evidencia

Calidad global de la evidencia muy baja	La evidencia identificada, de calidad global muy baja y en su mayor parte referida a pacientes con fenotipo agudizador con bronquitis crónica, indica que, en comparación con placebo, los pacientes tratados con NAC presentan menos exacerbaciones, si bien no se ha podido demostrar que la NAC influya sobre el resto de variables de resultado críticas o importantes (frecuencia de hospitalizaciones, calidad de vida, síntomas respiratorios, tolerancia al ejercicio o mortalidad). No se detectaron riesgos relevantes asociados al tratamiento con NAC. La evidencia disponible no demuestra de manera clara que el tratamiento de mantenimiento con NAC sea coste-efectivo en el conjunto de los pacientes con EPOC en fase estable y no ha tenido en cuenta los valores y preferencias de los pacientes y profesionales.
--	--

Recomendación

Débil	En los pacientes con EPOC en fase estable se indica no utilizar de manera generalizada la N-Acetilcisteína como tratamiento de mantenimiento*.
*Según el análisis de subgrupos de uno de los ECA identificados (calidad de la evidencia muy baja), la NAC podría reducir el riesgo de exacerbaciones en pacientes que no están recibiendo CI. No obstante, los resultados de otro ensayo clínico reciente no han permitido confirmar este hecho. Por tanto, actualmente, la evidencia es insuficiente para poder generar una recomendación sobre los efectos de la NAC en los pacientes con EPOC que no están siendo tratados con CI.	

2.1.4.2. Carbocisteína

a) Calidad de la evidencia

Se identificó una revisión sistemática⁴² sobre los efectos de los mucolíticos orales en adultos con EPOC en fase estable o bronquitis crónica (excluyó los estudios con pacientes asmáticos o con fibrosis quística y los que tenían un seguimiento menor de dos meses). La revisión identificó un total de 28 ECA, de los cuales tres evaluaban los efectos de la carbocisteína. Otro ensayo clínico identificado por dicha revisión⁶³ evaluaba los efectos de carbocisteína en combinación con sobrerol⁴. Actualizamos la búsqueda de la revisión hasta enero de 2012, pero no encontramos ningún ECA ni revisión sistemática adicional. Finalmente, combinamos los resultados de los ECA identificados mediante el correspondiente metanálisis cuando lo consideramos adecuado y posible.

Se identificaron tres ECA paralelos sobre los efectos de la carbocisteína oral frente a placebo en pacientes con EPOC^{64,65} o bronquitis crónica⁶⁶. Todos los ECA incluyeron a pacientes en tratamiento de mantenimiento con carbocisteína oral (1.500 a 2.700 mg diarios). La duración del tratamiento y el seguimiento de los estudios fueron de 6 meses^{64,65} o un año⁶⁵. Los estudios se realizaron en China (708 pacientes)⁵⁴ Italia (441 pacientes)⁶⁴ y en Reino Unido (109 pacientes)⁶⁶.

A continuación se resume la calidad de la evidencia del tratamiento de mantenimiento con carbocisteína comparada con placebo en pacientes con EPOC en fase estable, en función de las variables críticas o importantes seleccionadas.

Exacerbaciones: número de exacerbaciones por paciente y mes	
Según nuestro metanálisis (2 ECA ⁶ , 1.148 participantes en total, media de seguimiento de 8 meses), los pacientes tratados con carbocisteína presentaron por término medio 0,03 exacerbaciones menos por paciente y mes, siendo las diferencias estadísticamente significativas (diferencia de medias = -0,03; IC del 95% -0,02 a -0,04) y su magnitud clínicamente relevante.	CALIDAD ALTA

⁴No se consideró dicho estudio porque no permite determinar los efectos de la carbocisteína.

⁶Allegra 1996 y Zheng 2008: ensayos clínicos que evalúan los efectos de la carbocisteína identificados por la revisión Cochrane⁴².

El estudio de Zheng no detectó que la presencia de tratamiento concomitante con CI modificara el efecto de la carbocisteína, lo cual podría deberse a que las dosis de CI utilizadas fueron muy bajas.	
Exacerbaciones: proporción de pacientes sin ninguna exacerbación durante el estudio	
Según nuestro metanálisis (3 ECA, 1.168 participantes en total, media de seguimiento de 8 meses), en los pacientes tratados con carbocisteína se observó un incremento del 16% en la proporción de pacientes sin ninguna exacerbación durante el estudio. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (RR = 1,16; IC del 95%, 1,03 a 1,30). Suponiendo que el 45% de los pacientes que recibían placebo no presente ninguna exacerbación durante el estudio, un RR de 1,16 implicaría que se requeriría administrar carbocisteína a 14 pacientes durante una media de 8 meses para conseguir que un paciente adicional esté libre de exacerbaciones durante dicho período (IC del 95% del número de pacientes que es necesario tratar (NNT): 8 a 69 pacientes).	CALIDAD BAJA
Frecuencia de hospitalizaciones	
Ninguno de los estudios identificados consideró esta variable.	-
Calidad de vida	
En el ECA realizado en China ⁶⁵ (707 participantes; un año de seguimiento) se evalúan los efectos de la carbocisteína frente a placebo sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), medida con el CRSG. Este cuestionario está diseñado para cuantificar el impacto de la enfermedad de las vías aéreas respiratorias en el estado de salud y el bienestar percibido por los pacientes (escala de 1 a 100, a menor puntuación mayor calidad de vida). Según este ECA, la puntuación del CRSG en los pacientes tratados con carbocisteína fue, por término medio, 5,27 unidades inferior (IC del 95%, -8,54 a -2,00) a la puntuación media presentada por los pacientes que recibieron placebo, lo cual se considera clínicamente relevante.	CALIDAD ALTA
Síntomas respiratorios	
Según el estudio de Zheng (707 participantes; un año de seguimiento), la puntuación del CRSG referente a la dimensión sobre los síntomas respiratorios en los pacientes tratados con carbocisteína fue, por término medio, 6,69 unidades inferior (IC del 95%: -10,17 a -3,21) a la puntuación media de los pacientes que recibieron placebo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes.	CALIDAD ALTA
Tolerancia al ejercicio	
Según el estudio de Zheng (707 participantes; un año de seguimiento), no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la puntuación del CRSG referente a la dimensión sobre la actividad física entre los pacientes tratados con carbocisteína y los que recibieron placebo (diferencia de medias= -2,10; IC del 95%, -5,60 a 1,40).	CALIDAD MODERADA
Mortalidad por cualquier causa	
Nuestro metanálisis (2 ECAs, 816 participantes; seguimiento de 6 y 12 meses) ^{65,66} evaluó los efectos de la carbocisteína frente a placebo sobre la mortalidad por cualquier causa, pero no detectó diferencias estadísticamente significativas OR = 1,02 (IC del 95%, 0,06-16,71).	CALIDAD MUY BAJA
Eventos adversos	
Nuestro metanálisis (3 ECA, 1257 participantes, intervalo de seguimiento de 6 a 12 meses) no detectó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de pacientes con al menos un evento adverso (OR = 0,87; IC del 95%, 0,64-1,19). Hubo una heterogeneidad estadística en dichos resultados, lo cual disminuye la confianza en ellos.	CALIDAD MUY BAJA

b) Evaluación económica

No se identificaron estudios de evaluación económica del tratamiento de mantenimiento con carbocisteína en pacientes con EPOC en fase estable.

⁶⁷El estudio de Zheng (707 participantes) no aportó datos al metaanálisis ya que, aunque evaluó esta variable, no presentó ningún evento (muerte) en ninguno de los grupos.

c) Valores y preferencias de los pacientes y profesionales

No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes.

d) Balance entre beneficios, riesgos e inconvenientes asociados a la intervención.

Basándonos en los factores previamente presentados, es posible concluir que la evidencia disponible (de calidad global baja) indica que el tratamiento de mantenimiento con carbocisteína previene las exacerbaciones en pacientes con EPOC en fase estable y/o bronquitis crónica y que no presenta riesgos relevantes asociados. Además, podría mejorar la calidad de vida y los síntomas respiratorios. Aunque no se haya demostrado que influya en otras variables críticas o importantes (frecuencia de hospitalizaciones, tolerancia al ejercicio o mortalidad) y no se han identificado estudios que evalúen su coste-efectividad o los valores y preferencias de los pacientes y profesionales, podríamos concluir que existe un beneficio neto asociado al empleo de la carbocisteína para el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con EPOC en fase estable y/o bronquitis crónica.

e) Uso de la carbocisteína según fenotipo

No se ha identificado ningún estudio que evalúe explícitamente los efectos de la carbocisteína frente a placebo en los pacientes con EPOC según los fenotipos considerados en esta guía. No obstante, la mayoría de los pacientes considerados presentaban bronquitis crónica y más de una exacerbación cada año, lo cual sugiere que los resultados podrían ser extrapolables al fenotipo agudizador con bronquitis crónica.

Resumen de la evidencia

Calidad global de la evidencia baja	La evidencia identificada, de calidad global baja y en su mayor parte referida a pacientes con fenotipo agudizador con bronquitis crónica, indica que, en comparación con placebo, el tratamiento de mantenimiento con carbocisteína previene las exacerbaciones en pacientes con EPOC en fase estable y no presenta riesgos relevantes asociados. Además, podría mejorar la calidad de vida y los síntomas respiratorios. No obstante, no se ha demostrado que influya en otras variables críticas o importantes (frecuencia de hospitalizaciones, tolerancia al ejercicio o mortalidad) y no se han identificado estudios que evalúen su coste-efectividad o los valores y preferencias de los pacientes y profesionales. Además, la duración de los estudios fue relativamente corta (6 meses a un año).
--	---

Recomendación

Débil	En los pacientes con EPOC en fase estable y fenotipo agudizador con bronquitis crónica se indica utilizar la carbocisteína como tratamiento de mantenimiento de la EPOC.
--------------	--

2.2. Tratamiento de la exacerbación de la EPOC

2.2.1 Corticoides sistémicos en las exacerbaciones moderadas o leves de la EPOC

Las exacerbaciones pueden requerir ingreso en el hospital, donde es frecuente el tratamiento con corticoides sistémicos (por vía oral o parenteral). Según una revisión sistemática Cochrane⁶⁷, el uso de corticoides sistémicos para el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC, como la prednisona, ayuda a mejorar la disnea, mejora la función pulmonar, reduce la estancia hospitalaria y la necesidad de buscar atención médica adicional. No obstante, la mayor parte de los estudios incluidos en esta revisión consideraban el tratamiento de exacerbaciones con una gravedad suficiente para requerir ingreso hospitalario. Por lo tanto, la efectividad y el balance beneficio riesgo

del tratamiento con corticoides sistémicos de las exacerbaciones leves o moderadas de la EPOC todavía no se conoce bien.

