

Artículo especial

Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD



Claus F. Vogelmeier^{a,*}, Gerard J. Criner^{h,1}, Fernando J. Martínez^{n,1}, Antonio Anzueto^c, Peter J. Barnes^d, Jean Bourbeau^e, Bartolome R. Celli^f, Rongchang Chen^g, Marc Decramerⁱ, Leonardo M. Fabbri^j, Peter Frith^k, David M.G. Halpin^l, M. Victorina López Varela^m, Masaharu Nishimura^o, Nicolás Roche^p, Roberto Rodríguez-Roisin^{q,2}, Don D. Sin^r, Dave Singh^s, Robert Stockley^t, Jørgen Vestbo^s, Jadwiga A. Wedzicha^u y Alvar Agustí^{b,2}

^a Universidad de Marburg, Marburg, Alemania, Miembro del Centro Alemán para Investigación Pulmonar (DZL)

^b Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Ciberes, Barcelona, España

^c University of Texas Health Science Center and South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, Texas, EE. UU.

^d National Heart and Lung Institute, Imperial College, Londres, Reino Unido

^e McGill University Health Centre, McGill University, Montreal, Canadá

^f Brigham and Women's Hospital Boston, Massachusetts, EE. UU.

^g Laboratorio Central Estatal para Enfermedades Respiratorias, Instituto de Enfermedades Respiratorias de Guangzhou, Primer Hospital Afiliado de la Universidad de Medicina de Guangzhou, Guangzhou, República Popular de China

^h Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Filadelfia, Pensilvania, EE. UU.

ⁱ Universidad de Lovaina, Lovaina, Bélgica

^j Universidad de Módena y Reggio Emilia, Módena, Italia

^k Flinders University Faculty of Medicine, Bedford Park, South Australia Australia

^l Royal Devon & Exeter Hospital, Exeter, Reino Unido

^m Universidad de la República Montevideo, Uruguay

ⁿ New York-Presbyterian Hospital, Weil Cornell Medical Center, Nueva York, Nueva York, EE. UU.

^o Facultad de Medicina de la Universidad de Hokkaido, Japón

^p Hôpital Cochin (APHP), Universidad Paris Descartes, París, Francia

^q Instituto del Tórax, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^r St. Paul's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, Canadá

^s University of Manchester, Manchester, Reino Unido

^t University Hospital, Birmingham, Reino Unido

^u Imperial College London, Londres, Reino Unido

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de enero de 2017

Aceptado el 27 de enero de 2017

On-line el 6 de marzo de 2017

Palabras clave:

Diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EPOC

Evaluación

Prevención

RESUMEN

Este resumen ejecutivo del Informe de 2017 de la *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD* (GOLD) se basa principalmente en las modificaciones y novedades del documento anterior. Los cambios más destacados incluyen: a) se ha diferenciado entre la exploración espirométrica y la de los síntomas para evaluar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En la propuesta actual, los grupos ABCD se refieren exclusivamente a síntomas y antecedentes de exacerbaciones de los pacientes; b) para cada uno de los grupos, se proponen estrategias de intensificación de los tratamientos farmacológicos; c) se introduce el concepto de reducción escalonada de la terapia en el esquema de evaluación del tratamiento; d) se detalla más extensamente el tratamiento no farmacológico; y, f) se revisa la importancia de las diferentes co-morbilidades en lo que respecta al tratamiento de la EPOC.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: claus.vogelmeier@med.uni-marburg.de (C.F. Vogelmeier).

¹ Estos autores contribuyeron por igual en la redacción final del documento.

² Esta versión ha sido supervisada por Alvar Agustí y Roberto Rodríguez-Roisin.

Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary

A B S T R A C T

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
COPD
diagnosis
COPD management
COPD prevention

This Executive Summary of the Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD) 2017 Report focuses primarily on the revised and novel parts of the document. The most significant changes include: 1) the assessment of COPD has been refined to separate the spirometric assessment from symptom evaluation. ABCD groups are now proposed to be derived exclusively from patient symptoms and their history of exacerbations; 2) for each of the groups A to D, escalation strategies for pharmacological treatments are proposed; 3) the concept of de-escalation of therapy is introduced in the treatment assessment scheme; 4) nonpharmacologic therapies are comprehensively presented and; 5) the importance of comorbid conditions in managing COPD is reviewed.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Este resumen del informe de 2017 de la *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD)* está basado en publicaciones con revisión externa por pares hasta octubre de 2016.

Cuando procede, se asignan grados de evidencia científica a cada una de las recomendaciones. Las definiciones correspondientes a cada una de las evidencias de datos científicos utilizadas se establecen en la [Tabla S1 del suplemento](#).

Definición y factores que influyen en el desarrollo y la progresión de la EPOC

Puntos clave generales:

- La EPOC es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo causada por alteraciones de las vías aéreas o de los alvéolos, usualmente producidas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos.
- La disnea, la tos y la expectoración son los síntomas más frecuentes; los pacientes suelen referir menos síntomas de los que en realidad padecen.
- El tabaquismo es la exposición de mayor riesgo para la EPOC, pero también pueden contribuir exposiciones ambientales como los combustibles de biomasa y la contaminación atmosférica. Además de éstas, existen factores dependientes del huésped (anomalías genéticas, desarrollo pulmonar anómalo y envejecimiento acelerado) que pueden predisponer a padecer EPOC.
- La EPOC puede cursar con agudizaciones de los síntomas respiratorios, denominadas exacerbaciones.
- En la mayoría de los pacientes, la EPOC se asocia a enfermedades crónicas concomitantes importantes, que aumentan la morbimortalidad.

Definición y patogénesis

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable que se caracteriza por la presencia de síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo a causa de alteraciones de las vías aéreas o de los alvéolos usualmente producidas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos.

La limitación crónica del flujo aéreo que caracteriza a la EPOC es el resultado de una enfermedad de las pequeñas vías aéreas (bronquiolitis obstructiva) y de la destrucción del parénquima pulmonar (enfisema), cuya importancia relativa varía según individuos. La infección crónica provoca alteraciones estructurales,

estrechamiento de las pequeñas vías aéreas y destrucción del parénquima pulmonar. La desaparición de las pequeñas vías aéreas contribuye a la limitación del flujo aéreo y a la disfunción mucociliar, un rasgo característico de la enfermedad.

Los síntomas respiratorios crónicos pueden preceder al desarrollo de la limitación del flujo aéreo y asociarse a episodios respiratorios agudos¹. Se pueden dar síntomas respiratorios crónicos en personas con espirometría normal^{1,2}. Además, un número significativo de fumadores sin limitación del flujo aéreo presenta signos estructurales de enfermedad pulmonar caracterizados por la existencia de enfisema, engrosamiento de las paredes de las vías aéreas y atrapamiento aéreo^{1,2}.

