



SEPAR habla

## Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento no farmacológico



Borja G. Cosío<sup>a,b,\*</sup>, Carme Hernández<sup>b,c</sup>, Eusebi Chiner<sup>d</sup>, Elena Gimeno-Santos<sup>e,f</sup>,  
Eulogio Pleguezuelos<sup>g</sup>, Nuria Seijas<sup>c</sup>, David Rigau<sup>h</sup>, José Luis López-Campos<sup>b,i</sup>,  
Juan José Soler-Cataluña<sup>b,j</sup>, Myriam Calle<sup>k</sup>, Marc Miravittles<sup>b,l</sup> y Ciro Casanova<sup>m</sup>,  
en nombre del equipo de trabajo de GesEPOC 2021<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, Palma de Mallorca, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup> Dispositivo Transversal de Hospitalización a Domicilio, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

<sup>e</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínic de Barcelona

<sup>f</sup> Programa de enfermedades no transmisibles y medio ambiente, Instituto de Salud Global (ISGlobal) de Barcelona, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital de Mataró, Mataró (Barcelona), España

<sup>h</sup> Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona, España

<sup>i</sup> Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, España

<sup>j</sup> Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

<sup>k</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos; Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

<sup>l</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España

<sup>m</sup> Servicio de Neumología-Unidad de Investigación, Hospital Universitario de La Candelaria, Universidad de La Laguna, Tenerife, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 18 de agosto de 2021

Aceptado el 19 de agosto de 2021

On-line el 17 de septiembre de 2021

#### Palabras clave:

Nutrición

Reducción de volumen pulmonar

Rehabilitación pulmonar

Actividad física

Oxigenoterapia

Trasplante pulmonar

### R E S U M E N

La nueva edición de 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC 2021) propone, junto al tratamiento farmacológico ajustado por estratificación de riesgo y fenotipo, el abordaje personalizado de los rasgos tratables, definidos como una característica (clínica, fisiológica o biológica) que se puede identificar mediante pruebas diagnósticas o biomarcadores y que tiene un tratamiento específico. Existen algunos rasgos tratables que tienen un tratamiento no farmacológico y que no fueron contemplados en detalle en la guía, como puede ser la desnutrición, el sedentarismo, el enfisema o la insuficiencia respiratoria. En este capítulo de GesEPOC 2021 se presenta una actualización narrativa con recomendaciones sobre tratamiento dietético, actividad física, rehabilitación respiratoria, oxigenoterapia, ventilación no invasiva, reducción de volumen y trasplante pulmonar. Además, se incluye una pregunta PICO con recomendación sobre el uso de oxígeno suplementario durante el ejercicio en pacientes con EPOC sin hipoxemia grave.

© 2021 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Spanish COPD Guidelines (GesEPOC 2021): Non-pharmacological Treatment Update

#### A B S T R A C T

In addition to recommendations for pharmacological treatment stratified for risk and phenotype, the new 2021 edition of the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC 2021) proposes a personalized approach to treatable traits, defined as a characteristic (clinical, physiological, or biological) that can be identified by diagnostic tests or biomarkers, for which a specific treatment is available. Some treatable traits, such as malnutrition, sedentarism, emphysema or respiratory failure, can be treated with non-pharmacological therapies, and this was not covered in detail in the guidelines. This section of GesEPOC 2021 includes

#### Keywords:

Nutrition

Lung volume reduction

Lung rehabilitation

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [borja.cosio@ssib.es](mailto:borja.cosio@ssib.es) (B.G. Cosío).

◇ En el [anexo](#) se relaciona a los miembros del equipo de trabajo de GesEPOC 2021.

Physical activity  
Oxygen therapy  
Lung transplantation

a narrative update with recommendations on dietary treatment, physical activity, respiratory rehabilitation, oxygen therapy, non-invasive ventilation, volume reduction, and lung transplantation. A PICO question with recommendations on the use of supplemental oxygen during exercise in COPD patients without severe hypoxemia is also included.

© 2021 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

A pesar de que el pilar del tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se basa en el de tipo farmacológico, fundamentalmente inhalado, existen aspectos igualmente importantes en su manejo que deben abordarse de forma integrada en cada paciente. La reciente actualización del tratamiento farmacológico de la EPOC<sup>1</sup> incluye la recomendación de contemplar, tras el diagnóstico, una serie de medidas generales que se deben tener en cuenta en todo paciente afectado y que comprenden, entre otras, la adecuada nutrición y la actividad física regular adaptada a su edad y a sus condiciones físicas. También incluye como novedad el abordaje terapéutico de los rasgos tratables, definidos como una característica (clínica, fisiológica o biológica) que se puede identificar mediante pruebas diagnósticas o biomarcadores y que tiene un tratamiento específico. Algunos de los aspectos generales del tratamiento pueden considerarse también como rasgos tratables, como la desnutrición o el sedentarismo, y como tales los abordaremos en este capítulo. Es de especial interés para GesEPOC 2021 la revisión de las directrices relacionadas con el abordaje de algunos de los rasgos tratables de forma específica. De este modo, se hará una revisión de la evidencia científica para elaborar unas directrices sobre la dieta para el paciente con desnutrición, sobre la actividad física para el paciente sedentario, rehabilitación respiratoria para el abordaje de la disnea, sobre la reducción de volumen para el paciente con enfisema, el trasplante pulmonar para el paciente con enfermedad avanzada y sobre la oxigenoterapia y la ventilación mecánica para los pacientes con insuficiencia respiratoria.

En este capítulo se elaboró además una pregunta PICO y una recomendación clínica sobre el uso de oxígeno suplementario durante el ejercicio en pacientes con EPOC sin hipoxemia grave. Las principales directrices están recogidas en la [tabla 1](#).