2.2.1.1 Corticoides sistémicos en las exacerbaciones moderadas de la EPOC

a) Calidad de la evidencia

Se identificaron 6 revisiones sistemáticas sobre la eficacia de los corticoides sistémicos para el tratamiento de la exacerbaciones agudas en pacientes con EPOC^{37,67-71}. Tras su valoración, decidimos actualizar la revisión sistemática Cochrane⁶⁷, cuya búsqueda bibliográfica se cerró en agosto de 2008. Dicha revisión incluyó un total de 11 ensayos clínicos, de los que sólo dos^{72,73} consideraban el tratamiento de exacerbaciones moderadas. Actualizamos la búsqueda de dicha revisión hasta marzo de 2012, pero no se identificó ningún ensayo clínico adicional. Finalmente, combinamos mediante un metanálisis, cuando se consideró adecuado y posible, los resultados de los ensayos clínicos identificados^{72,73}.

Según los criterios propuestos en esta guía para establecer la gravedad de las exacerbaciones de la EPOC, las exacerbaciones consideradas por estos dos estudios podrían definirse como moderadas. En el estudio de Aaron⁷² los pacientes se reclutaron entre los atendidos en servicios de urgencias por una exacerbación por EPOC sin requerir ingreso (FEV₁ media de los pacientes al inicio del estudio: 50,29 ± 12,6% del previsto). En el estudio de Thompson⁷³ se reclutó a los pacientes en el contexto de atención primaria (FEV₁ media de los pacientes al inicio del estudio: 43,85 ± 19,07% del previsto).

Los dos ensayos clínicos aleatorizados identificados son diseños paralelos y evalúan los efectos de la prednisona oral frente a placebo: en el estudio de Aaron se administraron 40 mg de prednisona/día durante 10 días, y en el de Thompson, 60 mg/día los primeros 3 días, 40 mg/día durante los 3 días siguientes, y 20 mg/día durante los últimos 3 días (9 días de tratamiento en total). Ambos estudios admitieron medicación concomitante a los corticoides orales o al placebo, por ejemplo, beta-2 agonistas, bromuro de ipratropio o corticoides, todos ellos inhalados, o antibióticos. El seguimiento de los pacientes fue de 30 días en el estudio de Aaron y de 14 días en el de Thompson.

A continuación se resume la calidad de la evidencia del tratamiento con corticoides sistémicos de las exacerbaciones moderadas en pacientes con EPOC en función de las variables críticas seleccionadas.

Fracaso terapéutico	
Según nuestro metanálisis (2 ECA, 167 participantes en total, seguimiento de 30 y 15 días), la administración de prednisona oral redujo el riesgo de sufrir fracaso terapéutico en un 49% (RR = 0,51; IC del 95%, 0,32-0,80). No obstante, se detectó una alta heterogeneidad estadística en dichos resultados, lo cual disminuye la confianza en ellos. El "fracaso terapéutico" se definió como "visita no programada a una consulta de un médico o a urgencias debido al empeoramiento de los síntomas dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización" ⁷² o como "la falta de mejoría de la disnea que requiere prednisona oral adicional u hospitalización por deterioro de la función pulmonar dentro de los primeros 14 días desde el inicio del estudio" ⁷³ .	CALIDAD MODERADA
Recurrencia	
Ninguno de los estudios identificados valoró la recurrencia, entendida como la reaparición de los síntomas en un plazo inferior a un año desde la exacerbación precedente después de un período de relativo buen estado de salud.	-
Necesidad de hospitalización	
Nuestro metanálisis (2 ECA, 170 participantes en total, seguimiento de 30 y 15 días) no detectó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de hospitalizaciones (RR = 0,47; IC del 95%, 0,21-1,03). No se detectó heterogeneidad estadísticamente significativa.	CALIDAD MODERADA

Mortalidad atribuible a la exacerbación de la EPOC	
Nuestro metaanálisis (2 ECA, 174 participantes en total, seguimiento de 30 y 15 días) no detectó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad atribuible a la exacerbación de la EPOC (RR = 1,00; IC del 95%, 0,06-15,73). No se pudo valorar la heterogeneidad estadística.	CALIDAD BAJA
Síntomas respiratorios (disnea)	
Según el estudio de Aaron (147 participantes, 10 días de seguimiento), la mejoría en la puntuación del índice de disnea transicional (Transitional dyspnea index) ⁸ al décimo día de tratamiento con respecto a la puntuación del primer día fue mayor en los pacientes tratados con corticoides orales, siendo las diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes (DM = 1,88; IC del 95%, 0,23-3,53). En el estudio de Thompson (27 pacientes, 10 días de seguimiento) se midió la disnea ^a a lo largo de los 10 días de tratamiento pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los cambios en la disnea.	CALIDAD MODERADA
Calidad de vida	
El estudio de Aaron (147 participantes en total, seguimiento de 10 días) no detectó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los cambios en la puntuación de un cuestionario específico de calidad de vida para la enfermedad respiratoria crónica ¹ (DM = 0,38; IC del 95%, -0,09 a 0,85).	CALIDAD MODERADA
Eventos adversos	
Según el estudio de Aaron (140 participantes y seguimiento de 10 días), los pacientes tratados con prednisona oral tuvieron más probabilidad de presentar aumento del apetito (RR = 2,13; IC del 95%, 1,27-3,57), ganancia de peso (RR = 9,00; IC del 95%, 1,17-69,16), insomnio (RR = 2,31; IC del 95%, 1,36-3,94), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de hiperglucemia, depresión, ansiedad o dispepsia. El estudio de Thompson no presentó información sobre los eventos adversos asociados a la administración de corticoides.	CALIDAD MODERADA
En conjunto, los efectos adversos detectados asociados al empleo de los corticoides no son graves y tienen poca probabilidad de persistir después de que el tratamiento termine.	

b) Evaluación económica

No se ha identificado ninguna evaluación económica del tratamiento con corticoides sistémicos de la exacerbación moderada de los pacientes con EPOC.

c) Valores y preferencias de los pacientes y profesionales

No se ha identificado ningún estudio que considere los valores y preferencias de los pacientes y profesionales sobre el tratamiento con corticoides sistémicos de la exacerbación moderada de la EPOC. No obstante, incluso después de haber tenido en cuenta los efectos adversos asociados a los corticoides, el hecho de que éstos puedan administrarse en el medio extrahospitalario por vía oral indica que podría ser un tratamiento bien aceptado por los pacientes y los profesionales.

⁸Intervalo de valores de -9 a 9; una puntuación positiva indica mejoría y un cambio de una unidad se considera clínicamente significativo.

^aDisnea medida mediante una escala analógica visual en la que el paciente puntuaba de 0 a 100 el cambio en la disnea (a mayor puntuación, menor disnea).

¹Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ): cuestionario validado, rango 1 a 7, a mayor puntuación mejor calidad de vida. Se consideran clínicamente relevantes los cambios de, al menos, 0,5 unidades.

d) Balance entre beneficios, riesgos e inconvenientes asociados a la intervención

Las pruebas científicas evaluadas, de calidad global moderada y basadas únicamente en dos ensayos clínicos, indica que la administración oral de prednisona durante las exacerbaciones de intensidad moderada de los pacientes con EPOC puede reducir el riesgo de fracaso terapéutico y mejorar la disnea. No se ha podido demostrar que influya en otras variables críticas (recurrencia, frecuencia de hospitalizaciones, calidad de vida, o mortalidad atribuible a la exacerbación), o que sea coste-efectiva en este tipo de pacientes. La prednisona se asoció a la aparición de eventos adversos (aumento del apetito, ganancia de peso e insomnio), ninguno de ellos grave. No obstante, incluso después de haber tenido en cuenta los efectos adversos asociados a los corticoides, el hecho de que éstos puedan administrarse en el medio extrahospitalario por vía oral indica que podría ser un tratamiento bien aceptado por los pacientes y los profesionales.

Considerando todos estos factores, puede haber un beneficio neto asociado a la administración oral de corticoides durante las exacerbaciones moderadas de los pacientes con EPOC no hospitalizados. Sin embargo, antes de administrar este tratamiento es necesario considerar el balance beneficio-riesgo para cada paciente en función de su susceptibilidad a los efectos adversos asociados a los corticoides.

Resumen de la evidencia

Calidad global de la evidencia moderada	La evidencia evaluada, de calidad global moderada, se basó únicamente en dos ensayos clínicos: en uno se administraron oralmente 40 mg de prednisona/día durante 10 días y en el otro 60 mg/día los primeros 3 días, 40 mg/día durante los 3 días siguientes, y 20 mg/día durante los últimos 3. Dicha evidencia indica que la administración oral de prednisona durante las exacerbaciones de intensidad moderada de los pacientes con EPOC reduce el riesgo de fracaso terapéutico y mejora la disnea. No obstante, no se ha podido demostrar que influya en otras variables críticas (recurrencia, frecuencia de hospitalizaciones, calidad de vida o mortalidad atribuible a la exacerbación), o que sea coste-efectiva en este tipo de pacientes. Por otra parte, la prednisona se asoció a la aparición de eventos adversos (aumento del apetito, ganancia de peso e insomnio), ninguno de ellos grave. No se ha identificado ninguna evaluación económica del tratamiento con corticoides sistémicos de la exacerbación moderada de los pacientes con EPOC, ni ningún estudio que considere los valores y las preferencias de los pacientes y profesionales; sin embargo, el hecho de que los corticoides puedan administrarse en el medio extrahospitalario por vía oral indica que podría ser un tratamiento bien aceptado por los pacientes y los profesionales.
--	--

Recomendación

Débil	En pacientes con EPOC no hospitalizados se sugiere administrar prednisona oral durante 9 o 10 días para tratar las exacerbaciones moderadas
--------------	---

2.2.1.2 Corticoides sistémicos en las exacerbaciones leves de la EPOC

a) Calidad de la evidencia

No se ha identificado ningún ensayo clínico que evalúe la eficacia o seguridad de los corticoides sistémicos para el tratamiento de las exacerbaciones leves de los pacientes con EPOC.	AUSENCIA DE EVIDENCIA
---	------------------------------

b) Evaluación económica

No se ha identificado ninguna evaluación económica del tratamiento con corticoides sistémicos de la exacerbación leve de la EPOC.

c) Valores y preferencias de los pacientes y profesionales

No se ha identificado ningún estudio que considere los valores y las preferencias de los pacientes y profesionales. No obstante, el he-

cho de que estos puedan administrarse en el medio extrahospitalario por vía oral señala que podría ser un tratamiento bien aceptado por los pacientes y los profesionales.

d) Balance entre beneficios, riesgos e inconvenientes asociados a la intervención

La consideración de la evidencia disponible es insuficiente para concluir que exista o no un beneficio neto asociado al empleo de corticoides sistémicos durante la exacerbación leve de la EPOC.

Resumen de la evidencia

Ausencia de evidencia	No se ha identificado ningún estudio que evalúe los efectos de los corticoides sistémicos en el tratamiento de las exacerbaciones leves de los pacientes con EPOC. Tampoco se ha identificado ninguna evaluación económica sobre el tema, ni ningún estudio que considere los valores y preferencias de los pacientes y profesionales.
------------------------------	--

Recomendación

Recomendación para la investigación	En pacientes con EPOC no hospitalizados se sugiere utilizar corticoides sistémicos para el tratamiento de las exacerbaciones leves sólo en un contexto de investigación.
--	--

2.2.2 Rehabilitación respiratoria en el contexto de una exacerbación

La rehabilitación respiratoria es importante en el tratamiento integral del paciente con EPOC; su empleo tiene el objetivo de mejorar su capacidad de ejercicio, su funcionamiento físico y su calidad de vida mediante la reducción de la disnea y la fatiga^{8,74-76}.