Factores que influyen en el desarrollo y la progresión de la enfermedad

Aunque el tabaquismo es el factor de riesgo mejor investigado de la EPOC, los estudios epidemiológicos han demostrado que las personas no fumadoras también pueden experimentar limitación crónica del flujo aéreo³. En comparación con los fumadores con EPOC, las personas no fumadoras que presentan limitación crónica del flujo aéreo tienen menos síntomas, enfermedad más leve y menor inflamación sistémica⁴. Estos individuos no presentan mayor riesgo de cáncer de pulmón o enfermedades cardiovasculares concomitantes. Sin embargo, sí lo tienen de desarrollar neumonía y de mortalidad por insuficiencia respiratoria⁴.

Los procesos que se dan durante la gestación, el parto y las exposiciones durante la infancia y la adolescencia pueden afectar al crecimiento de los pulmones^{5,6}. La reducción de la función pulmonar máxima desarrollada (medida por espirometría) identifica a aquellas personas con mayor riesgo de sufrir EPOC^{2,7}. Los factores presentes en la infancia, denominados «limitantes» pueden ser tan influyentes en la predicción de la función pulmonar adulta, como un excesivo consumo de tabaco⁸. En un estudio longitudinal que incluyó a tres poblaciones independientes se halló que un 50% de los pacientes desarrolló EPOC por un deterioro acelerado del volumen máximo de aire espirado en el primer segundo (FEV₁), mientras que en el otro 50%, la EPOC se presentó por un crecimiento y un desarrollo pulmonares anómalos.

Los individuos fumadores de cigarrillos tienen mayor prevalencia de síntomas respiratorios y de anomalías de la función pulmonar que los no fumadores, y sus tasas anuales de deterioro del FEV₁ y de mortalidad por EPOC son más elevadas⁹. Otras clases de tabaco (tales como pipa, puro, pipa de agua)^{10–12} y marihuana¹³ son también factores de riesgo de EPOC. La exposición pasiva al humo del tabaco, conocida también como tabaquismo ambiental (TA), contribuye asimismo a los síntomas respiratorios y la EPOC¹⁴, al aumentar la cantidad total de partículas y gases inhalados en los pulmones. El tabaquismo durante el embarazo representa un riesgo para el feto

al afectar al crecimiento y el desarrollo pulmonares en el útero y, posiblemente, por sensibilizar el sistema inmunitario¹⁵.

Las exposiciones profesionales, como polvo orgánico e inorgánico, productos químicos y humos, son factores de riesgo infravalorados en el desarrollo de la EPOC^{16,17}.

La madera, el estiércol animal, los residuos agrícolas y el carbón que habitualmente se queman al aire libre o en estufas que funcionan de forma deficiente pueden contaminar el aire interior¹⁸. La contaminación doméstica por biomasa utilizada para cocinar y calentar viviendas mal ventiladas puede suponer un riesgo de EPOC¹⁹⁻²¹.

El asma representa un riesgo para el desarrollo de limitación crónica del flujo aéreo y EPOC²². Puede existir una hiperreactividad de las vías aéreas en ausencia de diagnóstico clínico de asma, lo que representa un factor independiente de predicción de EPOC y de mortalidad respiratoria en estudios de población^{23,24}. Además, puede indicar cierto riesgo de deterioro excesivo de la función pulmonar en la EPOC leve²⁵.

Los antecedentes de infección respiratoria grave en la infancia se han asociado con función pulmonar menor y con un aumento de los síntomas respiratorios en la edad adulta²⁶. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) acelera el desarrollo de enfisema y de EPOC relacionados con el tabaquismo²⁷. Por su parte, la tuberculosis también se ha identificado como factor de riesgo de EPOC y una co-morbilidad potencial²⁸⁻³⁰.

Diagnóstico y evaluación iniciales

Puntos clave generales:

- Debe considerarse el diagnóstico de EPOC en todo paciente que presente disnea, tos crónica o expectoración y/o antecedentes de exposición a cualquiera de los factores de riesgo de la enfermedad.
- Es preciso realizar una espirometría para establecer el diagnóstico; un cociente $FEV_1/FVC < 0,70$ tras la prueba broncodilatadora confirma la presencia de una limitación persistente del flujo aéreo.
- Los objetivos de la evaluación de la EPOC son determinar el grado de limitación del flujo aéreo, su impacto en el estado de salud del paciente y el riesgo de futuras agudizaciones (tales como exacerbaciones, ingresos hospitalarios o fallecimientos) a fin de orientar el tratamiento.
- Las enfermedades crónicas concomitantes (co-morbilidades) son frecuentes en los pacientes con EPOC y deben ser tratadas, porque pueden afectar de forma independiente a la mortalidad y las hospitalizaciones.

Diagnóstico

Debe considerarse el diagnóstico de EPOC en todo paciente que presente disnea, tos crónica o expectoración y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad (fig. 1 y tabla 1). Es necesario realizar una espirometría para establecer el diagnóstico en este contexto clínico³¹. En ella, un cociente $FEV_1/FVC < 0,70$ tras la prueba broncodilatadora confirma la existencia de una limitación persistente del flujo aéreo e identifica la presencia de EPOC en pacientes con síntomas apropiados y riesgos compatibles

Síntomas

La disnea crónica y progresiva es el síntoma más característico de la EPOC.

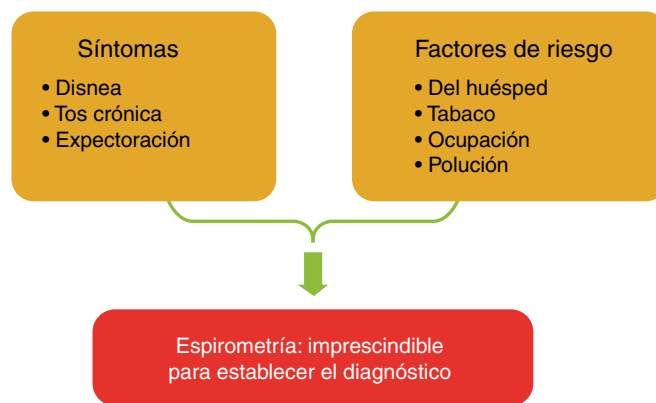


Figura 1. Vías para diagnosticar la EPOC.