La metodología utilizada para elaborar la recomendación incluida en este capítulo se puede consultar en la publicación sobre la actualización de la GesEPOC 2021<sup>1</sup>.

## Tratamiento no farmacológico de los rasgos tratables

### Nutrición

El bajo peso y la malnutrición es un rasgo tratable frecuente en los pacientes con EPOC (25-35% de los casos) y repercute negativamente en el aparato respiratorio, la musculatura de las extremidades y el sistema inmunitario<sup>2</sup>. Esto conduce a una mayor pérdida de la función pulmonar expresada por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), mayor deterioro del tejido pulmonar con un mayor porcentaje de enfisema, disminución de la capacidad de ejercicio y aumento de la mortalidad<sup>3,4</sup>.

El grupo de trabajo GesEPOC considera que se debe hacer una valoración del estado nutricional en todos los pacientes con EPOC. La valoración del estado nutricional inicial del paciente se hará con el índice de masa corporal (IMC)<sup>5</sup>. Los pacientes con malnutrición (definida por la Organización Mundial de la Salud como un IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) y los obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) pueden requerir una evaluación más profunda de su estado nutricional con bioimpedancia eléctrica para la estimación del índice de masa libre de

**Tabla 1**

Directrices y consideraciones generales sobre el abordaje médico de rasgos tratables de la EPOC

Abordaje del rasgo tratable	Directrices
Desnutrición	La valoración del estado nutricional es fundamental en el paciente con EPOC. Evitar el bajo peso y la desnutrición mejora la capacidad de ejercicio y la supervivencia
Sedentarismo	Evitar el sedentarismo y estimular el ejercicio físico diario es beneficioso para el paciente con EPOC y debe aconsejarse de forma generalizada
Rehabilitación para el abordaje de la disnea	La rehabilitación pulmonar mejora la disnea, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida y debe aconsejarse en todos los pacientes con EPOC La rehabilitación pulmonar iniciada precozmente (<4 semanas) después de una hospitalización reduce el riesgo de reingreso hospitalario y la mortalidad
Insuficiencia respiratoria	La oxigenoterapia crónica domiciliar durante un mínimo de 16 horas al día en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria mejora la supervivencia. En pacientes con hipoxemia y desaturación al esfuerzo no existen evidencias de que mejore la supervivencia ni la capacidad de ejercicio, por lo que se propone individualizar en pacientes sintomáticos por su efecto sobre la disnea
Hipercapnia crónica	La ventilación mecánica domiciliar a largo plazo en los pacientes con EPOC estable hiperatóxicos con historia de exacerbaciones acidóticas previas, debe recomendarse por sus beneficios en el pronóstico

grasa y apoyarse en unidades de nutrición para optimizar el grado de soporte nutricional.

El grupo de trabajo GesEPOC considera que se debe aplicar soporte nutricional en el paciente malnutrido, aunque su intensidad y duración no están bien establecidas y reflejan la falta de conocimiento sobre los mecanismos etiopatogénicos que conducen a esta situación en la EPOC. A pesar de estas limitaciones, en los pacientes con EPOC malnutridos, el suplemento nutricional con dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados y antioxidantes (vitaminas C y E y selenio) consigue aumentar el peso y mejorar la fuerza muscular, la actividad física, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida<sup>6-8</sup>.

El desafío futuro para el campo de la nutrición clínica en el manejo de la desnutrición en la EPOC es identificar y caracterizar los objetivos específicos de la intervención nutricional (desequilibrio energético, sarcopenia, caquexia y fragilidad) que favorezcan intervenciones mejor dirigidas.

La obesidad también es otro posible factor en los pacientes con EPOC, ya que puede limitar la capacidad de ejercicio, producir restricción respiratoria y agravar la disnea<sup>9</sup>. No obstante, su impacto en el pronóstico de la enfermedad es menor que la malnutrición. En su manejo debemos tratar de disminuir la masa grasa, por lo que es esencial el consejo dietético y el promover la actividad física<sup>10</sup>.

Por último, especial consideración debe hacerse sobre la suplementación dietética con vitamina D. Un metaanálisis reciente de 4 ensayos controlados demuestra que la administración oral de vitamina D reduce las exacerbaciones moderadas-graves en

pacientes con EPOC, pero solo en aquellos casos con niveles de vitamina D < 25 nmol/L<sup>11</sup>. Con base en estos datos, se propone evaluar de forma rutinaria los niveles de vitamina D en pacientes con EPOC y fenotipo agudizador y pautar tratamiento sustitutivo para mantener niveles > 25 nmol/L<sup>11</sup>.

### Actividad física

La evidencia científica sobre los efectos de la actividad física (AF) en la EPOC es consistente en demostrar que los niveles reducidos de ella están relacionados con un mayor riesgo de mortalidad, de hospitalización y reingreso en el año siguiente por exacerbación de la enfermedad<sup>12</sup>. Es importante identificar la presencia de la conducta sedentaria en pacientes con EPOC, ya que, aunque la evidencia sigue siendo limitada, esta indica que el sedentarismo elevado se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y enfermedad cardiometabólica en personas con EPOC<sup>13,14</sup>.

Está bien establecido que la rehabilitación pulmonar (RP) mejora la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC<sup>15,16</sup>. Sin embargo, esta mejora no necesariamente se traduce en un cambio o aumento en la AF diaria de estos pacientes a largo plazo<sup>17</sup>. Es conocido que la AF no muestra una relación lineal con la capacidad de ejercicio, por lo que debería considerarse una dimensión independiente al plantear una estrategia dentro de un programa de RP<sup>16</sup>. Por ello, nos podemos encontrar pacientes que solo necesitarán aumentar su capacidad de ejercicio (p.e., con entrenamiento físico dentro de programas de RP), pacientes que solo necesitarán aumentar su AF (p.e., con programas de promoción de la AF), o pacientes que quizás necesiten una intervención más completa que considere los 2 aspectos.