La rehabilitación respiratoria se compone generalmente, y como mínimo, de entrenamiento físico y psicoeducación. Además, se puede acompañar de otras intervenciones como pueden ser estrategias para dejar de fumar, entrenamiento de los músculos respiratorios, entrenamiento para facilitar la eliminación de las secreciones bronquiales, uso de la medicación, consejo nutricional, estrategias de motivación y soporte psicológico^{8,74,76,77}. En un programa de rehabilitación respiratoria se suele incidir en la importancia de que sea⁷⁶:

- **Multidisciplinario:** tiene que ser un programa integral adaptado a las necesidades de cada paciente.
- **Individual:** se debe hacer una evaluación de las necesidades de cada individuo para poder establecer unos objetivos personalizados.
- **Atención a la función física y social:** se debe prestar atención tanto a los problemas emocionales y sociales como a la discapacidad física.

A continuación se resume la calidad de las pruebas científicas disponibles al respecto de la rehabilitación respiratoria en el contexto de una agudización de pacientes con EPOC, en función de las variables críticas o importantes seleccionadas.

Hospitalizaciones	La revisión Cochrane de Puhan ⁷⁷ incluye cinco ECA con un total de 250 pacientes, en los que se compara el efecto de la RR frente al grupo de cuidado habitual, donde la RR al menos debía incluir el entrenamiento en ejercicio físico y se debía ofrecer a los pacientes inmediatamente después de finalizar el tratamiento de la exacerbación o hasta 3 semanas después de éste.	CALIDAD MODERADA
	Encontraron que se producía una reducción significativa en las probabilidades de reingreso en el grupo de rehabilitación respiratoria (OR = 0,22; IC del 95%, 0,08-0,58; I ² = 51%). Con el objeto de reducir el índice de heterogeneidad de los estudios, se repitió el análisis utilizando los datos pre-protocolo y se encontró que los resultados no cambiaban de manera significativa (OR= 0,19; IC del 95%, 0,09-0,39; I ² = 0%).	

Calidad de vida	
En lo que respecta a la calidad de vida, en la revisión Cochrane ⁷⁷ , al igual que en la variable número de hospitalizaciones, se incluyeron cinco ECA en los que se medía esta variable mediante cuestionarios específicos de enfermedad respiratoria, en concreto, el CRQ y el SGRQ. El total de pacientes de los estudios incluidos fue de 259 para el CRQ y de 128 para el SGRQ. Al comparar la rehabilitación respiratoria con el grupo control, las puntuaciones en el grupo del CRQ fueron mejores en el grupo de la rehabilitación respiratoria que en el grupo control (DM = 0,93; IC del 95%, -0,13 a 1,99), al igual que en el grupo de pacientes medidos con el SGRQ (DM = -9,88; IC del 95%, -14,40 a -5,37).	CALIDAD MODERADA
En el ECA de Seymour et al ⁷⁸ se evaluaron 60 pacientes que dividieron en dos grupos, rehabilitación respiratoria (n = 30) frente a cuidado habitual (n = 30). Midió la calidad de vida mediante el cuestionario SGRQ y encontraron que, a los 3 meses de tratamiento, el grupo que había recibido rehabilitación respiratoria presentaba una mejora significativa en su calidad de vida en las subescala global (p = 0,02), en la de actividad (p = 0,03) y en la de función emocional (p = 0,05).	CALIDAD MODERADA
Murphy et al ⁷⁹ , mediante un ECA, evalúan la calidad de vida con el SGRQ y el EuroQol-5D (EQ-5D), en un grupo de pacientes que reciben rehabilitación respiratoria (n = 13) frente a un grupo de pacientes en lista de espera que reciben el cuidado habitual (n = 13). Los resultados que obtienen a las 6 semanas de tratamiento tanto con el EQ-5D como con el SGRQ, son que con respecto a su estado basal, el grupo de rehabilitación respiratoria obtiene una mejora significativa en la escala total de ambos cuestionarios (p < 0,05), frente al grupo control que no obtiene mejoría significativa.	CALIDAD MODERADA
En otro ECA, Man et al ⁸⁰ midieron la calidad de vida con el SGRQ, el CRQ y el SF-36, instrumento genérico de calidad de vida, en un total de 42 pacientes, 21 en el grupo de rehabilitación respiratoria y 21 en control (cuidado habitual). Con respecto a las puntuaciones obtenidas con el SGRQ encontraron que, a los 3 meses de tratamiento, el grupo de rehabilitación respiratoria presentaba mejores puntuaciones en la subescala de impacto (p = 0,001) y en la subescala total (p = 0,002). En las puntuaciones del CRQ, el grupo de rehabilitación respiratoria presentaba mejores puntuaciones en las subescalas de control de la enfermedad (p < 0,001) y en la de función emocional (p = 0,008). Por último, con respecto al SF-36, el grupo de rehabilitación respiratoria presentaba mejores puntuaciones tanto en la escala física (p = 0,057) con en la escala mental (p = 0,02).	CALIDAD MODERADA
En el ECA de Ghanem et al ⁸¹ comparan un grupo de pacientes a los que se les aplica rehabilitación respiratoria (n = 25) frente a un grupo de pacientes que recibieron cuidado habitual (n = 14); la calidad de vida fue medida mediante el CRQ y el SF-36, al inicio del estudio y a los 2 meses de tratamiento con rehabilitación respiratoria o con cuidado habitual. Encuentran que a los 2 meses de tratamiento, en el grupo de rehabilitación respiratoria la mejora en la puntuación de calidad de vida total de ambos cuestionarios, con respecto a su estado basal es significativa (p < 0,001), no así en el grupo de cuidado habitual; en algunas de las subescalas también encuentran diferencias en el grupo de rehabilitación respiratoria con respecto al estado basal, tanto en funcionamiento físico total (p < 0,001), como en vitalidad (p < 0,05) y como en funcionamiento de rol (p < 0,001).	
Cuando se compara un grupo con otro a los 2 meses de tratamiento se encuentra que el grupo de rehabilitación respiratoria presenta mejores resultados que el grupo de cuidado habitual, tanto en funcionamiento físico total como en funcionamiento mental total (p < 0,05).	CALIDAD MODERADA
Disnea	
En la revisión Cochrane ⁷⁷ , la disnea fue medida mediante el CRQ, y de la misma manera que en el resto de los dominios, el grupo de rehabilitación respiratoria presenta mejores resultados que en el grupo de cuidado habitual (DM = 0,97; IC del 95%, 0,35-1,58).	CALIDAD MODERADA
En la misma línea, Seymour et al ⁷⁸ , cuando miden la disnea con el SGRQ, encuentran que el grupo de RR frente al de cuidado habitual presenta mejor puntuación en esta subescala (p = 0,03).	CALIDAD MODERADA

Igual ocurre en el estudio de Man et al ⁸⁰ , donde la puntuación en disnea también es mejor en el grupo de rehabilitación respiratoria frente al grupo de cuidado habitual (5,5; IC del 95%, 2,0-9,0; p = 0,003).	CALIDAD MODERADA
En el estudio de Ghanem et al ⁸¹ no se hace una comparación intragrupo para esta variable, pero cuando comparan el grupo de rehabilitación respiratoria frente al de cuidado habitual a los 2 meses de iniciar el tratamiento, encuentran que el primero presenta mejores resultados que el segundo (p < 0,01).	CALIDAD MODERADA
Fatiga	
Al igual que en la disnea, en la revisión Cochrane ⁷⁷ , la fatiga fue medida mediante el CRQ, y el grupo de rehabilitación respiratoria también presentó mejores resultados que el grupo de cuidado habitual (DM = 0,81; IC del 95%, 0,16-1,45).	CALIDAD MODERADA
Del mismo modo, Man et al ⁸⁰ encontraron que la puntuación en fatiga era mejor en el grupo de rehabilitación respiratoria que en el grupo de cuidado habitual (DM = 5,3; IC del 95%, 1,9-8,8; p = 0,004).	CALIDAD MODERADA
Al igual que en la disnea, en el estudio de Ghanem et al ⁸¹ no se hace una comparación intragrupo para esta variable, pero cuando se comparan ambos grupos a los 2 meses de tratamiento se encuentra que el de rehabilitación respiratoria presenta mejores resultados que el de cuidado habitual (p < 0,01).	CALIDAD MODERADA
Tolerancia al ejercicio	
Con respecto a la tolerancia al ejercicio, los estudios que presenta la revisión Cochrane ⁷⁷ la miden mediante la prueba de la marcha durante 6 minutos y el Shuttle walk test (prueba de marcha con esfuerzo progresivo). En lo que respecta a la primera, la distancia que recorre el grupo de rehabilitación respiratoria es significativamente mayor (≥ 35 m) que la del grupo de cuidado habitual (DM = 77,70; IC del 95%, 12,21-143,20). En el Shuttle walk test es también el grupo de rehabilitación respiratoria frente al grupo control el que obtiene mejores resultados (DM = 64,35; IC del 95%, 41,28-87,43).	CALIDAD MODERADA
En el estudio de Seymour et al ⁷⁸ se encontró que el grupo de cuidado habitual no mejoraba en el Shuttle walk test, frente al grupo de rehabilitación respiratoria, que sí lo mejoraba significativamente (p = 0,02).	CALIDAD MODERADA
Murphy et al ⁷⁹ evalúan la tolerancia al ejercicio en un grupo de pacientes que reciben rehabilitación respiratoria frente a un grupo de pacientes en lista de espera que reciben el cuidado habitual. Los resultados que obtienen son que, con respecto a sus datos basales, el grupo de rehabilitación respiratoria obtiene una mejora significativa (p < 0,001) en el Shuttle walk test y en la prueba de andar 3 minutos, frente al grupo control que no obtienen mejoría significativa.	CALIDAD MODERADA
Por su parte, Man et al ⁸⁰ encontraron que la diferencia en metros recorridos entre el grupo de RR y el de cuidado habitual era de 60 m a favor del primer grupo (p = 0,0002).	CALIDAD MODERADA
En el estudio de Clini et al ⁸² se hace una comparación en pacientes ingresados (n = 1826) a los que dividen en 5 grupos en función de su grado de gravedad de disnea (1-5) de acuerdo con el Medical Research Council (MRC). Encuentran que, en la prueba de la marcha de 6 minutos, todos los grupos, menos el grupo de disnea más leve, presentan una mejora significativa (+54 m) después de haber seguido un programa de RR (p < 0,001).	CALIDAD BAJA
En el estudio de Ghanem et al ⁸¹ también se encuentra que el grupo de rehabilitación respiratoria presenta una mejora significativa (+58 m) en la prueba de los 6 minutos andando frente al grupo de cuidado habitual (p < 0,001).	CALIDAD MODERADA
Incidencia de exacerbaciones	
Murphy et al ⁷⁹ encuentran que, a los 3 meses de seguimiento, tres pacientes del grupo control (n = 13) presentaron de nuevo exacerbaciones frente a ninguno del grupo de rehabilitación respiratoria (n = 13), aunque esta diferencia no es significativa (p = 0,06); y a los 6 meses, 5 pacientes del grupo control y 2 del grupo de rehabilitación respiratoria (n = 13 en cada grupo) presentaron exacerbaciones, sin ser significativa la diferencia (p = 0,1).	CALIDAD MODERADA