Tabla 1

Puntos clave para establecer el diagnóstico de EPOC

Se debe tener en cuenta la posibilidad de una EPOC y practicar una espirometría forzada si están presentes algunos de estos indicadores en una persona mayor de 40 años. Estos indicadores no son diagnósticos por sí mismos, pero la presencia de varios indicadores clave aumenta las probabilidades de que el diagnóstico sea EPOC. La espirometría es necesaria para establecer el diagnóstico de EPOC.

Disnea que:	Es progresiva con el paso del tiempo. Empeora característicamente con el esfuerzo.
Tos crónica:	Es persistente. Puede ser intermitente y no productiva. Sibilantes recurrentes. Con cualquier patrón.
Expectoración crónica:	
Infecciones recurrentes de las vías aéreas inferiores	
Antecedentes de factores de riesgo:	Factores del huésped (genéticos, anomalías congénitas/del desarrollo, otros). Humo de tabaco. Humo de combustibles domésticos para cocinar y calentar. Polvos, vapores, humos, gases y otros productos químicos profesionales. Bajo peso al nacer, infecciones respiratorias infantiles.
Antecedentes familiares de EPOC y factores en la infancia:	

Disnea. La disnea es una causa fundamental de discapacidad y ansiedad en la EPOC³². Los términos utilizados para describir la disnea pueden variar según individuos y su nivel cultural³³.

Tos. La tos crónica suele ser el primer síntoma de EPOC y el paciente a menudo la considera como una consecuencia del tabaquismo o de exposiciones ambientales.

Expectoración. La bronquitis crónica se define clásicamente como la expectoración regular ≥ 3 meses en 2 años consecutivos³⁴, pero es una definición arbitraria que no refleja la magnitud de la expectoración de esputo presente en la EPOC. Los pacientes que producen con expectoración abundante pueden tener bronquiectasias subyacentes.

Sibilantes y opresión torácica. Pueden variar según los días y en un mismo día.

Otras características de la enfermedad grave. La fatiga, la pérdida de peso y la anorexia son frecuentes en pacientes con EPOC grave y muy grave^{35,36}.

Historia clínica

Una historia clínica detallada de cualquier paciente con certeza o sospecha de EPOC debe incluir:

- Exposición a factores de riesgo, como tabaquismo y exposiciones profesionales o ambientales.
- Antecedentes clínicos, como asma, alergia, sinusitis o pólipos nasales, infecciones respiratorias en la infancia, otras enfermedades respiratorias crónicas y enfermedades no respiratorias.
- Antecedentes familiares de EPOC u otras enfermedades respiratorias crónicas.
- Características de los síntomas: edad de comienzo, tipo de síntoma, «resfriados en invierno» más frecuentes y prolongados, y restricciones sociales.
- Antecedentes de exacerbaciones u hospitalizaciones previas por trastornos respiratorios.
- Presencia de enfermedades concomitantes, como cardiopatía, osteoporosis, trastornos osteo-musculares y neoplasias, que pueden contribuir a limitar la actividad diaria.
- Repercusión de la enfermedad en la vida del paciente, como limitación de la actividad física, pérdida de trabajo y repercusión económica, y depresión o ansiedad.
- Apoyo social y familiar individuales.
- Posibilidad de reducción de los factores de riesgo, muy en especial el abandono del tabaco.

Exploración física

Aunque es importante para evaluar el estado general de salud del individuo, la exploración física rara vez es diagnóstica en la EPOC. No suele haber signos físicos de limitación del flujo aéreo hasta que se observa una anomalía funcional respiratoria significativa^{37,38}.

Espirometría

La espirometría es la medición más reproducible y objetiva para la detección de la limitación del flujo aéreo. Es una prueba no invasiva y fácilmente accesible. Se puede realizar una espirometría de calidad en cualquier ámbito sanitario y todos los profesionales que atiendan a pacientes con EPOC deben tener acceso a su práctica.

Un cociente $FEV_1/FVC < 0,70$ tras la prueba broncodilatadora es el criterio espirométrico fundamental para el diagnóstico de limitación del flujo aéreo. Este criterio es simple e independiente de los valores de referencia y se ha empleado en numerosos ensayos clínicos. Sin embargo, su uso puede dar lugar a que se diagnostique EPOC con más frecuencia en individuos de edad avanzada^{39,40} y con frecuencia menor en adultos con edad <45 años⁴⁰ y sobre todo en caso de enfermedad leve, si se compara con el valor del límite inferior de la normalidad (LIN) del cociente FEV_1/FVC . Usar el LIN como criterio diagnóstico de obstrucción bronquial tiene varias limitaciones: 1) su valor depende de la elección entre las ecuaciones de referencia que incluyan valores post-broncodilatadores; 2) no existen estudios longitudinales que validen los valores del LIN; y, 3) la ausencia de estudios que hayan usado el LIN en poblaciones en las que el tabaquismo no sea la causa principal de EPOC.

Una espirometría normal puede también evaluarse mediante el nuevo enfoque de la *Global Lung Initiative* (GLI)^{41,42}. Usando ecuaciones GLI, las puntuaciones z derivadas para los valores de FEV_1 , FVC y cociente FEV_1/FVC se han comparado con los datos derivados del cociente FEV_1/FVC fijo. Los resultados apuntan a que, en comparación con la espirometría normal definida por la GLI, el uso de un cociente FEV_1/FVC fijo puede estimar erróneamente que los pacientes presenten anomalías funcionales pulmonares. Estos resultados deben ser confirmados con nuevos estudios adicionales en otras poblaciones.

El riesgo de realizar un diagnóstico erróneo y, por lo tanto, exceso de tratamiento debido al empleo del cociente FEV_1/FVC fijo como criterio diagnóstico es limitado, porque la espirometría es solo uno de los parámetros utilizados para establecer el diagnóstico

Tabla 2
Papel de la espirometría

- Diagnóstico
- Valoración de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo (para el pronóstico)
- Seguimiento
 - o Decisiones terapéuticas
 - Farmacológicas en determinadas circunstancias (cuando hay discrepancia entre la espirometría y la gravedad de los síntomas).
 - Considerar otros diagnósticos cuando los síntomas no son proporcionales con el grado de obstrucción del flujo aéreo.
 - No farmacológicas (esto es, alternativas intervencionistas).
 - o Identificación de un deterioro rápido

clínico de EPOC. GOLD aboga por el uso del cociente FEV_1/FVC fijo en vez del LIN para simplificar y dar uniformidad al diagnóstico, elementos esenciales para el médico con exceso de trabajo.