En esta línea, las estrategias actuales proponen que la combinación del entrenamiento físico y las intervenciones de cambio de conducta deben plantearse en diferentes momentos temporales dentro de los programas de RP<sup>18</sup>. Lo ideal sería implementar las estrategias conductuales en la fase final del programa de RP, cuando los pacientes tienen mayor capacidad de ejercicio y menos sintomatología debido a que ya han pasado la fase de adaptación al entrenamiento físico.

Para medir la actividad física, existen nuevas herramientas que combinan cuestionarios con datos de acelerómetro (los instrumentos de *Actividad Física PROactive* en la EPOC) para medir la cantidad de AF, la dificultad con la AF y la experiencia ante la AF<sup>19</sup>. Estos instrumentos han demostrado ser sensibles al cambio tras intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. La retroalimentación que obtiene el paciente al llevar un podómetro o un monitor de actividad (incluyendo la tecnología más reciente de las aplicaciones móviles) constituye una herramienta muy útil para incrementar la práctica de AF y optimizar la tasa de éxito de los programas de asesoramiento de AF en pacientes con EPOC<sup>20</sup>.

Para tratar la inactividad física, los estudios que presentan resultados a largo plazo que combinan intervenciones de comportamiento (como la entrevista motivacional) con caminatas no supervisadas y obtención de información mediante podómetro son eficaces en aumentar la AF (957 pasos por día de promedio) tras 12 meses de seguimiento<sup>21</sup>. No obstante, la mayoría de los estudios que presentan resultados a largo plazo (12 meses) siguen sin ser eficaces en mantener los cambios de conducta de la AF en pacientes con EPOC<sup>22-24</sup>.

El grupo de trabajo GesEPOC considera que se debe realizar AF moderada un mínimo de 30 min al día 5 días por semana. No obstante, se deben plantear estrategias adaptadas a la vida cotidiana pactadas con el propio paciente que incluyan objetivos específicos por escrito que sean medibles y viables.

### Rehabilitación pulmonar

Las directrices sobre RP de GesEPOC están alineadas con los consensos entre la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS), que han situado a la RP como parte central del cuidado integral del paciente crónico<sup>15,25</sup>. Asimismo, la ATS y la ERS también han desarrollado una normativa con el objetivo de mejorar la implementación de la RP, ya que, aunque la evidencia actual sigue respaldando la RP como parte del tratamiento integral del paciente con EPOC, el acceso a los programas y la derivación por parte de los profesionales aún no están bien establecidos<sup>26</sup>. Siguiendo la definición de RP consensuada por la ERS y la ATS, a continuación se resumen las últimas evidencias y directrices incorporadas también por GesEPOC para su prescripción<sup>15</sup>:

- Se debe incluir a todos los pacientes con EPOC en un programa de RP como parte del tratamiento<sup>27</sup>. No obstante la evidencia científica es mayor en los pacientes con EPOC moderada-grave<sup>28</sup>, ahora considerados de alto riesgo en GesEPOC.
- Los programas estructurados de educación terapéutica deben iniciarse en el momento del diagnóstico y hasta el final de la vida y deberían formar parte de los programas de RP. Los programas se adaptarán a las necesidades del paciente y tendrán en cuenta las comorbilidades<sup>15</sup>.
- Las intervenciones de cambio de comportamiento pueden ayudar a mejorar la participación en los programas de automanejo de la EPOC<sup>29,30</sup>.
- La RP puede iniciarse durante el ingreso hospitalario o dentro de las 4 semanas posteriores al alta hospitalaria, ya que ha demostrado ser una intervención segura que consigue una reducción del número de días en el hospital, del número de reingresos y de la mortalidad<sup>31,32</sup>. La disminución de reingresos únicamente es significativa para programas iniciados tras 4 semanas del alta hospitalaria.
- Los programas de RP domiciliaria con mínima supervisión han mostrado una eficacia superponible a la RP convencional realizada en el hospital<sup>33</sup>.
- El conocimiento sobre los efectos del uso de la tecnología para el entrenamiento físico, la educación terapéutica, la gestión de la enfermedad y la actividad física en el contexto de la RP aún es limitado<sup>17,34,35</sup>. No obstante, la telerrehabilitación podría ser una modalidad de tratamiento, ya que los resultados no difieren de los programas de rehabilitación convencional<sup>36,37</sup>.
- Los factores psicosociales y las propias percepciones de los pacientes pueden contribuir a la adhesión y al mantenimiento a largo plazo de los efectos de la RP<sup>31</sup>. Por tanto, es fundamental que la RP ofrezca un enfoque integrado y un tratamiento personalizado en los pacientes EPOC, basados en una evaluación exhaustiva de los rasgos tratables<sup>38</sup>.

### Oxigenoterapia continua domiciliaria

La oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) aumenta la supervivencia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria. Los efectos sobre la reducción de exacerbaciones y hospitalizaciones, así como otros desenlaces clínicos relevantes, como la calidad de vida, no son consistentes<sup>39</sup>, por lo que no permiten hacer una recomendación en este sentido. Las indicaciones de la OCD se muestran en la [tabla 2](#).

Se debe ajustar la OCD para mantener una PaO<sub>2</sub> ≥ 60 mmHg o una saturación de oxígeno ≥ 90% en reposo y al nivel del mar. Debe indicarse en condiciones de estabilidad clínica y mediante una gasometría arterial<sup>40</sup>. Para conseguir los efectos sobre la mejoría en la supervivencia la OCD debe mantenerse al menos 16 h diarias ([tabla 3](#)).