Resumen de la evidencia

Calidad global de la evidencia moderada	La rehabilitación respiratoria en pacientes con EPOC tras finalizar el tratamiento de la exacerbación o hasta 3 semanas después de éste, incluyendo al menos el entrenamiento en ejercicio físico, puede reducir el número de reingresos en pacientes con EPOC que han presentado exacerbaciones ^{77,78,80} frente a los pacientes que han seguido el tratamiento habitual
	La rehabilitación respiratoria mejora la calidad de vida (medida mediante el Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) y el St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)) de los pacientes con EPOC que han sufrido exacerbaciones, en comparación con la calidad de vida inicial ⁸⁰ , así como en comparación con el grupo de pacientes que han seguido tratamiento habitual ⁷⁷⁻⁸¹
	La disnea y la fatiga en los pacientes con EPOC que han presentado exacerbaciones mejoran en el grupo de rehabilitación respiratoria frente al grupo de cuidado habitual ^{77,78,80} , así como en comparación con la disnea inicial ⁷⁹
	En los pacientes con EPOC que han presentado exacerbaciones, la tolerancia al ejercicio, medida fundamentalmente a través de la prueba de marcha durante 6 minutos y el Shuttle walk test, se ve incrementada después de haber seguido un programa de rehabilitación respiratoria, frente a pacientes que han seguido el cuidado habitual ^{77,78,80-82}

Recomendaciones

Fuerte	En pacientes con EPOC que han sufrido una agudización, se recomienda iniciar la rehabilitación respiratoria inmediatamente después de finalizar el tratamiento de la exacerbación o en el periodo comprendido en las tres semanas siguientes.
---------------	---

Otros tratamientos

2.3.1. Tratamiento de la dependencia tabáquica en pacientes fumadores con diagnóstico de EPOC

La dependencia tabáquica presenta determinadas características, que pueden hacer que se considere una enfermedad crónica. La mayor parte de los fumadores presentan esta conducta a lo largo de varios años y son muy pocos los que consiguen la abstinencia permanente en el primer intento⁸³.

En el caso de la EPOC, donde es uno de los factores de riesgo más importantes, la eliminación de este hábito se considera la medida más eficaz, tanto para la prevención como para la reducción de la mortalidad por causa de esta enfermedad⁸⁴. En España, la prevalencia de la EPOC en adultos es del 9,1%. Esta prevalencia es del 15% en fumadores, del 12,8% en exfumadores y del 4,1% en no fumadores⁸⁵.

A este respecto, la Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), recomienda el abandono del tabaco como medida más eficaz y coste efectiva, en el tratamiento de personas con EPOC, para detener la progresión de la enfermedad³. Son numerosos los estudios que apoyan esta medida como primordial en el tratamiento de pacientes con EPOC; en una revisión sistemática, Godtfredsen et al⁸⁶ demuestran que el abandono del tabaco retrasa la pérdida de función pulmonar y mejora la supervivencia de los pacientes con EPOC, incluso en los que presentan EPOC grave. Hylkema et al⁸⁷ demuestran, además, la mejora en la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados, la reducción del riesgo de desarrollar cáncer y enfermedades cardiovasculares, y la mejora de la salud de estos pacientes.

Como ya se ha citado, son pocos los fumadores que consiguen dejar de fumar de forma permanente en el primer intento⁸³, pero además, si el porcentaje de recaídas en la población general fumadora es del 70-80% en el primer año, en el grupo de los fumadores con EPOC este porcentaje se incrementa⁸⁸. Jiménez et al⁸⁹ analizan las razones

por las que en este grupo de pacientes el porcentaje de recaídas es mayor que en la población general. Según estos autores los motivos que podrían explicar las dificultades de éxito en la deshabituación tabáquica de los enfermos con EPOC son los siguientes:

- Trastornos fisiopatológicos en los pacientes con obstrucción al flujo aéreo que favorecerían una mayor cantidad de inhalación y depósito de sustancias tóxicas.
- Mayor dependencia física por la nicotina entre los fumadores con EPOC. Según el estudio IBERPOC⁸⁵ el 30% de los fumadores con EPOC tenían 7 puntos o más en el test de Fagerström. Es conocido que los pacientes con mayor dependencia tienen más probabilidades de recaídas.
- Presencia de comorbilidad psiquiátrica en los fumadores con EPOC.
- Diferentes grados de motivación entre los distintos tipos de fumadores con EPOC.

Estas dificultades se deberán tener en cuenta a la hora de ofrecer a los pacientes con EPOC las distintas estrategias de ayuda para dejar de fumar. Se ha demostrado que tanto las intervenciones de consejo individual como las que se dan en formato de grupo son medidas efectivas para dejar de fumar, así como el tratamiento farmacológico; además, los profesionales de la salud pueden desempeñar un papel integral en el abordaje multidimensional del abandono del tabaco^{83,90-92}.

Las estrategias que se pueden seguir a la hora de ayudar a los pacientes a dejar de fumar son:

- Consejo médico/psicológico, que incluye desde una intervención breve en la consulta hasta intervenciones de tipo psicosocial tanto en grupo como individuales.
- Tratamiento farmacológico, que incluye: tratamiento sustitutivo con nicotina (TSN) en cualquiera de sus formatos, chicles, parches, inhaladores, etc.; antidepresivos, como el bupropión y la norriptilina; y agonistas parciales de los receptores de la nicotina, como la vareniclina.

2.3.1.1. Consejo médico/psicológico

En la revisión de la normativa GOLD se destaca la importancia del consejo médico, así como su eficacia a la hora de ayudar al paciente a dejar de fumar, y se recomienda que este tipo de estrategia se ofrezca a todos los fumadores que lleguen a la consulta⁸. Además, proponen un programa de 5 pasos para ayudar a los pacientes a dejar de fumar⁸.

Estrategias breves para ayudar a pacientes dispuestos a dejar de fumar	
Preguntar	Identificar sistemáticamente a todos los fumadores en cada visita médica Establecer un sistema de registro del uso del tabaco para cada paciente
Aconsejar	De una manera clara, enérgica y personalizada, instar a todos los fumadores a dejar de fumar
Evaluar	Evaluar la motivación para dejar de fumar Preguntar a todos los fumadores si están dispuestos a dejar de fumar en ese momento
Ayudar	Ayudar al paciente a dejar de fumar Proporcionarle consejo y apoyo. Ayudar al paciente a encontrar apoyo social durante y después del tratamiento. Recomendar el uso de fármacos autorizados, salvo en circunstancias especiales, y proporcionar materiales complementarios
Programar	Fijar un programa de seguimiento de los pacientes ya sea en persona o vía telefónica
Traducido y modificado de GOLD 2011 ⁸ .	

En todos los estudios encontrados en los que se compara el uso del consejo médico/psicológico frente al tratamiento habitual para dejar de fumar, que consiste fundamentalmente en reseñar al paciente la importancia de dejar de fumar, se encuentra que el consejo médico/psicológico consigue mejores tasas de abstinencia a medio/largo plazo (6 meses: 33 frente a 21%; 9 meses: 36,5 frente a 12,7%; 12 meses: 52 frente a 7%; 36 meses: 38 frente a 10%) que el tratamiento habitual ^{91,93-100} .	CALIDAD MODERADA
Además, cuando se comparan las intervenciones de contacto mínimo frente a programas estructurados para dejar de fumar, tanto en grupo como de forma individual, se observa que en los programas de contacto mínimo una actitud positiva hacia dejar de fumar supone un factor predictivo significativo independiente de cesación tabáquica (OR = 11,8; IC del 95% 1,7-81,5; p = 0,013). En cuanto a los programas estructurados, no se encuentra un factor predictivo independiente, por lo que se indica que estos programas pueden ser una alternativa cuando el paciente no tiene clara la decisión de dejar de fumar ^{93,97} .	CALIDAD MODERADA

El uso del bupropión o del TSN, además del consejo médico/psicológico frente al cuidado habitual, a corto plazo (12 semanas), no presenta diferencia significativas; no obstante, esas diferencias son significativas al año, donde las tasas de abstinencia son mejores en el grupo de bupropión o TSN + consejo médico/psicológico, que en el de cuidado habitual ^{84,88,101,102} . Esto se demuestra también en una revisión sistemática de ensayos clínicos sobre cesación tabáquica en pacientes fumadores con EPOC que hubieran demostrado tasas de abstinencia de 12 meses validada bioquímicamente. Las diferentes intervenciones de esta revisión fueron agrupadas en 4 categorías: cuidados usuales, consejo mínimo (menos de 90 minutos), consejo intensivo (más de 90 minutos) y consejo intensivo más tratamiento farmacológico (TSN, bupropión o nortriptilina). Las cifras de abstinencia al año de seguimiento para cada una de las categorías fueron: el 1,4, el 2,6, el 6 y el 12,3%, respectivamente. Comparado con el tratamiento usual, el coste por año de vida ganado ajustado a calidad para el consejo mínimo fue de 16.900 euros, para el consejo intensivo de 8.200 euros y para consejo intensivo más el tratamiento farmacológico de 2.400 euros ¹⁰³ . Además, en los pacientes que presentan una baja motivación para dejar de fumar, el uso de bupropión o TSN + consejo médico/psicológico también mejora las tasas de abandono del hábito tabáquico a largo plazo en comparación al empleo único del consejo médico/psicológico ^{92,101} .	CALIDAD MODERADA
--	-------------------------

2.3.1.2. Tratamiento farmacológico

Tratamiento sustitutivo con nicotina

Se sabe que los fumadores con EPOC padecen más alto grado de dependencia física por la nicotina que los fumadores sin EPOC.

Abstinencia	CALIDAD MODERADA
El TSN, tanto en forma de parches como de chicles, es eficaz para ayudar a los fumadores con EPOC a dejar de fumar ^{88,92} .	
En un estudio en pacientes fumadores con comorbilidades médicas y con una alta motivación para dejar de fumar en los que se compara la administración de dosis reducidas mensualmente de nicotina, frente a una adaptación diaria de la nicotina en función de las concentraciones de cotinina en saliva, encuentran que no hay diferencias en las tasas de abstinencia a medio/largo plazo ¹⁰⁴ .	
Un network metaanálisis ¹⁰⁵ señala que el uso de TSN junto con consejo médico consigue las mayores tasas de abstinencia prolongada, frente a tratamiento habitual (OR = 5,08; p < 0,0001), frente a consejo médico solo (OR = 2,80; p = 0,001) y frente a consejo médico combinado con un antidepresivo (OR = 1,53; p = 0,28). En otro estudio en el que se compara el uso habitual de la TSN frente al uso de ésta junto con la administración de bupropión con el fin de aumentar la eficacia de la TSN, encuentran que la administración de este fármaco junto con la TSN no mejora las tasas de abstinencia a largo plazo ¹⁰⁶ .	