No se recomienda valorar el grado de reversibilidad de la limitación del flujo aéreo en la toma de decisiones terapéuticas (midiendo el FEV_1 antes y después de la prueba broncodilatadora o del uso de corticoides)⁴³ porque no facilita el diagnóstico de EPOC, no diferencia la EPOC del asma, y tampoco predice la respuesta terapéutica a largo plazo⁴⁴.

En los individuos asintomáticos no fumadores o sin exposición a otros estímulos nocivos no está recomendada la espirometría de cribado. Sin embargo, en los pacientes sintomáticos o con factores de riesgo (>20 paquetes-año de tabaco o infecciones respiratorias recurrentes), debe entonces practicarse una espirometría, pues el rendimiento diagnóstico en la EPOC es relativamente alto^{45,46}. GOLD recomienda la búsqueda activa de casos potenciales^{45,47}. Es decir, se aboga por realizar espirometría en pacientes sintomáticos o con factores de riesgo, pero no hacerlo de rutina en individuos asintomáticos sin factores de riesgo de EPOC.

Evaluación

Los objetivos de la evaluación de la EPOC para orientar el tratamiento deben ser: 1) determinar el grado de limitación del flujo aéreo; 2) definir su repercusión sobre el estado de salud del paciente; y, 3) averiguar el riesgo de futuros episodios (como las exacerbaciones, las hospitalizaciones o las muertes).

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

- Presencia y gravedad de las alteraciones espirométricas
- Naturaleza y magnitud actuales de los síntomas
- Antecedentes de las exacerbaciones y su riesgo potencial
- Presencia de enfermedades concomitantes

Clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo

Se debe practicar una espirometría tras administrar una dosis adecuada de al menos un broncodilatador inhalado de acción corta para reducir al mínimo la variabilidad de la prueba.

El papel de la espirometría en el diagnóstico, la evaluación y el seguimiento de la EPOC se resumen en la [tabla 2](#).

Evaluación de los síntomas

Con anterioridad, se pensaba que la EPOC era una enfermedad caracterizada en gran medida por la presencia de disnea. Para evaluarla, se consideraba suficiente una cuantificación simple, como la obtenida con el cuestionario modificado del *British Medical Research Council* (mMRC)^{48–51}. Sin embargo, la EPOC afecta a los pacientes mucho más allá de la disnea⁵². Por este motivo, es recomendable la evaluación integral de todos los síntomas. Los cuestionarios de salud más detallados y específicos de la enfermedad son el

*Cuestionario Respiratorio Crónico (CRQ)*⁵³ y el *Cuestionario Respiratorio de Saint George (SGRQ)*⁵⁴. Sin embargo, estos cuestionarios son demasiado complejos para su práctica de rutina. Por lo tanto, evaluaciones más simples como el *Test de Evaluación de la EPOC (CAT™)* pueden resultar más adecuadas.

Elección de los umbrales

No es frecuente que se dé una puntuación en el SGRQ < 25 en los pacientes con EPOC⁵⁵ y una ≥ 25 en las personas sanas^{56,57}. El punto de corte equivalente para la CAT™ corresponde a 10⁵⁸. En el mMRC, el umbral para separar «menos» y «más» disnea es ≥ 2 .

Evaluación del riesgo de exacerbaciones

El mejor factor de predicción de las exacerbaciones frecuentes (definidas como ≥ 2 exacerbaciones al año) es el presentar antecedentes de tales episodios⁵⁹. La hospitalización por una exacerbación de la EPOC tiene un pronóstico adverso y aumenta el riesgo de muerte⁶⁰.

Recuento de eosinófilos en sangre. En un análisis *post-hoc* de dos ensayos clínicos de pacientes con EPOC y con antecedentes de exacerbaciones se observó que un recuento elevado de eosinófilos en sangre podía predecir el aumento de las tasas de exacerbación en pacientes tratados con un agonista β_2 de acción prolongada (LABA, por sus siglas en inglés) sin corticoide inhalado (IC, por sus siglas en inglés)^{61,62}. El efecto de la combinación IC/LABA, en comparación con un LABA sobre las exacerbaciones fue mayor en los pacientes con un recuento de eosinófilos más alto. Estos resultados dan a entender que este parámetro es 1) un biomarcador del riesgo de exacerbación en los pacientes con EPOC con antecedentes de exacerbaciones y 2) que puede predecir los efectos de los IC en la prevención de las exacerbaciones. No obstante, son necesarios más ensayos prospectivos para validar el uso de este recuento para predecir los efectos de los IC, determinar un punto de corte que prediga el riesgo de exacerbación y establecer los puntos de corte que podrían utilizarse en la práctica clínica.

Evaluación de las enfermedades crónicas concomitantes (co-morbilidades)

Los pacientes con EPOC suelen padecer importantes enfermedades crónicas concomitantes porque la EPOC es un componente relevante de multimorbilidad, sobre todo en la población de edad avanzada^{60,63-65}.

Evaluación combinada modificada de la EPOC

La clasificación ABCD del informe 2011 de GOLD representó un avance importante con respecto a la clasificación basada en espirometría de los documentos GOLD previos, ya que incorporaba los resultados comunicados por los pacientes («*patient reported outcome*» [PRO]) y resaltaba la importancia de la prevención de las exacerbaciones en el tratamiento de la EPOC. Sin embargo, adolecía de limitaciones importantes, ya que su capacidad para predecir la mortalidad u otros apartados relevantes del estado de salud no era superior a la de la clasificación basada exclusivamente en espirometría⁶⁶⁻⁶⁸. Además, la identificación del grupo «D» mediante el uso de dos parámetros (FEV₁ y antecedentes de exacerbaciones) creaba confusión⁶⁹. Para solventar estas cuestiones, el presente documento 2017 de GOLD mejora la evaluación ABCD al diferenciar los grados por espirometría de los correspondientes a la clasificación ABCD propiamente dicha. Así, para algunas recomendaciones terapéuticas, y en particular las farmacológicas, los grupos ABCD se basan exclusivamente en los síntomas y en los antecedentes de exacerbaciones. Sin embargo, la espirometría, considerada

en conjunción con los síntomas del paciente y los antecedentes de exacerbaciones, continúa siendo fundamental para el diagnóstico, pronóstico y consideración de otras estrategias terapéuticas importantes, en particular las de tipo no farmacológico. Este nuevo enfoque clasificatorio queda reflejado en la [figura 2](#).

En este nuevo esquema de evaluación, los pacientes deben ser sometidos a la práctica de una espirometría para determinar la gravedad de la limitación del flujo aéreo (esto es, el grado espirométrico). Asimismo, debe evaluarse la disnea con el cuestionario mMRC o el CAT™. Por último, hay que registrar los antecedentes de exacerbaciones (incluidas las hospitalizaciones anteriores).