**Tabla 2**  
Indicaciones de la oxigenoterapia crónica domiciliaria

Paciente con EPOC estable en reposo y al nivel del mar, respirando aire ambiente y con PaO <sub>2</sub> < 55 mmHg PaO <sub>2</sub> entre 55 y 60 mmHg con repercusión por hipoxemia Hipertensión arterial pulmonar/Cor pulmonale Insuficiencia cardíaca congestiva/arritmias Hematocrito > 55%
--

**Tabla 3**  
Abordaje quirúrgico de rasgos tratables de la EPOC

Abordaje quirúrgico del rasgo tratable	Principales indicaciones
Bullas	Bullectomía. En pacientes seleccionados con disnea de esfuerzo y bullas que ocupan más del 30% del hemitórax, FEV <sub>1</sub> < 50%, con compresión del parénquima pulmonar adyacente. Esta técnica ha demostrado mejoría en la tolerancia al ejercicio, de la función pulmonar y disminución de la disnea <sup>13</sup>
Enfisema e hiperinsuflación pulmonar	Reducción de volumen. Para pacientes con enfisema grave con gran hiperinsuflación pulmonar que persisten sintomáticos a pesar de tratamiento médico, se indica en primer lugar una evaluación de reducción del volumen pulmonar con válvulas endobronquiales, reservando la cirugía para aquellos que no cumplen criterios por presencia de ventilación colateral o para aquellos que no mejoran tras las válvulas endobronquiales
Enfisema e hiperinsuflación pulmonar	Trasplante pulmonar. Se debe considerar si el índice de BODE > 7, FEV <sub>1</sub> < 20%, DLCO < 20%, pCO <sub>2</sub> > 50 mmHg o la presencia de <i>cor pulmonale</i> en aquellos pacientes correctamente tratados que tienen un alto riesgo de muerte > 50% a los 2 años, pero que a la vez tienen altas probabilidades (>80%) de sobrevivir el postoperatorio y hasta 5 años después del trasplante

La indicación de OCD en pacientes con hipoxemia de leve a moderada en reposo o durante el ejercicio no se ha mostrado efectiva sobre la supervivencia o el tiempo hasta el primer ingreso hospitalario u otros parámetros clínicos, por lo que su utilización es controvertida<sup>41</sup>.

En este apartado de la guía se ha elaborado una pregunta PICO (paciente, intervención, comparación y resultados, del inglés *outcomes*) sobre oxigenoterapia durante el ejercicio en pacientes con EPOC sin hipoxemia grave (**Anexo 1**).

*Pregunta PICO: ¿se debe recomendar oxígeno suplementario durante el ejercicio en pacientes con EPOC sin hipoxemia grave?*

Se identificó una revisión sistemática<sup>42</sup> de 44 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron los efectos de la suplementación con oxígeno en pacientes con EPOC sin hipoxemia o con hipoxemia moderada no tributarios de oxigenoterapia domiciliaria. Los estudios evaluaron la suplementación de oxígeno (FiO<sub>2</sub> > 21%) con gafas nasales durante un periodo concreto de tiempo o por periodos más prolongados, durante el ejercicio realizado en las actividades de la vida diaria. Se evaluó el nivel de disnea durante o tras el ejercicio y la calidad de vida. La mayoría fueron estudios con un diseño cruzado con un seguimiento muy escaso de horas o pocos días.

Posteriormente a esta revisión, se identificaron 4 ensayos clínicos aleatorizados recientes<sup>41,43-45</sup>. Debido a la disparidad de medidas y escalas usadas, los resultados se han expresado como tamaño de efecto. Se han realizado además análisis de subgrupos para aquellos estudios con un diseño paralelo o para aquellos en los que el oxígeno no se administró solo durante el ejercicio; es decir, también durante las actividades de la vida diaria.

Un único estudio<sup>41</sup> evaluó a los pacientes tras un seguimiento de 1 a 6 años y proporcionó resultados para desenlaces clínicos como mortalidad, exacerbaciones u hospitalización. Los pacientes recibieron oxigenoterapia continua si presentaban criterios de EPOC con hipoxemia moderada si presentaban desaturación durante el ejercicio. El grupo control no recibió oxígeno suplementario.

El análisis de la evidencia muestra que la oxigenoterapia durante el ejercicio o las actividades de la vida diaria se asocia a un efecto favorable en la reducción de la disnea, aunque basados en estudios de baja calidad metodológica y baja confianza en los resultados. No se observan efectos significativos en mortalidad o reducción de hospitalizaciones o exacerbaciones ni en calidad de vida.

Recomendación: se propone prescribir oxigenoterapia para deambulación en pacientes con EPOC e hipoxemia moderada con desaturación al ejercicio y disnea durante o tras el esfuerzo, evaluando de forma individualizada sus beneficios con el paciente y su cuidador (recomendación débil, evidencia baja).

Especificaciones: En pacientes con EPOC e hipoxemia moderada con desaturación al ejercicio, definida como desaturaciones inferiores al 88% en el test de marcha, la oxigenoterapia durante la deambulación muestra mejoría en la disnea después del ejercicio y en los dominios de disnea y fatiga de la calidad de vida. Sin embargo, no existen evidencias de que mejore la mortalidad ni la capacidad de ejercicio<sup>46</sup>. Se recomienda que tanto los pacientes como sus cuidadores reciban educación sobre los equipos de oxígeno y su seguridad<sup>39</sup>.