Bupropión

Abstinencia	CALIDAD MODERADA
En lo que respecta a la eficacia del bupropión, se ha demostrado que presenta mayores tasas de abstinencia prolongada, comparado con el placebo (OR = 13,1; IC del 95%, 1,2-25). Cuando se compara con otro tipo de antidepresivos como la nortriptilina, ambos presentan resultados similares, si bien la nortriptilina frente a placebo no presentó diferencias estadísticamente significativas (OR = 10,2; IC del 95%, -1,7 a 22,2) ^{8,83,107-110} .	

Vareniclina

La vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos, que ha demostrado eficacia en los principales estudios publicados^{8,83,111-114}.

Abstinencia	CALIDAD MODERADA
En estudios donde se compara el uso de la vareniclina frente a placebo, se encuentra que las tasas de abstinencia al año de seguimiento son mayores en la vareniclina (OR = 8,40; IC del 95%, 4,99-14,14; p < 0,0001). Cuando se compara con bupropión, también son mejores las tasas de abstinencia al año para la vareniclina (OR = 1,93; IC del 95%, 1,40-2,68; p < 0,001). Cuando se compara con el uso de parches de nicotina, también presenta mejores resultados a los 12 meses (OR = 1,70; IC del 95%, 1,26-2,28) ¹¹¹⁻¹¹⁴ .	
Eventos adversos	CALIDAD BAJA
La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios advirtió, a través de una nota informativa sobre la revisión de la información de seguridad del fármaco en Europa ¹¹⁵ , que se ha notificado la aparición de sintomatología depresiva en pacientes que estaban intentando dejar de fumar con vareniclina, y que esta sintomatología puede incluir ideación suicida o intento de suicidio, debiendo suspenderse el tratamiento inmediatamente en ese caso. Recomienda, además, especial precaución en pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes.	

2.3.1.3 Preferencias de los pacientes y actitudes del personal sanitario

Como se ha dicho anteriormente, los pacientes con EPOC tienen mayores dificultades a la hora de iniciar un tratamiento para dejar de fumar que otro tipo de pacientes; por ello se han realizado estudios en los que se exploran los valores y preferencias de estos pacientes con EPOC, así como las actitudes del personal sanitario al respecto de la deshabituación tabáquica en este tipo de pacientes.

Con respecto a las preferencias y valores de los pacientes, se han encontrado estudios ¹¹⁶⁻¹¹⁸ en los que se exploran los motivos por los que los pacientes con EPOC siguen fumando aunque que estén recibiendo algún tipo de soporte para dejar de fumar, y los sentimientos que genera en estos pacientes el hecho de no ser capaces de dejar de fumar. Encuentran que las razones por las que a los pacientes les es difícil dejar de fumar son: considerar al cigarro "como un amigo", creer que es demasiado tarde para dejarlo y no encontrar la motivación necesaria para ello ^{117,118} . Además, el sentimiento más común que tiene este tipo de pacientes cuando no son capaces de dejar de fumar es la culpa, porque son conscientes del problema que supone para ellos seguir fumando y del deterioro para su calidad de vida, pero no son capaces de dejarlo ¹¹⁶ .	CALIDAD MODERADA
--	-------------------------

Cuando se analizan las actitudes de los profesionales sanitarios acerca de los pacientes fumadores diagnosticados de EPOC, se encuentra que éstos opinan que este tipo de pacientes se sienten culpables por su condición y por no ser capaces de dejar de fumar; además, refieren que los pacientes fumadores con EPOC se sienten más culpables que otro tipo de pacientes fumadores, como pueden ser los de angina de pecho ¹¹⁹ .	CALIDAD BAJA
--	---------------------

Resumen de la evidencia

Calidad global de la evidencia moderada	El consejo médico/psicológico ha demostrado ser eficaz para ayudar a los pacientes con EPOC a dejar de fumar ^{91,93-100}	CALIDAD MODERADA
	En los programas de contacto mínimo, una actitud positiva hacia dejar de fumar supone un factor predictivo independiente de cesación tabáquica (OR = 11,8; IC del 95%, 1,7-81,5; p = 0,013). En los programas estructurados no se encuentra un factor predictivo independiente, por lo que se indica que éstos pueden ser una alternativa en pacientes que no tienen clara la decisión de dejar de fumar ^{93,97}	
	Las diferentes intervenciones de una revisión agrupadas en 4 categorías (cuidados usuales, consejo mínimo [menos de 90 minutos], consejo intensivo [más de 90 minutos] y consejo intensivo más tratamiento farmacológico (TSN, bupropión o nortriptilina)) mostraron unas cifras de abstinencia al año de seguimiento del 1,4, el 2,6, el 6 y el 12,3%, respectivamente. Comparado con el tratamiento usual, el coste por año de vida ganado ajustado a calidad para el consejo mínimo fue de 16.900 euros, para el consejo intensivo de 8.200 euros y para consejo intensivo más el tratamiento farmacológico de 2.400 euros ¹⁰³	
	En pacientes que tienen una baja motivación para dejar de fumar, el uso de bupropión o TSN + consejo médico/psicológico mejora las tasas de abandono del hábito tabáquico a largo plazo frente al empleo único del consejo médico/psicológico ^{92,101}	
	La TSN tanto en forma de parches como chicles es eficaz para ayudar a los pacientes con EPOC a dejar de fumar ^{8,83,92}	
	La adaptación diaria de la dosis de nicotina en función de la cotinina en saliva frente a la administración de dosis reducidas mensuales de nicotina no mejora la abstinencia a medio/largo plazo ¹⁰⁴	
	Un network metaanálisis indica que el uso de TSN junto con consejo médico consigue las mayores tasas de abstinencia prolongada frente a tratamiento habitual, consejo médico solo o combinado con un antidepresivo. En otro estudio que compara el uso habitual de TSN frente al uso de TSN junto con bupropión se encuentra que éste último no mejora la abstinencia a largo plazo ^{105,106}	
	El bupropión en comparación con placebo aumenta las tasas de abstinencia prolongada. Cuando se compara con otro tipo de antidepresivos, como la nortriptilina, presenta resultados similares, si bien, la nortriptilina frente a placebo no presentó diferencias estadísticamente significativas ^{8,83,107-110}	
	La vareniclina presenta mayores tasas de abstinencia frente al uso de placebo, TSN (parches) o bupropión ¹¹¹⁻¹¹⁴ . Se han notificado la aparición de sintomatología depresiva, que puede incluir ideación suicida o intento de suicidio ¹¹⁵ .	
Los pacientes fumadores con EPOC señalan que les es difícil dejar de fumar por considerar al cigarro "como un amigo", creer que es demasiado tarde para dejarlo y no encontrar la motivación necesaria para ello. El sentimiento más común que tienen cuando no son capaces de dejar de fumar es la culpa. Los profesionales sanitarios opinan que se sienten culpables por su condición y por no ser capaces de dejar de fumar, y refieren que se sienten más culpables que otro tipo de pacientes fumadores (angina de pecho) ¹¹⁶⁻¹¹⁹		

Recomendaciones

Fuerte	En los pacientes fumadores con EPOC se recomienda ofrecer consejo médico/psicológico antitabáquico.
Débil	En los pacientes con EPOC fumadores y que presentan baja motivación para dejar de fumar, se sugiere el uso de consejo médico/psicológico acompañado de terapia farmacológica.

2.3.2. Tratamiento de la ansiedad y depresión en la EPOC

La depresión es un problema frecuente entre los pacientes con EPOC, con importantes consecuencias en su estado de salud. Según un reciente metaanálisis, la prevalencia de los síntomas de depresión de los pacientes con EPOC se estima en torno al 25%¹²⁰, aunque también es cierto que se observa una importante variabilidad entre los distintos estudios¹²¹. En estos pacientes, la depresión no tratada se ha asociado a una disminución de la adhesión al tratamiento médico¹²², abandono prematuro de los programas de rehabilitación pulmonar¹²³, incremento de la estancia hospitalaria^{124,124} y disminución de la calidad de vida^{124,126}.

La ansiedad también es muy frecuente. Los trastornos generalizados de ansiedad se pueden presentar en el 10-33% de los pacientes con EPOC, mientras que la prevalencia de los trastornos y ataques de pánico se sitúa en el 8-67%¹²¹.

Las actuales GPC acerca del tratamiento de la EPOC inciden en la necesidad de hacer de manera sistemática detección temprana de la ansiedad y/o depresión en los pacientes diagnosticados de EPOC. En cuanto al tratamiento, ante la falta de pruebas científicas concluyentes, algunas de las guías recomiendan que dichos trastornos sean tratados de la manera habitual, dado que no hay evidencia de que la ansiedad y depresión deban ser tratadas de manera diferente en pacientes con EPOC⁸; en algunos casos se especifica que el tratamiento debe ser acorde a la enfermedad y la edad de los pacientes, evitando aquellos ansiolíticos que produzcan sedación en pacientes con EPOC grave+127. Otras guías resaltan la importancia de ofrecer intervenciones psicológicas y psicosociales antes de considerar el tratamiento farmacológico^{7,128}.

2.3.2.1. Tratamiento farmacológico

En pacientes con EPOC, el antidepresivo (AD) ideal sería aquel con un perfil de bajo riesgo de efectos adversos, vida media corta y sin metabolitos activos, que no presente interacciones importantes y que pueda ser administrado una o dos veces al día^{129,130}.

Las pruebas científicas disponibles acerca de la efectividad del tratamiento farmacológico en pacientes con EPOC y depresión están limitadas por el escaso número de estudios, las deficiencias metodológicas y el pequeño tamaño muestral de los mismos. Además, se observa una importante heterogeneidad entre estudios, tanto en los fármacos empleados como en el tipo de pacientes incluidos y las escalas utilizadas para medir los resultados.

Se han identificado 3 ECA en los que se evalúa la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y dos en los que se evalúa la administración de antidepresivos tricíclicos (AT) como tratamiento de la depresión en pacientes con EPOC. La duración de los estudios varía entre 6 y 12 semanas.