De esta forma, el número proporciona información sobre la gravedad de la limitación del flujo aéreo (grados espirométricos, de 1 a 4), mientras que la letra (grupos A a D) facilita la información sobre importancia de los síntomas y el riesgo de exacerbación. El FEV₁ es un parámetro muy importante en el ámbito poblacional para predecir consecuencias clínicas relevantes, como la mortalidad y las hospitalizaciones, o para considerar tratamientos no farmacológicos, como la reducción quirúrgica pulmonar o el trasplante de pulmón. Sin embargo, a escala individual, el FEV₁ es menos preciso, por lo que no se puede utilizar aisladamente para decidir todas las opciones terapéuticas. Además, en algunas circunstancias, como en el supuesto de hospitalizaciones o de una visita no programada a un centro médico o a un servicio de urgencias, la evaluación de los pacientes basada en los síntomas y los antecedentes de exacerbaciones, con independencia del valor de la espirometría, autoriza al médico a iniciar un plan terapéutico basado en el nuevo esquema propuesto ABCD. Este nuevo enfoque reconoce las limitaciones del FEV₁ en la toma de decisiones terapéuticas individualizadas, al tiempo que subraya la importancia de los síntomas y los riesgos de exacerbación de los pacientes al orientar el tratamiento en la EPOC. La distinción entre la limitación del flujo aéreo y los parámetros clínicos destaca lo que se debe evaluar al tiempo que facilita la clasificación. Esto permite recomendar de forma más precisa el tratamiento basado en los síntomas del paciente en cualquier etapa clínica.

Ejemplo. Considérense dos pacientes - ambos con un FEV₁ < 30% del valor de referencia y puntuación en el CAT™ de 18 en cada uno de ellos. El primero no tuvo ninguna exacerbación en el último año y el segundo tuvo tres exacerbaciones en dicho periodo de tiempo. Ambos tendrían la categoría (o grupo) GOLD D en el esquema de clasificación de 2011. Sin embargo, con el nuevo esquema actual, el paciente con tres exacerbaciones en el año anterior pertenecería al GOLD 4, grupo D. La decisión terapéutica farmacológica seguiría las recomendaciones de la evaluación ABCD para abordar el problema principal del paciente en ese momento, es decir las exacerbaciones repetidas. El otro paciente, sin exacerbaciones, se clasificaría como GOLD 4, grupo B. En estos pacientes - además del tratamiento farmacológico y la rehabilitación - la reducción quirúrgica pulmonar, el trasplante de pulmón o la bullectomía serían alternativas terapéuticas importantes atendiendo a los síntomas y la gravedad de la limitación espirométrica.

Déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT)

La Organización Mundial de la Salud recomienda que todos los pacientes con diagnóstico de EPOC sean sometidos una vez a un cribado de DAAT⁷⁰. Una concentración baja (<20% de la cifra normal) indica carencia homocigótica. Hay que investigar también a los familiares y remitirlos con el paciente a centros especializados para consejo y tratamiento.

Otras pruebas

Se pueden necesitar más pruebas para descartar otras enfermedades concomitantes que contribuyan a los síntomas respiratorios

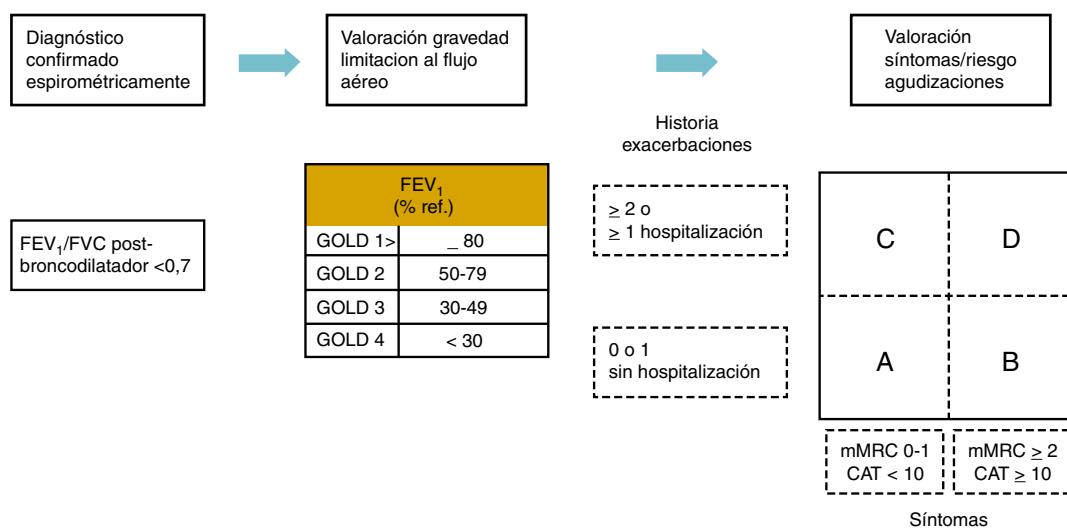


Figura 2. Esquema de la nueva valoración ABCD propuesta.

o cuando los pacientes no responden al plan de tratamiento según lo previsto. Es aconsejable obtener imágenes torácicas (radiografía y tomografía axial computarizada [TC]), determinar los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión pulmonar, así como realizar una pulsioximetría y gasometría arteriales, una prueba de esfuerzo y evaluar la capacidad física.

Puntuaciones combinadas. El método BODE (*Body mass index, Obstruction, Dyspnea, and Exercise*: índice de masa corporal, obstrucción, disnea y esfuerzo) proporciona una puntuación combinada que predice mejor la supervivencia que cualquier componente por separado⁷¹. Sin embargo, es necesario validar alternativas más simples que no incluyan la prueba de esfuerzo para confirmar su idoneidad para su uso clínico diario^{72,73}.

Diagnóstico diferencial. Algunos pacientes tienen manifestaciones propias de asma y EPOC. Los términos de síndrome de solapamiento de asma-EPOC (ACOS, por sus siglas en inglés) o solapamiento de asma-EPOC (ACO, por sus siglas en inglés) reconocen la superposición de estos dos trastornos frecuentes que causan una limitación crónica del flujo aéreo, en lugar de un síndrome concreto. La mayor parte de los otros posibles diagnósticos alternativos son más fáciles de diferenciar de la EPOC.