Respecto a la eficacia de la oxigenoterapia para el tratamiento de la hipoxemia nocturna aislada, un reciente ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo no logró disminuir la mortalidad ni el empeoramiento de la enfermedad y tampoco la progresión a OCD a largo plazo<sup>47</sup>, por lo que no está recomendada.

#### Ventilación no invasiva

Los pacientes con hipercapnia persistente después de una exacerbación de la EPOC que requiere ventilación no invasiva aguda tienen mayor probabilidad de reingreso hospitalario y mortalidad que los pacientes que normalizan la PaCO<sub>2</sub>. Se indica la ventilación mecánica domiciliaria a largo plazo en los pacientes con EPOC estable hipercápnicos con historia de exacerbaciones acidóticas previas por sus beneficios en supervivencia o en aquellos que se mantienen hipercápnicos a las 2-4 semanas tras un episodio de insuficiencia respiratoria hipercápnica que requiere soporte ventilatorio hospitalario por sus beneficios en prolongar el tiempo hasta el reingreso hospitalario o muerte<sup>48-50</sup>.

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha elaborado una normativa dedicada a la ventilación mecánica domiciliaria, por lo que para mayor información pueden consultar ese documento<sup>51</sup>.

#### Oxigenoterapia de alto flujo en situación estable

La terapia de alto flujo con cánula nasal es un tratamiento introducido recientemente en pacientes con EPOC, capaz de suministrar aire enriquecido con oxígeno humidificado a través de una cánula nasal, a velocidades de flujo de hasta 60 L/min. En pacientes con EPOC estable, mejora el aclaramiento mucociliar, reduce el espacio muerto nasofaríngeo y aumenta el lavado de CO<sub>2</sub>. También mejora el reclutamiento alveolar y el intercambio de gases y reduce el trabajo respiratorio<sup>52</sup>.

Por el momento, existe poca evidencia de su utilidad en fase estable, aunque parece reducir la PaCO<sub>2</sub> a corto y largo plazo, mejorar la calidad de vida y reducir la tasa de exacerbación aguda anual, aunque no mejora la capacidad de ejercicio, la tasa de



hospitalización ni la mortalidad<sup>53</sup>, por lo que su uso todavía no puede ser recomendado.

### Tratamientos quirúrgicos

#### Bullectomía

La bullectomía es un procedimiento quirúrgico indicado para pacientes que presentan un ampolla gigante o tienen ampollas complicadas con neumotórax o infecciones. La bulla gigante es definida como el espacio aéreo que ocupa más de un 30% del pulmón, y se asocia típicamente al consumo de tabaco, aunque también al consumo de marihuana, adicción a drogas por vía parenteral o infección por VIH<sup>54</sup>. La bullectomía se indica en pacientes seleccionados con disnea de esfuerzo y bullas que ocupan más del 30% del hemitórax, FEV<sub>1</sub> < 50%, con compresión del parénquima pulmonar adyacente. Esta técnica ha demostrado mejoría en la tolerancia al ejercicio, de la función pulmonar y disminución de la disnea<sup>55</sup>.

#### Trasplante pulmonar

Según la Sociedad Internacional del Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT, del inglés *International Society for Heart and Lung Transplantation*), el trasplante pulmonar debe considerarse en aquellos pacientes correctamente tratados que tienen un alto riesgo de muerte, superior al 50% a los 2 años, pero que a la vez tienen altas probabilidades, mayores al 80%, de sobrevivir al postoperatorio y hasta 5 años después del trasplante<sup>56</sup>.

Las indicaciones de trasplante pulmonar específicas para EPOC son un índice de BODE (BMI, obstrucción, disnea y ejercicio) > 7, FEV<sub>1</sub> < 20%, capacidad de transferencia del CO (DLCO) < 20%, pCO<sub>2</sub> > 50 mmHg o la presencia de *cor pulmonale*<sup>56</sup>. Las contraindicaciones absolutas incluyen enfermedad neoplásica en los 5 años previos o 2 años en el caso del melanoma, cesación tabáquica de menos de 6 meses, un IMC > 35, disfunción orgánica no corregible y limitación funcional que impida la rehabilitación tras el trasplante<sup>55</sup>. La edad es una contraindicación relativa, con límites de 65 años para el unipulmonar y 60 años para el bipulmonar<sup>57</sup>. No obstante, se admite la posibilidad de trasplante por encima de esa edad, pero hay que hacer un valoración individualizada.

Todavía existen datos contradictorios sobre el efecto del trasplante en la supervivencia de pacientes con EPOC, pero los efectos contrastados sobre la función pulmonar, la calidad de vida y la tolerancia al esfuerzo justifican su indicación<sup>58</sup>. El trasplante bipulmonar ofrece una mediana de supervivencia de 7,7 años, que es superior a la de 5 años que se observa en el unipulmonar<sup>59</sup>, especialmente en los pacientes menores de 60 años<sup>60</sup>.

GesEPOC recomienda seguir las directrices de la actual normativa SEPAR de trasplante pulmonar<sup>57</sup>:

1. Remitir a un paciente valoración de trasplante si el BODE > 5.
2. Indicación de trasplante si el BODE = 7-10 y está presente alguno de los siguientes criterios:
  - Hospitalización con hipercapnia (pCO<sub>2</sub> > 50 mmHg) documentada.
  - *Cor pulmonale*.
  - FEV<sub>1</sub> < 20% y DLCO < 20% o enfisema homogéneo difuso.