Pacientes con EPOC y depresión

Síntomas depresivos		CALIDAD MUY BAJA
<p>Los síntomas de depresión mejoraron en dos de los estudios en los que se administró paroxetina, aunque las diferencias frente a placebo no alcanzaron la significación estadística^{131,132}. En otro de los estudios con ISRS no se encontraron diferencias significativas entre citalopram y placebo para la población global del estudio. Sin embargo, el citalopram resultaba más efectivo que el placebo en los pacientes que presentaban síntomas de depresión leves o moderados al inicio del estudio, pero no en aquellos con síntomas graves¹³³.</p> <p>Por otro lado, los dos estudios con AT muestran resultados contradictorios; mientras en uno de los ECA no se encuentran diferencias significativas entre doxepina y placebo¹³⁴, en el otro estudio, los pacientes a los que se administró nortriptilina mejoraron las puntuaciones de las escalas con las que se evaluó la depresión un 60% (de 29,6 puntos a 12,6), mientras que los que recibieron placebo tan sólo mejoraron un 17% (de 29,5 a 22,8). Las diferencias fueron significativas¹³⁵.</p>		

Disnea, fatiga, calidad de vida o tolerancia al ejercicio	
Para estas variables no se encontraron diferencias al compararse los AD con placebo ¹³¹⁻¹³⁵ .	CALIDAD MUY BAJA
Eventos adversos	
Los eventos adversos no se describieron manera precisa en todos los estudios. En uno de los estudios se tuvo que cambiar de tratamiento a 4 de los 14 pacientes que recibieron ISRS ¹³¹ ; en otro de los estudios se informa de que los efectos adversos fueron similares entre el placebo y el fármaco, y un paciente de los 12 que recibieron paroxetina tuvo que abandonar el tratamiento farmacológico debido a efectos adversos ¹³² . En cuanto a los AT, en uno de los estudios 3 pacientes de los 12 que recibieron doxepina abandonaron por efectos adversos ¹³⁴ .	CALIDAD MUY BAJA

Pacientes con EPOC y ansiedad

Síntomas de ansiedad	
Con respecto a la ansiedad, una reciente RS recoge los resultados de 4 ECA en los que se evalúa la eficacia del tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad en pacientes con EPOC; de estos cuatro, los 2 estudios en los que se comparan ISRS frente a placebo muestran una disminución de los síntomas de ansiedad a corto plazo (seguimiento de hasta 6 meses) asociada al uso de los ISRS. En uno de los estudios, las diferencias, aunque clínicamente relevantes, no fueron significativas. En el otro estudio, los datos crudos indican un resultado favorable al uso de ISRS, aunque el pequeño tamaño muestral de los estudios impide llegar a conclusiones robustas. Por otro lado, los ECA en los que se evaluaron antidepresivos tricíclicos o azapironas no encontraron diferencias significativas en comparación con placebo ¹³⁶ .	CALIDAD MUY BAJA
Calidad de vida, disnea, tolerancia al ejercicio o duración de la estancia hospitalaria y reingresos	
Para el resto de variables estudiadas, como calidad de vida, disnea, tolerancia al ejercicio o duración de la estancia hospitalaria y reingresos, o bien no se encontró ninguna evidencia, o bien ésta fue escasa, sin que se observara un claro beneficio asociado al tratamiento farmacológico ¹³⁶ .	CALIDAD MUY BAJA
Eventos adversos	
En cuanto a los efectos adversos, sólo los dos estudios en los que se evalúan ISRS informan sobre la aparición de efectos adversos, aunque no se describen de manera suficientemente clara. En uno de los estudios, 6 de los 8 pacientes tratados con ISRS presentaron efectos adversos leves o moderados. Dos pacientes tuvieron efectos adversos importantes, que en uno de los casos requirió la retirada del paciente del estudio. En el otro estudio, cuatro de los catorce pacientes a los que se administró ISRS tuvieron que cambiar el fármaco por efectos adversos importantes ¹³⁶ .	CALIDAD MUY BAJA

2.3.2.2. Intervenciones psicológicas

La aplicación de intervenciones psicológicas para mejorar los síntomas de depresión y/o ansiedad en pacientes con EPOC también han sido evaluadas en estudios de pequeño tamaño muestral. Una reciente RS incluye 9 estudios en los que se investiga la efectividad de diversas técnicas (terapia cognitivo conductual [TCC], intervenciones educativas basadas en TCC, psicoterapia y relajación muscular progresiva) en una población conformada mayoritariamente por pacientes con EPOC moderada/grave y ansiedad y/o depresión considerada leve o moderada¹³⁷.

Síntomas depresivos y ansiedad	
Los resultados de esta RS muestran un pequeño aunque significativo efecto de las intervenciones psicológicas a la hora de reducir la ansiedad, pero únicamente al compararse con la situación basal de los pacientes, no al compararse con el grupo control. Los estudios en los que se valoró la efectividad de estas técnicas para reducir los síntomas depresivos encontraron resultados contradictorios, al igual que aquellos en los que se evaluó la calidad de vida de los pacientes.	CALIDAD MUY BAJA

Cuatro de los 7 estudios en los que se evaluó la depresión encontraron resultados significativamente favorables asociados a las intervenciones psicológicas, aunque sólo al compararse con el estado basal, no encontrándose diferencias en la comparación con los grupos control. Por otro lado, los resultados de un ECA posterior parecen indicar que la TCC ofrece una pequeña mejoría tanto de los síntomas de ansiedad como de depresión en comparación con los cuidados habituales en pacientes con EPOC.		
Calidad de vida		
En el caso de la calidad de vida, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos, aunque en alguno de los estudios se observó alguna mejoría con respecto a la situación al inicio del estudio ¹³⁷ . Los resultados de un ECA posterior no encontraron diferencias al respecto de la calidad de vida entre la TCC y los cuidados habituales de pacientes con EPOC ¹³⁸ . En este sentido, en otro ECA en el que se evaluaba la eficacia de una intervención llevada a cabo por enfermeras y basada en los principios del TCC y el autocuidado, se observó que los pacientes que recibieron la intervención presentaron mejores puntuaciones en las escalas mediante las que se valoraron ansiedad, depresión y calidad de vida que los que recibieron los cuidados habituales al final de los 9 meses de seguimiento. Sin embargo, dado que las puntuaciones basales eran ligeramente diferentes entre ambos grupos, aunque no de manera significativa, hay que tomar estos resultados con cautela ¹³⁹ .	CALIDAD MUY BAJA	

2.3.2.3. Rehabilitación respiratoria

En otra RS se comparó la eficacia de los programas de rehabilitación respiratoria ambulatoria, con los cuidados habituales y con programas exclusivamente educativos. Dentro de los programas de rehabilitación respiratoria se incluyeron aquellos con una duración igual o superior a 4 semanas y que ofrecían al menos 2 sesiones semanales de entrenamiento supervisado. También se incluyeron programas multidisciplinarios que, además de los ejercicios, incluían otras actuaciones. Por otro lado, es importante destacar que en los estudios incluidos en la revisión no se tenía en cuenta el estado psicológico del paciente a la hora de incorporarlo al estudio, es decir, la población de estudio de esta revisión estaba compuesta de pacientes diagnosticados de EPOC, con síntomas clínicos y subclínicos de ansiedad y depresión, e incluso sin ninguna de ambas condiciones¹⁴⁰.

Síntomas depresivos	
La RS incluyó 6 ECA, con una duración entre 5 y 12 semanas, aunque en uno de los estudios el seguimiento se prolongó hasta un año, en pacientes con EPOC moderada o grave. En los 6 estudios se evaluó la efectividad de la rehabilitación en el tratamiento de la depresión. Se observó un efecto beneficioso moderado en la reducción de los síntomas de depresión y significativo a favor de los programas de rehabilitación multidisciplinarios al ser comparados con los cuidados habituales. Estos programas también parecen ofrecer mejores resultados que los programas únicamente educativos, aunque en este caso no se alcanzó la significación estadística. Tampoco resultó significativa la comparación entre programas de rehabilitación con ejercicios frente a los cuidados habituales. Al cabo de un año, las diferencias frente a los cuidados habituales no fueron significativas. La proporción de pacientes deprimidos al año fue similar entre el grupo que recibió la rehabilitación y el grupo control ¹⁴⁰ .	CALIDAD MUY BAJA
Ansiedad	
También se evaluó en los 6 estudios la efectividad de la rehabilitación respiratoria en el tratamiento de la ansiedad. Se observó un pequeño efecto beneficioso, pero significativo, asociado al tratamiento. El análisis de subgrupos mostró que rehabilitación multidisciplinaria era superior, tanto a los cuidados habituales como a los programas únicamente educativos, aunque sólo se alcanzó la significación estadística para la primera de las comparaciones. No se encontraron diferencias significativas al comparar la rehabilitación con ejercicios frente a cuidados habituales. Según uno de los estudios, el efecto de la rehabilitación sobre la ansiedad disminuía con el tiempo, no encontrándose diferencias significativas entre la rehabilitación pulmonar y los cuidados habituales al cabo de un año ¹⁴⁰ .	CALIDAD MUY BAJA

Calidad de vida	
Los resultados acerca del efecto de la rehabilitación respiratoria sobre la calidad de vida son contradictorios. Cuando se compara con los cuidados habituales, la rehabilitación multidisciplinaria parece mejorar la calidad de vida, aunque los resultados no son significativos en todos los estudios y, además, de nuevo el efecto parece disminuir con el tiempo. Cuando se comparan con los programas educativos, los resultados también parecen favorecer la rehabilitación respiratoria; sin embargo, las diferencias no son significativas, e incluso en uno de los estudios parecía observarse un mayor beneficio asociado a los programas educativos ¹⁴⁰ .	CALIDAD MUY BAJA
En un ECA posterior a la revisión, de pequeño tamaño muestral, se observó que los pacientes que asistieron durante 2 meses a un programa de rehabilitación multidisciplinaria mejoraron significativamente las puntuaciones de depresión, disnea y calidad de vida con respecto a su situación basal. También se observó una mejoría en los síntomas de ansiedad, sin que se alcanzase la significación estadística. En el grupo control no se observaron cambios significativos con respecto a su situación basal ¹⁴¹ .	CALIDAD MUY BAJA

2.3.2.4 Preferencias de los pacientes

No hay muchas pruebas científicas al respecto de qué tipo de tratamiento (farmacológico frente a intervenciones psicológicas) es más valorado por los pacientes con EPOC y síntomas de ansiedad y/o depresión. En un estudio sobre pacientes mayores con EPOC moderada o grave y diagnosticados de depresión, tan sólo el 28% aceptó seguir un tratamiento farmacológico. El 72% restante lo rechazó por diversos motivos, aunque en bastantes casos se debió a creencias erróneas de los pacientes. Por otro lado, entre los que aceptaron recibir tratamiento farmacológico, sólo el 50% completó el estudio. La mayoría de los pacientes abandonó el estudio a causa de los efectos adversos¹⁴².

2.3.2.5 Evaluación económica

No se identificaron evaluaciones económicas acerca de las intervenciones planteadas en este apartado.