Otras consideraciones. Algunos pacientes sin limitación del flujo aéreo tienen signos de enfermedad pulmonar crónica en las imágenes torácicas (enfisema, atrapamiento aéreo, engrosamiento de las paredes de las vías aéreas). Dichos pacientes refieren exacerbaciones de síntomas respiratorios o incluso requieren tratamiento farmacológico de forma continuada. No está claro si estos pacientes tienen una bronquitis aguda o crónica, una forma persistente de asma o una forma inicial de lo que sería una EPOC como se define actualmente, por lo que son necesarios más estudios.

Prevención y tratamiento de mantenimiento

Puntos clave generales:

- El abandono del hábito de fumar es fundamental. La farmacoterapia y la sustitución de nicotina aumentan las tasas de abstinencia tabáquica a largo plazo.
- Son dudosas la eficacia y la seguridad de los cigarrillos electrónicos como soporte de ayuda para dejar de fumar.
- El tratamiento farmacológico alivia los síntomas de la EPOC, disminuye la frecuencia y la intensidad de las exacerbaciones, y mejora el estado de salud y la tolerancia al ejercicio físico.

- Hay que individualizar cada pauta de tratamiento farmacológico y basarla en la gravedad de los síntomas, el riesgo de exacerbaciones, sus efectos secundarios, las enfermedades concomitantes, la disponibilidad y el coste de la medicación, y la respuesta, preferencia y capacidad del paciente en el uso de los varios dispositivos de administración de fármacos.
- Es necesario comprobar con regularidad la técnica correcta de inhalación.
- Las vacunaciones contra la gripe y el neumococo disminuyen la incidencia de infecciones de las vías aéreas inferiores.
- La rehabilitación respiratoria mejora los síntomas, la calidad de vida y la actividad física y emocional en las actividades cotidianas.
- En los pacientes con hipoxemia crónica grave en reposo, la oxigenoterapia a largo plazo mejora la supervivencia.
- En los pacientes con EPOC estable y desaturación arterial de oxígeno moderada inducida por el esfuerzo o en reposo no se debe prescribir sistemáticamente oxigenoterapia a largo plazo, sino que hay que sopesar los factores individuales de cada paciente.
- En los pacientes con hipercapnia crónica grave y con antecedentes de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda, la ventilación no invasiva a largo plazo disminuye la mortalidad y previene nuevas hospitalizaciones.
- En determinados pacientes con enfisema avanzado resistente a un óptimo tratamiento farmacológico, las opciones quirúrgicas o broncoscópicas pueden ser beneficiosas.
- Los tratamientos paliativos son eficaces para controlar los síntomas en la EPOC avanzada.

Abandono del tabaquismo

El abandono del tabaquismo influye en la evolución natural de la EPOC. Si se dedican recursos eficaces y tiempo a dejar de fumar, se pueden conseguir tasas de éxito a largo plazo del 25%⁷⁴.

Productos sustitutos de la nicotina. El tratamiento sustitutivo de la nicotina aumenta las tasas de abstinencia a largo plazo⁷⁵⁻⁷⁷ y resulta más eficaz que el placebo. Cada vez se usan más los cigarrillos electrónicos como forma de tratamiento de sustitución de la nicotina, pero su eficacia sigue suscitando controversia⁷⁸⁻⁸².

Medicamentos. La vareniclina⁸³, el bupropión⁸⁴ y la nortriptilina⁸⁵ aumentan las tasas de abstinencia a largo plazo⁸⁵, pero se deben usar como parte de un programa y no como intervención única.

Programas para dejar de fumar. Un programa de intervención en cinco fases^{86,87} brinda un contexto a los profesionales sanitarios

para ayudar a los pacientes a dejar de fumar^{76,86,88}. El asesoramiento de los profesionales sanitarios aumenta significativamente las tasas de abstinencia con respecto a las estrategias iniciadas por el propio paciente⁸⁹. La combinación de farmacoterapia y apoyo conductual aumenta las tasas de abandono del tabaco⁹⁰.

Vacunaciones

Vacuna antigripal y vacunas antineumocócicas

La vacunación antigripal reduce la gravedad de la enfermedad⁹¹, la mortalidad⁹²⁻⁹⁵, el riesgo de cardiopatía isquémica⁹⁶ y la cifra total de exacerbaciones⁹². Se recomiendan vacunas que contengan virus muertos o vivos inactivados⁹⁷ porque son más eficaces en las personas de edad avanzada con EPOC⁹⁸.

Se recomiendan las vacunas antineumocócicas, PCV13 y PPSV23 para todos los pacientes ≥ 65 años (véase la [Tabla S2 en el suplemento](#)).

Tratamiento farmacológico para la EPOC estable

Descripción general de los medicamentos

El tratamiento farmacológico de la EPOC alivia los síntomas de la EPOC, disminuye la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, y mejora el estado de salud y la tolerancia al ejercicio físico. No existe ningún medicamento que modifique el deterioro a largo plazo de la función pulmonar⁹⁹⁻¹⁰³. Las clases de medicamentos utilizadas para tratar la EPOC se muestran en la [Tabla S3 del suplemento](#). La elección dentro de cada clase depende de la disponibilidad y el coste del medicamento y de que la respuesta clínica sea favorable con respecto a los efectos secundarios. Hay que individualizar cada pauta de tratamiento porque la relación entre la intensidad de los síntomas, la limitación del flujo aéreo y la intensidad de las exacerbaciones varía entre los pacientes.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores aumentan el FEV₁, reducen la hiperinflación dinámica en reposo y durante el esfuerzo físico^{104,105}, y mejoran el rendimiento al aumentar el ejercicio físico. Los broncodilatadores se suelen administrar de forma regular para prevenir o aliviar los síntomas. Su toxicidad está relacionada con la dosis.

Agonistas β_2 . Los agonistas β_2 , que incluyen los agonistas de acción corta (SABA, por sus siglas en inglés) y los de acción prolongada (LABA), relajan el músculo liso de las vías aéreas. La estimulación de los receptores adrenérgicos β_2 puede provocar taquicardia sinusal en reposo y desencadenar trastornos del ritmo cardíaco en pacientes predispuestos. Puede aparecer temblor corporal exagerado en algunos pacientes tratados con dosis altas de agonistas β_2 .