#### Técnicas de reducción de volumen pulmonar

##### Técnicas quirúrgicas de reducción de volumen pulmonar

La cirugía de reducción de volumen pulmonar consiste en eliminar las zonas pulmonares enfisematosas que no contribuyen al intercambio gaseoso para permitir una mejor mecánica ventilatoria del resto del parénquima pulmonar. El estudio más amplio realizado hasta la fecha (NETT) ha demostrado que los pacientes que se benefician en mayor medida de esta reducción son aque-

llos con enfisema en los lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio<sup>61</sup>, definida como < 40 vatios en hombres y < 25 vatios en mujeres en una prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Esta cirugía reductora mejora los síntomas, la función pulmonar, la tolerancia al ejercicio y aumenta la supervivencia en un grupo definido de pacientes enfisematosos. Debe efectuarse exclusivamente en centros con experiencia<sup>55</sup>. Los pacientes con FEV<sub>1</sub> < 20% y enfisema homogéneo en la tomografía computarizada o DLCO < 20% tienen mayor mortalidad que con el tratamiento médico<sup>62</sup>.

##### Técnicas endoscópicas de reducción de volumen pulmonar

Aunque la cirugía de reducción de volumen pulmonar puede ser beneficiosa en pacientes cuidadosamente seleccionados en los que el tratamiento médico fracasa, la morbimortalidad asociada a la cirugía ha hecho evaluar el papel de intervenciones no quirúrgicas para reducir el volumen pulmonar mediante diferentes técnicas endoscópicas<sup>63</sup>. Las válvulas endobronquiales unidireccionales han demostrado mejorías estadísticamente significativas del FEV<sub>1</sub> y la prueba de la marcha de 6 min a los 6 y 12 meses de la intervención en ensayos clínicos aleatorizados en comparación con un grupo control<sup>64</sup>. El mayor beneficio se observa en aquellos pacientes con enfisema heterogéneo y en aquellos que no tienen evidencia de ventilación colateral, en los que un ensayo clínico aleatorizado y controlado ha demostrado mejorías clínicamente relevantes en la disnea, función pulmonar, capacidad de ejercicio y calidad de vida a los 12 meses del implante de las válvulas<sup>65</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes de este procedimiento son el neumotórax y la recolocación de las válvulas. Otro ensayo clínico, que utilizó un tipo diferente de válvulas en pacientes con integridad de la cisura lobar evaluada por TC de alta resolución, ha demostrado mejoría del FEV<sub>1</sub> y de la calidad de vida con reducción de la hiperinsuflación y la disnea<sup>66,67</sup>. Los beneficios de las válvulas endobronquiales son comparables a la cirugía de reducción de volumen, pero con menos complicaciones<sup>63</sup>.

Existen otras técnicas endoscópicas en las que el beneficio no parece depender de la integridad de las cisuras o de la ausencia de ventilación colateral: las espirales de alambre (*coils* en inglés) o el vapor de agua. Dos estudios multicéntricos han demostrado mejoría de la prueba de la marcha de 6 min, la función pulmonar y el estado de salud a los 6 meses de colocación de espirales en pacientes con enfisema homogéneo y heterogéneo<sup>64,68</sup>. La ablación térmica con vapor de agua también ha demostrado mejorías clínicamente significativas en la función pulmonar y el estado de salud en ensayos clínicos aleatorizados y controlados, efecto que se mantiene a los 12 meses de la intervención<sup>69,70</sup>. Estas técnicas no están disponibles en la mayoría de los centros y la experiencia con ellas es limitada.

Para pacientes con enfisema grave con gran hiperinsuflación pulmonar que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento médico, se recomienda una evaluación de reducción del volumen pulmonar endoscópica en primer lugar, reservando la cirugía para aquellos que no tienen indicación o que no mejoran tras los procedimientos endoscópicos<sup>54</sup>.

#### Financiación

El desarrollo y redacción de la guía se han llevado a cabo sin ninguna financiación externa.

#### Conflicto de intereses

Borja G. Cosío ha recibido honorarios como ponente de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, AstraZeneca, Menarini, y Novartis; honorarios de consultoría de AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, y Sanofi y ayudas para la investigación de GlaxoSmithKline, Menarini, Chiesi y Astrazeneca.

Jose Luis López-Campos ha recibido honorarios en los últimos 3 años por impartir conferencias, por asesoría científica, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones para (orden alfabético): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CSL Behring, Esteve, Ferrer, Gebro, GlaxoSmithKline, Grifols, Menarini, Novartis, Rovi y Teva.

Marc Miravittles ha recibido honorarios como ponente de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Menarini, Rovi, Bial, Sandoz, Zambon, CSL Behring, Grifols y Novartis; honorarios de consultoría de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Ferrer, GlaxoSmithKline, Bial, Gebro Pharma, Palobiofarma SL, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Ferrer, Mereo Biopharma, Verona Pharma, Spin Therapeutics, pH Pharma, Palobiofarma SL, Novartis, Sanofi y Grifols; y ayudas para la investigación de Grifols.

Myriam Calle ha recibido honorarios por impartir conferencias de Novartis, Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca y GlaxoSmithKline.

Juan José Soler-Cataluña ha recibido honorarios por asesoría científica o por impartir conferencias de AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Grupo Ferrer, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Teva, Menarini, Mundipharma, Novartis, Rovi y Zambon.

Ciro Casanova ha recibido honorarios como ponente o asesor o ha recibido becas de investigación de AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini y Novartis.

Eusebi Chiner ha recibido honorarios como ponente o por consultoría o ayudas para la investigación de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, FAES Pharma, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Menarini, Novartis y Sanofi.

Carme Hernández ha recibido honorarios por impartir conferencias o por asesoría científica de AstraZeneca, GSK y Sanofi.

Elena Gimeno-Santos ha recibido honorarios como ponente o por asesoría científica de Chiesi y Boehringer Ingelheim.