Resumen de la evidencia

Calidad global de la evidencia muy baja	Los ISRS parecen mejorar en cierta medida los síntomas de ansiedad y depresión, aunque el pequeño tamaño muestral de los estudios y su baja calidad impiden llegar a conclusiones sólidas acerca de su efectividad en el tratamiento de la ansiedad y depresión en pacientes con EPOC ^{131-133,136} .
Calidad global de la evidencia muy baja	En cuanto a los AT, la evidencia es contradictoria; no se han encontrado diferencias entre la doxepina y placebo en el tratamiento de la depresión. Sin embargo, en otro ECA, la nortriptilina se mostró más eficaz que el placebo al reducir en mayor medida los síntomas de depresión en pacientes diagnosticados de EPOC. Por otro lado, no se han observado diferencias entre los AT y placebo con respecto al tratamiento de la ansiedad ¹³⁴⁻¹³⁶ .
Calidad global de la evidencia muy baja	Los efectos adversos de los fármacos antidepresivos provocan un porcentaje importante de abandono del tratamiento ^{131,132,134,136} .
Calidad global de la evidencia muy baja	Las intervenciones psicológicas mejoran los síntomas de depresión y ansiedad en los pacientes con EPOC en comparación con su situación inicial, aunque no se ha logrado demostrar que haya diferencias con los cuidados habituales. Las intervenciones basadas en el tratamiento cognitivo-conductual muestran ligeras diferencias a favor de las intervenciones psicológicas al compararse con grupos control ¹³⁷⁻¹³⁹ .
Calidad global de la evidencia muy baja	Los programas de rehabilitación respiratoria multidisciplinaria mejoran moderadamente los síntomas de depresión, ansiedad y calidad de vida en comparación con los cuidados habituales, aunque el efecto de la rehabilitación respiratoria sobre dichos síntomas disminuye con el tiempo, sin encontrarse diferencias significativas al año ^{140,141} .

Recomendaciones

Buena práctica clínica	En pacientes con EPOC la ansiedad y la depresión deben ser tratadas de la manera habitual, si bien hay que tener en cuenta la edad de los pacientes, efectos adversos de los fármacos e interacciones farmacológicas, sobre todo en pacientes polimedcados.
Débil	En pacientes con EPOC con síntomas de ansiedad y/o depresión y con escasa predisposición a seguir un tratamiento farmacológico, se sugiere ofrecer tratamiento psicológico basado en principios de la terapia cognitivo-conductual.
Débil	En pacientes con EPOC y síntomas de ansiedad y/o depresión subsidiarios de rehabilitación respiratoria se sugiere un programa multidisciplinar de rehabilitación respiratoria.

Bibliografía

- Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N.º 2006/01. 2007.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-Grade evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:383-94.
- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2010.
- Marzo CM, Alonso-Coello P. Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerzade las recomendaciones. GRADE Working Group. *Aten Primaria.* 2006;37.
- Postma D, Anzueto A, Calverley P, Jenkins C, Make BJ, Sciurba FC, et al. A new perspective on optimal care for patients with COPD. A new perspective on optimal care for patients with COPD. *Prim Care Respir J.* 2011;20:205-9.
- McKenzie DK, Abramson M, Crockett AJ, Glasgow N, Jenkins S, McDonald C, et al, on behalf of The Australian Lung Foundation. The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2010.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2010). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre; 2010. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2011). [sede Web]. GOLD 2011 [acceso 10 Ene 2012]. Disponible en: www.goldcopd.org. 2011.
- Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, Van der MT, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155:179-91.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006;61(10):854-62.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede Web]. (acceso 2 Nov 2011). Disponible en: <https://sinaem4.agedem.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=dDetalleForm>.
- Rodrigo GJ, Nannini LJ. Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20:495-502.
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364:1093-103.
- Shukla VK, Chen S, Boucher M, Mensinkai S, Dales R. Long-acting β_2 -agonists for the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with reversible and nonreversible airflow obstruction: a systematic review of clinical effectiveness (Technology report no 65). Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006.
- Neyt M, Van den Bruel A, Gailly J, Thiry N, Devriese S. Tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: Health Technology Assessment. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2009. KCE reports 108C. D/2009/10.273/20. Disponible en: <http://www.kce.fgov.be>.
- Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J.* 2011;37:273-9.
- Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med.* 2011;105:719-26.
- Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010;65:473-9.
- LaForce C, Aumann J, De Teresa PL, Iqbal A, Young D, Owen R, et al. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 µg) in patients with chronic obstructive

- tive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24:162-8.
20. Magnussen H, Verkindre C, Jack D, Jadayel D, Henley M, Woessner R, et al. Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med.* 2010;104:1869-76.
 21. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res.* 2010;11:135.
 22. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J.* 2011;38:797-803.
 23. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:155-62.
 24. Rutten-van Molken MP, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Eur J Health Econ.* 2007;8:123-35.
 25. Gani R, Griffin J, Kelly S, Rutten-van MM. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. *Prim Care Respir J.* 2010;19:68-74.
 26. Naik S, Kamal KM, Keys PA, Mattei TJ. Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinic Outcomes Res.* 2010;2:25-36.
 27. Oba Y. Cost-effectiveness of long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:575-82.
 28. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Monz BU, FitzGerald JM. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. *Value Health.* 2005;8:32-46.
 29. Price D, Gray A, Gale R, Asukai Y, Mungapen L, Lloyd A, et al. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respir Med.* 2011;105:1635-47.
 30. Breekeveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, Lammers JW, Herings RM. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respir Med* 2007;101:1398-405.
 31. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax.* 2008;63:831-8.
 32. Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, Lassen C, Jadayel D, Dederichs J, et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:353-63.
 33. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest.* 2008;134:255-62.
 34. Riemsma R, Lhachimi SK, Armstrong N, Van Asselt, Allen A, Manning N, et al. Roflumilast for the management of severe chronic obstructive pulmonary disease: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd.; 2011.
 35. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhana MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clin Epidemiol.* 2011;3:107-29.
 36. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
 37. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2002;162:2527-36.
 38. Weatherall M, Clay J, James K, Perrin K, Shirlcliffe P, Beasley R. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2009;14:983-90.
 39. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). TA244 Chronic obstructive pulmonary disease-roflumilast: guidance. [sede Web] (acceso 19 Feb 2012). Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13649/57889/57889.pdf>. 2012.
 40. Merck Sharp & Dohme. Chronic obstructive pulmonary disease -roflumilast: Merck Sharp & Dohme. [Actualizado 7 Sept 2011; citado 18 Enero 2012]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave24/13/Consultation/EvaluationReport/ManufacturerSubmissions/MSD/pdf/English>.
 41. Grandjean EM, Berthet PH, Ruffmann R, Leuenberger P. Cost-effectiveness analysis of oral N-acetylcysteine as a preventive treatment in chronic bronchitis. *Pharmacol Res.* 2000;42:39-50.
 42. Poole P, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD001287.
 43. Stey C, Steurer J, Bachmann S, Medici TC, Tramer MR. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 2000;16:253-62.
 44. Sutherland ER, Crapo JD, Bowler RP. N-acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2006;3:195-202.
 45. Tan-Reyes MA. The role of N-acetylcysteine in reducing number of exacerbations in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease; a meta-analysis. *Respirology.* 2009;14:A268.
 46. Sayiner A, Aytemur ZA. N-acetylcysteine in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease associated with increased sputum [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:A3123.
 47. Schermer T, Chavannes N, Dekhuijzen R, Wouters E, Muris J, Akkermans R, et al. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis. *Respir Med.* 2009;103:542-51.
 48. Stav D, Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study. *Chest.* 2009;136:381-6.
 49. Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. a double-blind controlled study. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1980;111:93-108.
 50. Bachh AA, Shah NN, Bhargava R, et al. Effect of oral N-Acetylcysteine in COPD-a randomised controlled trial. *JK-Practitioner.* 2007;14:12-6.
 51. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis.* 1983;64:405-15.
 52. Borgia M, Sepe N, Ori-Belometti M, Borgia R. Comparison between acetylcysteine and placebo in the long term treatment of chronic bronchitis [Confronto tra acetilcisteina e placebo nel trattamento a lungo termine della bronchite cronica]. *Gazzetta Medica Italiana.* 1981;140:467-72.
 53. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax.* 1985;40:832-5.
 54. Decramer M, Rutten-van MM, Dekhuijzen PN, Troosters T, Van HC, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1552-60.
 55. Grassi C, Morandini GC. A controlled trial of intermittent oral acetylcysteine in the long-term treatment of chronic bronchitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1976;09:393-6.
 56. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Maltbaek N, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med.* 1994;88:531-5.
 57. Jackson IM, Barnes J, Cooksey P. Efficacy and tolerability of oral acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis: a double-blind placebo controlled study. *J Int Med Res.* 1984;12:198-206.
 58. Meister R. Long-term therapy with acetylcysteine retard tablets in patients with chronic bronchitis: a double-blind, placebo controlled study. 1986.
 59. Nowak D, Carati L, Pirozynski M. Long-term administration of N-acetylcysteine reduces the number of acute exacerbation episodes in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: report of the BREATHE study. *Eur Res J.* 1999;14 Suppl:3815-25.
 60. Parr GD, Huitson A. Oral Fabrol (oral N-acetyl-cysteine) in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest.* 1987;81:341-8.
 61. Pela R, Calcagni AM, Subiaco S, Isidori P, Tubaldi A, Sanguinetti CM. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration.* 1999;66:495-500.
 62. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J.* 1988;1:351-5.
 63. Grassi C, Casali L, Ciaccia A, et al. Terapia intervallare con l'associazione carbocisteina-sobrerolo nella profilassi delle riacutizzazioni della bronchite cronica. *Italian J Chest Dis.* 1994;48:17-26.
 64. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration.* 1996;63:174-80.
 65. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2008;371:2013-8.
 66. Grillage M, Barnard-Jones K. Long-term oral carbocisteine therapy in patients with chronic bronchitis. A double blind trial with placebo control. *Br J Clin Pract.* 1985;39:395-8.
 67. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001288.
 68. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest.* 2001;119:1190-209.
 69. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2008;133:756-66.
 70. Riancho JA, Portero I, Cubian I. Eficacia de los glucocorticoides en las reagudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva cronica: metaanalisis de los estudios publicados. *Med Clin (Barc).* 2000;114:681-4.
 71. Schweiger TA, Zdanowicz M. Systemic corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67:1061-9.
 72. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2003;348:2618-25.
 73. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:407-12.
 74. Jette DU, Bourgeois MC, Buchbinder R. Pulmonary rehabilitation following acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Phys Ther.* 2010;9:9-12.
 75. Marciniuk DD, Brooks D, Butcher S, Debigare R, Dechman G, Ford G, et al. Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: practical issues: a Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Can Respir J.* 2010;17:159-68.
 76. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2007;131 Suppl:4S-42S.
 77. Puhana MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD005305.
 78. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, Ward K, Creasey J, Steier JS, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2010;65:423-8.

79. Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respir Med.* 2005;99:1297-302.
80. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *Br Med J.* 2004;329:1209.
81. Ghanem M, Elaál EA, Mehany M, Tolba K. Home-based pulmonary rehabilitation program: effect on exercise tolerance and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Ann Thorac Med.* 2010;5:18-25.
82. Clini EM, Crisafulli E, Costi S, Rossi G, Lorenzi C, Fabbri LM, et al. Effects of early inpatient rehabilitation after acute exacerbation of COPD. *Respir Med.* 2009;103:1526-31.
83. Fiore MC, Jaén CR, Baker TG, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008.
84. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:233-9.
85. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasanté C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000;118:981-9.
86. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J.* 2008;32:844-53.
87. Hylkema MN, Sterk PJ, De Boer WI, Postma DS. Tobacco use in relation to COPD and asthma. *Eur Respir J.* 2007;29:438-45.
88. Wagy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from a systematic review. *Respir Med.* 2004;98:805-15.
89. Jiménez Ruiz CA, De Granda Orive JI, Riesco Miranda JA. Abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo en EPOC. En: Güell R, De Lucas P, eds. Tratado de rehabilitación respiratoria. Madrid: Ars Medica; 2005.
90. Cabezas C, Robledo de Dios T, Marqués F, Ortega R, Megido MJ. Recomendaciones sobre el estilo de vida. *Aten Primaria.* 2007;39 Supl:27-46.
91. Sundblad BM, Larsson K, Nathell L. High rate of smoking abstinence in COPD patients: Smoking cessation by hospitalization. *Nicotine Tob Res.* 2008;10:883-90.
92. Wang D, Connock M, Barton P, Fry-Smith A, Aveyard P, Moore D. 'Cut down to quit' with nicotine replacement therapies in smoking cessation: a systematic review of effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2008;12(2):iii-xi, 1.
93. Christenhusz L, Pieterse M, Seydel E, Van der PJ. Prospective determinants of smoking cessation in COPD patients within a high intensity or a brief counseling intervention. *Patient Educ Couns.* 2007;66:162-6.
94. Crowley TJ, Andrews AE, Cheney J, Zerbe G. Carbon monoxide assessment of smoking in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Addictive Behaviors.* 1989;14:493-502.
95. Crowley TJ, Macdonald MJ, Walter MI. Behavioral anti-smoking trial in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;119:193-204.
96. Hilberink SR, Jacobs JE, Breteler MH, De VH, Grol RP. General practice counseling for patients with chronic obstructive pulmonary disease to quit smoking: impact after 1 year of two complex interventions. *Patient Educ Couns.* 2011;83:120-4.
97. Monnikhof E, Van der PJ, Mulder H, et al. The effect of a minimal contact smoking cessation programme in out-patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pre-post-test study. *Patient Educ Couns.* 2004;52:231-6.
98. Pederson LL, Wanklin JM, Lefcoe NM. The effects of counseling on smoking cessation among patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Addict.* 1991;26:107-19.
99. Turner SA, Daniels JL, Hollandsworth JG. The effects of a multicomponent smoking cessation program with chronic obstructive pulmonary disease outpatients. *Addict Behav.* 1985;10:87-90.
100. Wilson JS, Fitzsimons D, Bradbury I, Stuart EJ. Does additional support by nurses enhance the effect of a brief smoking cessation intervention in people with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease? A randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2008;45:508-17.
101. Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest.* 2006;130:334-42.
102. Van Schayck CP, Kaper J, Wagena EJ, Wouters EF, Severens JL. The cost-effectiveness of antidepressants for smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Addiction.* 2009;104:2110-7.
103. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax.* 2010;65:711-8.
104. Berlin I, Jacob N, Coudert M, Perriot J, Schultz L, Rodon N. Adjustment of nicotine replacement therapies according to saliva cotinine concentration: the ADONIS® trial—a randomized study in smokers with medical comorbidities. *Addiction.* 2011;106:833-43.
105. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhán MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J.* 2009;34:634-40.
106. Berlin I. Therapeutic strategies to optimize the efficacy of nicotine replacement therapies. *COPD.* 2009;6:272-6.
107. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2009;338:b1024.
108. Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug Alcohol Rev.* 2003;22:203-20.
109. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1571-5.
110. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, Van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2005;165:2286-92.
111. Bolin K, Wilson K, Benhaddi H, et al. Cost-effectiveness of varenicline compared with nicotine patches for smoking cessation: results from four European countries. *Eur J Public Health.* 2009;19:650-4.
112. Ebbert JO, Wyatt KD, Zirakzadeh A, Burke MV, Hays J. Clinical utility of varenicline for smokers with medical and psychiatric comorbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:421-30.
113. Mohanasundaram UM, Chitkara R, Krishna G. Smoking cessation therapy with varenicline. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3:239-51.
114. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest.* 2011;139:591-9.
115. Nota informativa del 9 de enero de 2008 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre la revisión de la información de seguridad de la varenicline en Europa. [sede Web] (acceso 5 Ene 2012). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/NI_2008-01_varenicline.htm.
116. Hansen EC, Walters J, Baker RW. Explaining chronic obstructive pulmonary disease (COPD): perceptions of the role played by smoking. *Social Health Illn.* 2007;29:730-49.
117. Schofield I, Kerr S, Tolson D. An exploration of the smoking-related health beliefs of older people with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Nurs.* 2007;16:1726-35.
118. Wilson JS, Elborn JS, Fitzsimons D. 'It's not worth stopping now': why do smokers with chronic obstructive pulmonary disease continue to smoke? A qualitative study. *J Clin Nurs.* 2011;20:819-27.
119. Winstanley L, Daunt M, Macfarlane J. Doctors' attitude towards current smokers with chronic obstructive pulmonary disease and its impact on delivering smoking cessation advice. *J Smoking Cessation.* 2008;3:133-5.
120. Zhang MW, Ho RC, Cheung MW, Fu E, Mak A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;33:217-23.
121. Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J.* 2008;31:667-77.
122. Bosley CM, Corden ZM, Rees PJ, Cochrane GM. Psychological factors associated with use of home nebulized therapy for COPD. *Eur Respir J.* 1996;9:2346-50.
123. Garrod R, Marshall J, Barley E, Jones PW. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J.* 2006;27:788-94.
124. Coultas DB, Edwards DW, Barnett B, Wludyka P. Predictors of depressive symptoms in patients with COPD and health impact. *COPD.* 2007;4:23-8.
125. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, and validation of the BASDEC screening questionnaire. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15:1090-6.
126. McKeith HC, Spence SH, Tate RL. Adjustment to chronic obstructive pulmonary disease: the importance of psychological factors. *Eur Respir J.* 2002;19:47-53.
127. Management of COPD Working Group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of outpatient chronic obstructive pulmonary disease. Washington (DC): Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2007.
128. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2009) clinical guideline 91. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG91>.
129. Gift AG, McCrone SH. Depression in patients with COPD. *Heart Lung.* 1993;22:289-97.
130. Yesavage JA. Depression in the elderly. How to recognize masked symptoms and choose appropriate therapy. *Postgrad Med.* 1992;91:255-8, 261.
131. Eiser N, Harte R, Spiros K, Phillips C, Isaac MT. Effect of treating depression on quality-of-life and exercise tolerance in severe COPD. *COPD.* 2005;2:233-41.
132. Lacasse Y, Beaudoin L, Rousseau L, Maltais F. Randomized trial of paroxetine in end-stage COPD. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2004;61:140-7.
133. Silvertooth EJ, Doraiswamy PM, Clary GL, Babyak MA, Wilkerson N, Hellegars C, et al. Citalopram and quality of life in lung transplant recipients. *Psychosomatics.* 2004;45:271-2.
134. Light RW, Merrill EJ, Despars J, Gordon GH, Mutalipassi LR. Doxepin treatment of depressed patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 1986;146:1377-80.
135. Borson S, McDonald GJ, Gayle T, Deffebach M, Lakshminarayan S, VanTuinen C. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics.* 1992;33:190-201.
136. Usmani ZA, Carson KV, Cheng JN, Esterman AJ, Smith BJ. Pharmacological interventions for the treatment of anxiety disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;11:CD008483.
137. Baraniak A, Sheffield D. The efficacy of psychologically based interventions to improve anxiety, depression and quality of life in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns.* 2011;83:29-36.
138. Hynninen MJ, Bjerke N, Pallesen S, Bakke PS, Nordhus IH. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for anxiety and depression in COPD. *Respir Med.* 2010;104:986-94.

139. Lamers F, Jonkers CC, Bosma H, Chavannes NH, Knottnerus JA, Van Eijk JT. Improving quality of life in depressed COPD patients: effectiveness of a minimal psychological intervention. *COPD*. 2010;7:315-22.
140. Coventry PA, Hind D. Comprehensive pulmonary rehabilitation for anxiety and depression in adults with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2007;63:551-65.
141. Paz-Diaz H, Montes de OM, Lopez JM, Celli BR. Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86:30-6.
142. Yohannes AM, Connolly MJ, Baldwin RC. A feasibility study of antidepressant drug therapy in depressed elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:451-4.

Anexo 3

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	1600 µg/día	40-50 s	15-20 min	3-6h
	Terbutalina	TH: 500 µg/inh	500 µg/6 h	6 mg/día	40-50 se	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: 2,5 µg/inh	18 µg/24 h 5 µg/24 h	18 µg/día 5 µg/día	30 min	3 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
	Aminofilina	i.v.: 240 mg	0,6 mg/kg/h	0,6 mg/kg/h	20 min	3 h	6 h

AH: Accuhaler; AL: Aerolizer; BH: Breezhaler; CI: cápsulas inhaladas; HA: Handihaler; ICP: inhalador de cartucho presurizado; inh: inhalación; i.v.: intravenosa; p.o.: oral; TH: Turbuhaler; RM: Respimat.

Características de los fármacos antiinflamatorios y mucolíticos o antioxidantes para el tratamiento de la EPOC

	Principio activo	Presentación	Dosis recomendada	Dosis máxima	Efectos adversos
Corticoides inalados	Beclometasona	ICP: 250 µg/inh	250-500 µg/12 h	2.000 µg/día	Tos, candidiasis orofaríngea, aftas, disfonía, neumonía, cataratas, glaucoma.
	Budesonida	ICP: 200 µg/inh TH: 200-400 µg/inh NZ: 200 µg/inh AL: 200-400 µg/inh	400 µg/12 h	1.600 µg/día	
	Fluticasona	ICP: 250 µg/inh AH: 500 µg/inh	500 µg/12 h	1.000 µg/día	
LABA/CI	Fluticasona/salmeterol	AH: 250/50 µg/inh AH: 500/50 µg/inh*	250/50 µg/12 h 500/50 µg/12 h	1000/100 µg /día	Los propios de los CI y LABA
	Budesonida/formoterol	TH: 160/4,5 µg/inh TH: 320/9 µg/inh*	160/4,5 µg/12 h 320/9 µg/12 h	640/18 µg/día	
Corticoides orales	Prednisona	OR: 2,5,10,30 mg	0,5-1 mg/kg/día		Osteoporosis, hiperglucemia, úlcera gástrica, candidiasis orofaríngea, insuficiencia adrenocortical, acné, hirsutismo
	Metilprednisolona	OR: 4,16,40 mg			
	Deflazacort	OR: 6, 30 mg			
Inhibidores de la fosfodiesterasa 4	Roflumilast	OR: 500 µg	500 µg/día	500 µg/día	Diarrea, náuseas, pérdida de peso
Mucolíticos/antioxidantes	Carbocisteína	OR: 250, 500 mg	250-500 mg/8-12 h	1.500 mg/día	Diarrea, náuseas
	N-acetilcisteína	OR: 200, 600 mg	200 mg/8h 600 mg/día	600 mg/día	

AH: Accuhaler; CAP: cápsulas para inhalación; ICP: inhalador de cartucho presurizado; NZ: Novolizer; OR: oral; TH: Turbuhaler; AL: Aerolizer.

*Dosis aprobada para su utilización en EPOC en España