Fármacos antimuscarínicos. El ipratropio, un antagonista muscarínico de acción corta, tiene ciertas ventajas sobre los agonistas β_2 de acción corta en lo que respecta a la función pulmonar, el estado de salud y la necesidad de corticoides orales¹⁰⁶. El tratamiento con antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA, por sus siglas en inglés) mejora los síntomas y el estado de salud^{107,108}, aumenta la eficacia de la rehabilitación respiratoria^{109,110} y disminuye las exacerbaciones y sus hospitalizaciones¹⁰⁷. En los ensayos clínicos que comparan LAMA (tiotropio) y LABA se ha demostrado un mayor efecto de LAMA para reducir la frecuencia de las exacerbaciones^{111,112}. Se ha observado un cierto incremento de los episodios cardiovasculares en pacientes con EPOC tratados regularmente con bromuro de ipratropio^{113,114}. Por otro lado, en un ensayo de gran tamaño, no se observaron diferencias en las tasas de

Tabla 3
Broncodilatadores en la EPOC estable

- Los broncodilatadores inhalados son esenciales en la EPOC para tratar los síntomas y habitualmente se administran de forma continuada para prevenir o aliviar los síntomas (**evidencia A**).
- El uso regular y a demanda de agonistas β_2 de acción corta (SABA, por sus siglas en inglés) o broncodilatadores colinérgicos de acción corta (SAMA, por sus siglas en inglés) mejora el FEV₁ y los síntomas (**evidencia A**).
- Las combinaciones de SABA y SAMA son superiores a cualquiera de los fármacos por separado para mejorar el FEV₁ y los síntomas (**evidencia A**).
- Los LABA y LAMA mejoran significativamente la función pulmonar, la disnea y el estado de salud y disminuye el número de exacerbaciones (**evidencia A**).
- Los LAMA reducen más la frecuencia de las exacerbaciones que los LABA (evidencia A) y disminuyen las hospitalizaciones (**evidencia B**).
- La combinación de un LABA con un LAMA tiene un efecto mayor sobre el FEV₁ y los síntomas, en comparación con la monoterapia (**evidencia A**).
- La combinación de un LABA con un LAMA tiene un efecto mayor sobre la prevalencia de las exacerbaciones que la monoterapia (**evidencia B**) o el uso de LABA (**evidencia B**).
- El tiotropio mejora la eficacia de la rehabilitación respiratoria al aumentar el rendimiento al hacer esfuerzos físicos (**evidencia B**).
- La teofilina tiene un efecto broncodilatador discreto en la EPOC estable (evidencia A) que se acompaña de un beneficio moderado sobre los síntomas (**evidencia B**).

mortalidad y morbilidad cardiovasculares o la de exacerbación entre la administración de tiotropio en polvo seco con un inhalador convencional o mediante nebulización con el dispositivo RespiMat[®]¹¹⁵.

Metilxantinas. La teofilina tiene un efecto broncodilatador moderado en la EPOC estable¹¹⁶ y mejora el FEV₁ y la disnea cuando se asocia a salmeterol^{117,118}. Hay pocos datos sobre el efecto de la teofilina en dosis reducidas sobre la frecuencia de las exacerbaciones, además de ser contradictorios^{119,120}. Su toxicidad guarda relación con la dosis administrada, lo cual es un problema teniendo en cuenta que la mayor parte del beneficio aparece con la administración de dosis casi tóxicas^{116,121}.

Tratamiento con broncodilatadores en combinación

La combinación de broncodilatadores con diferentes mecanismos y duraciones de sus efectos aumenta el grado de broncodilatación con menor riesgo de efectos secundarios, si se compara con el aumento de dosis de un solo broncodilatador ([tabla 3](#))¹²². Hay numerosas combinaciones de LABA y LAMA en un solo dispositivo inhalador ([Tabla S3](#)). Estas combinaciones mejoran la función pulmonar en comparación con el placebo¹²² y tienen mayor influencia en los resultados comunicados por los pacientes que la monoterapia¹²³⁻¹²⁶. La combinación LABA/LAMA mejora los síntomas y el estado de salud en los pacientes con EPOC¹²⁷, es más eficaz que la monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada para prevenir las exacerbaciones¹²⁸ y disminuye las exacerbaciones en mayor medida que la combinación de IC/LABA¹²⁹.

Antiinflamatorios

Las exacerbaciones representan el principal criterio de valoración clínicamente relevante para evaluar la eficacia de los medicamentos con efectos antiinflamatorios ([tabla 4](#)).

Corticoides inhalados

En los pacientes con EPOC de moderada a muy grave intensidad y con exacerbaciones, un CI combinado con un LABA es más eficaz que cualquiera de sus componentes por separado para mejorar la función pulmonar y el estado de salud y disminuir el número de exacerbaciones^{130,131}. Sin embargo, su empleo no afecta a la supervivencia^{132,133}.

Tabla 4
Tratamiento antiinflamatorio en la EPOC estable

Corticoides inhalados (IC)

- Un IC combinado con un LABA es más eficaz que los componentes individuales para mejorar la función pulmonar y el estado de salud y reducir las exacerbaciones en los pacientes con exacerbaciones en pacientes con EPOC moderada-muy grave (**evidencia A**).
- El tratamiento regular con CI aumenta el riesgo de neumonía, sobre todo en los pacientes con EPOC grave (**evidencia A**).
- El tratamiento inhalado triple con IC/LABA/LAMA mejora la función pulmonar, los síntomas y el estado de salud (**evidencia A**) y disminuye la frecuencia de las exacerbaciones (**evidencia B**), en comparación con el empleo regular de IC/LABA o la monoterapia con LAMA.

Corticoides por vía oral

- El uso a largo plazo de corticosteroides por vía oral tiene numerosos efectos secundarios (**evidencia A**) sin ningún beneficio adicional (**evidencia C**).

Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE)-4

- En pacientes con bronquitis crónica, EPOC grave o muy grave y antecedentes de exacerbaciones:
 - Un inhibidor de la PDE-4 mejora la función pulmonar y disminuye las exacerbaciones moderadas y graves (**evidencia A**).
 - Un inhibidor de la PDE-4 mejora la función pulmonar y disminuye la frecuencia de las exacerbaciones en los pacientes tratados con una combinación IC/LABA a dosis fijas (**evidencia B**).

Antibióticos

- El tratamiento a largo plazo con azitromicina y eritromicina reduce el número de exacerbaciones tras un año de empleo (**evidencia A**).
- El tratamiento con azitromicina aumenta la incidencia de resistencias bacterianas (**evidencia A**) y puede reducir la capacidad auditiva (**evidencia B**).

Mucolíticos/antioxidantes

- El uso regular de N-acetilcisteína (NAC) y carbocisteína reduce el riesgo de exacerbaciones en determinados grupos de pacientes (**evidencia B**).