El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Anexo A. Equipo de trabajo GesEPOC 2021

**Coordinador:** Marc Miravittles, *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)*.

**Comité Ejecutivo:** Pere Almagro, *Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)*; Julio Ancochea, Myriam Calle, Ciro Casanova, Eusebi Chiner, Borja G. Cosío, Elena Gimeno-Santos, Carme Hernández, José Luis López-Campos, Juan Antonio Riesco, Nuria Seijas, Joan B. Soriano, Juan José Soler-Cataluña (*SEPAR*); Jesús Molina, *Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC)*; Dolors Navarro; *Asociación de Pacientes y Familiares de EPOC y Apneas del Sueño (APEAS)*, *Federación Nacional de Asociaciones de Pacientes Respiratorios (FENAER)*, *Foro Español de Pacientes (FEP)*; Leopoldo Palacios Gómez; *Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP)*; Pascual Piñera Salmerón *Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)*; Eulogio Pleguezuelos, *Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF)*, *Sociedad de Rehabilitación Cardiorrespiratoria (SORECAR)*; Sebastià Santa Eugenia, *Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG)*; Pere Simonet, *Grupo de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP)*; José Tomás Gómez, *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)*; Juan Antonio Trigueros, *Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMIG)*.

**Metodología:** David Rigau; *Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona, España*.

Eusebi Chiner y Carme Hernández representan a SEPARpacientes.

## Anexo B. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.arbres.2021.08.010](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.08.010)

## Bibliografía

- Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al., Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021. Updated pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2021 Mar 17;S0300-2896:00103–104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.005>.
- Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*. 2006;100:1349–55.
- Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: The experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1015–21.
- Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:79–83.
- Keogh E, Mark Williams E. Managing malnutrition in COPD: A review. *Respir Med*. 2021;176.
- Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2013;18:616–29.
- Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: A European respiratory society statement. *Eur Respir J*. 2014;44:1504–20.
- Van Beers M, Rutten-van Mölken MP, van de Bool C, Boland M, Kremers SP, Franssen FM, et al. Clinical outcome and cost-effectiveness of a 1-year nutritional intervention programme in COPD patients with low muscle mass: The randomized controlled NUTRAIN trial. *Clin Nutr*. 2020;39:405–13.
- Franssen FME, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AMWJ. Obesity and the lung: 5 Obesity and COPD. *Thorax*. 2008;63:1110–7.
- Divo M, Cabrera C, Casanova C, Marin J, Pinto-Plata V, de Torres J, et al. Comorbidity distribution, clinical expression and survival in COPD patients with different body mass index. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;1:229–38.
- Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, De Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: Systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2019;74:337–45.
- Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, De Batlle J, Rabinovich RA, Raste Y, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: A systematic review. *Thorax*. 2014;69:731–9.
- Furlanetto KC, Donária L, Schneider LP, Lopes JR, Ribeiro M, Fernandes KBP, et al. Sedentary behavior is an independent predictor of mortality in subjects with COPD. *Respir Care*. 2017;62:579–87.
- McKeough Z, Cheng SW, Alison J, Jenkins C, Hamer M, Stamatakis E. Low leisure-based sitting time and being physically active were associated with reduced odds of death and diabetes in people with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *J Physiother*. 2018;64:114–20.
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188.
- Koolen E, van Hees H, van Lummel R, Dekhuijzen R, Djamin R, Spruit M, et al. «Can do» versus «do do»: A novel concept to better understand physical functioning in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Med*. 2019;8:340.
- Spruit MA, Pitta F, McAuley E, ZuWallack RL, Nici L. Pulmonary rehabilitation and physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:924–33.
- Blondeel A, Demeyer H, Janssens W, Troosters T. The role of physical activity in the context of pulmonary rehabilitation. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018;15:632–9.
- García-Aymerich J, Puhán MA, Corriol-Rohou S, De Jong C, Demeyer H, Dobbels F, et al. Validity and responsiveness of the Daily-and Clinical visit-PROactive Physical Activity in COPD (D-PPAC and C-PPAC) instruments. *Thorax*. 2021;76:228–38.
- Armstrong M, Winnard A, Chynkiamis N, Boyle S, Burtin C, Vogiatzis I. Use of pedometers as a tool to promote daily physical activity levels in patients with COPD: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2019;28.
- Arbillaga-Etxarri A, Gimeno-Santos E, Barberan-García A, Balcells E, Benet M, Borrell E, et al. Long-term efficacy and effectiveness of a behavioural and community-based exercise intervention (urban training) to increase physical activity in patients with COPD: A randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2018;52.
- Demeyer H, Louvaris Z, Frei A, Rabinovich RA, De Jong C, Gimeno-Santos E, et al. Physical activity is increased by a 12-week semiautomated telecoaching programme in patients with COPD: A multicentre randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72:415–23.

23. Kohlbrenner D, Sievi NA, Senn O, Kohler M, Clarenbach CF. Long-term effects of pedometer-based physical activity coaching in severe COPD: A randomized controlled trial. *Int J COPD*. 2020;15:2837–46.
24. Burge AT, Cox NS, Abramson MJ, Holland AE. Interventions for promoting physical activity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020:2020.
25. Nici L, ZuWallack R. An official American thoracic society workshop report: The integrated care of the COPD patient. *Proc Am Thorac Soc*. 2012:9–18.
26. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: Enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1373–86.
27. Mccarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:2015.
28. Rugbjerg M, Iepsen UW, Jørgensen KJ, Lange P. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD with mild symptoms: A systematic review with meta-analyses. *Int J COPD*. 2015;10:791–801.
29. Sohanpal R, Steed L, Mars T, Taylor SJC. Understanding patient participation behaviour in studies of COPD support programmes such as pulmonary rehabilitation and self-management: A qualitative synthesis with application of theory. *Npj Prim Care Respir Med*. 2015:25.
30. Singh S. One step at a time lifestyle physical activity interventions. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:586–7.
31. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, Mazor KM, Priya A, Spitzer KA, et al. Association between initiation of pulmonary rehabilitation after hospitalization for COPD and 1-year survival among medicare beneficiaries. *JAMA*. 2020;323:1813–23.
32. Machado A, Matos Silva P, Afreixo V, Caneiras C, Burtin C, Marques A. Design of pulmonary rehabilitation programmes during acute exacerbations of COPD: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020;29:1–13.
33. Holland AE, Mahal A, Hill CJ, Lee AL, Burge AT, Cox NS, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: A randomised, controlled equivalence trial. *Thorax*. 2017;72:57–65.
34. Mitchell KE, Johnson-Warrington V, Apps LD, Bankart J, Sewell L, Williams JE, et al. A self-management programme for COPD: A randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2014;44:1538–47.
35. Ringbaek TJ, Lavesen M, Lange P. Tablet computers to support outpatient pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Eur Clin Respir J*. 2016;3:31016.
36. Hansen H, Bieler T, Beyer N, Kallelose T, Wilcke JT, Østergaard LM, et al. Supervised pulmonary tele-rehabilitation versus pulmonary rehabilitation in severe COPD: A randomised multicentre trial. *Thorax*. 2020;75:413–21.
37. Galdiz JB, Gómez A, Rodríguez D, Guell R, Cebollo P, Huetto J, et al. Telerehabilitation programme as a maintenance strategy for COPD patients: A 12-month randomized clinical trial. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:195–204.
38. Wouters EFM, Wouters BB, Augustin IM, Houben-Wilke S, Vanfleteren LE, Franssen FM. Personalised pulmonary rehabilitation in COPD. *Eur Respir Rev*. 2018:27.
39. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AY, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:E121–41.
40. Ortega Ruiz F, Díaz Lobato S, Galdiz Iturri JB, García Rio F, Güell Rous R, Morante Velez F, et al. Oxigenoterapia continua domiciliaria. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:185–200.
41. Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA, Criner GJ, et al. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375:1617–27.
42. Ekström M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:2016.
43. Jarosch I, Gloeckl R, Damm E, Schwedhelm AL, Buhrow D, Jerrentrup A, et al. Short-term effects of supplemental oxygen on 6-Min Walk Test outcomes in patients with COPD: A randomized, placebo-controlled, single-blind crossover trial. *Chest*. 2017;151:795–803.
44. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, Holland AE, Hill K, Morris NR, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J*. 2019:53.
45. Hasler ED, Saxer S, Schneider SR, Furian M, Lichtblau M, Schwarz EI, et al. Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Respiration*. 2020;99:213–24.
46. Ameer F, Carson KV, Usmani ZA, Smith BJ. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:2014.
47. Lacasse Y, Sériès F, Corbeil F, Baltzan M, Paradis B, Simão P, et al. Randomized trial of nocturnal oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1129–38.
48. Windisch W, Kostić S, Dreher M, Virchow JC, Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of PaCO<sub>2</sub>. *Chest*. 2005;128:657–62.
49. Ergon B, Oczkowski S, Rochweg B, Carlucci A, Chatwin M, Clini E, et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J*. 2019:54.
50. Macrea M, Oczkowski S, Rochweg B, Branson RD, Celli B, Coleman JM, et al. Long-term noninvasive ventilation in chronic stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:E74–87.
51. Egea-Santaolalla CJ, Chiner Vives E, Díaz Lobato S, Mangado NG, Lujan Tomé M, Mediano San Andrés O. Ventilación mecánica a domicilio. *Open Respir Arch*. 2020;2:67–88.
52. Zantah M, Pandya A, Jacobs MR, Criner GJ. The mechanisms of benefit of high-flow nasal therapy in stable COPD. *J Clin Med*. 2020;9:3832.
53. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, Medrinal C, Combret Y, Patout M, et al. Nasal high flow for stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;16:368–77.
54. Marchetti N, Criner GJ. Surgical approaches to treating emphysema: Lung volume reduction surgery, bullectomy, and lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:592–608.
55. Duffy S, Marchetti N, Criner GJ. Surgical therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2020;41:559–66.
56. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2015;34:1–15.
57. Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:303–9.
58. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth adult lung and heart-lung transplantation report-2017; Focus theme: Allograft ischemic time. *J Hear Lung Transplant*. 2017;36:1047–59.
59. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Brugière O, Fournier M, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective analysis of registry data. *Lancet*. 2008;371:744–51.
60. Yusen RD, Shearon TH, Qian Y, Kotloff R, Barr ML, Sweet S, et al. Lung transplantation in the United States, 1999–2008: Special feature. *Am J Transplant*. 2010;10:1047–68.
61. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003 May 22;348:2059–73.
62. Fishman A, Fessler H, Martinez F, McKenna RJ Jr, Naunheim K, Piantadosi S, et al. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med*. 2001 Oct 11;345:1075–83.
63. Marchetti N, Duffy S, Criner GJ. Interventional bronchoscopic therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2020;41:547–57.
64. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: The renew randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2178–89.
65. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med*. 2015 Dec 10;373:2325–35.
66. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, Komaszewska M, Carron K, Ek L, et al. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (Transform). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1535–43.
67. Slebos DJ, Wiese T. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1151–64.
68. Deslée G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C, et al. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema the REVOLENS randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:175–84.
69. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:185–93.
70. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, McNulty WH, Eberhardt R, Grah C, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med*. 2016;4:e44–5.