Otros antiinflamatorios

- La simvastatina no previene la aparición de exacerbaciones en pacientes con EPOC con mayor riesgo de exacerbaciones, sin indicaciones terapéuticas para su empleo (**evidencia A**). Sin embargo, se ha observado en estudios poblacionales que el uso de estatinas tienen algunos efectos beneficiosos en pacientes con EPOC por indicaciones cardiovasculares y metabólicas (**evidencia C**).
- Los modificadores de los leucotrienos no se han evaluado suficientemente en los pacientes con EPOC.

El uso de IC aumenta la prevalencia de candidiasis oral, aftosis, equimosis y neumonía¹³⁴. Los pacientes con mayor riesgo de neumonía son aquellos que son fumadores, edad ≥ 55 años, con antecedentes de exacerbaciones o neumonía e índice de masa corporal (IMC) $< 25 \text{ kg/m}^2$, mayor disnea en el cuestionario mMRC y limitación grave del flujo aéreo¹³⁵.

Se han obtenido resultados dispares en ensayos aleatorizados controlados (EAC) que han evaluado el riesgo de disminución de la densidad ósea y aparición de fracturas con el tratamiento con IC^{101,136-139}. Algunos estudios observacionales han indicado que el tratamiento con IC aumenta el riesgo de diabetes o un control deficiente de esta¹⁴⁰, cataratas¹⁴¹ e infecciones por micobacterias¹⁴², incluida la tuberculosis^{143,144}.

Retirada de los IC. Los estudios de retirada de IC han proporcionado resultados dispares en relación a consecuencias negativas sobre la función pulmonar, los síntomas y las exacerbaciones¹⁴⁵⁻¹⁴⁹.

Tratamiento inhalatorio triple

La combinación de un LABA con un LAMA y un IC (tratamiento triple) mejora la función pulmonar y los PRO¹⁵⁰⁻¹⁵³ y reduce el riesgo de exacerbaciones^{151,154-156}. Sin embargo, en un EAC no se consiguió demostrar ningún beneficio sobre el número de exacerbaciones con la adición de un IC a la combinación de LABA/LAMA¹⁵⁷. Se precisan más datos para comparar los beneficios del tratamiento triple (IC/LABA/LAMA) con los de LABA/LAMA.

Glucocorticoides por vía oral

Los glucocorticoides orales no tienen utilidad en el tratamiento diario continuado de la EPOC por su falta de beneficios en relación a su elevada tasa de complicaciones sistémicas.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4)

El roflumilast reduce las exacerbaciones moderadas y graves tratadas con corticosteroides sistémicos en pacientes con bronquitis crónica, EPOC grave o muy grave y antecedentes de exacerbaciones frecuentes¹⁵⁸. Los inhibidores de la PDE-4 tienen más efectos adversos que los fármacos inhalados para EPOC¹⁵⁹. Los más frecuentes son diarrea, náuseas, disminución del apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, trastornos del sueño y cefalea. Se debe evitar el uso de roflumilast en pacientes con bajo peso corporal y se debe usar con precaución en los pacientes con depresión.

Antibióticos

La azitromicina (250 mg/día o 500 mg tres veces a la semana) o la eritromicina (500 mg dos veces al día) durante un año reducen el riesgo de exacerbaciones en los pacientes propensos a ellas¹⁶⁰⁻¹⁶². El uso de azitromicina aumenta la incidencia de resistencia bacteriana y de anomalías auditivas¹⁶². El tratamiento intermitente con moxifloxacino en pacientes con criterios de bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes no disminuye la tasa de exacerbaciones¹⁶³.

Mucolíticos (mucocinéticos, mucorreguladores) y antioxidantes (NAC, carbocisteína)

El tratamiento regular con mucolíticos como la carbocisteína y la NAC en pacientes no tratados con CI disminuye el número de exacerbaciones y mejora moderadamente el estado de salud^{164,165}.

Otros fármacos con potencial antiinflamatorio

Aunque los EAC indican que los inmunorreguladores disminuyen la intensidad y la frecuencia de las exacerbaciones^{166,167}, se desconocen los efectos a largo plazo de este tratamiento. El nedocromilo y los modificadores de los leucotrienos no han sido evaluados suficientemente en la EPOC¹⁶⁸. No hay indicios de ningún efecto beneficioso, pero sí algunos efectos secundarios, tras tratamiento con un anticuerpo anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (infliximab) en la EPOC moderada-grave¹⁶⁹. El uso de simvastatina no previno el número de exacerbaciones en pacientes con EPOC sin indicaciones metabólicas o cardiovasculares para el tratamiento con estatinas¹⁷⁰. En estudios observacionales de pacientes con EPOC tratados con estatinas por indicación cardiovascular y metabólica se ha observado mejora en los PRO¹⁷¹. No hay indicios de que el suplemento de vitamina D reduzca el número de exacerbaciones en pacientes no seleccionados¹⁷².

Problemas relacionados con la medicación inhalada

En estudios observacionales en la EPOC se ha observado que hay una relación significativa entre un mal uso de los inhaladores y el control de los síntomas¹⁷³. Los factores determinantes de un mal uso de estos dispositivos son la edad avanzada, el uso de varios de ellos y la falta de instrucciones previas sobre la técnica de inhalación¹⁷⁴. La técnica de inhalación mejora en algunos pacientes tras recibir instrucciones, pero no en todos¹⁷⁴, en especial cuando se utiliza una técnica demostrativa en la que el paciente practica y explica lo aprendido al profesional sanitario¹⁷⁵.

En la [Tabla S4 del suplemento](#) se resumen otros tratamientos farmacológicos de la EPOC.

Tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina. Estudios observacionales sugieren una reducción de la progresión espirométrica en pacientes con DAAT tratados con tratamiento sustitutivo al compararlos con pacientes no tratados¹⁷⁶. En otros estudios en los que se midieron mediante TAC parámetros sensibles de progresión de enfisema se ha obtenido evidencia de un efecto sobre la conservación del tejido pulmonar en los pacientes tratados al comparar con placebo¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

Antitusivos. Los datos sobre la utilidad de los antitusivos en los pacientes con EPOC no son concluyentes¹⁸⁰.

Vasodilatadores. En los estudios disponibles se indica que el intercambio gaseoso empeora¹⁸¹ mientras que la capacidad de esfuerzo o el estado de salud apenas mejoran en pacientes con EPOC^{182,183}.

Rehabilitación, educación y autocontrol

Rehabilitación respiratoria

La rehabilitación respiratoria es una intervención integral basada en una evaluación detallada del paciente seguida de tratamiento individualizado que puede consistir, p. ej., un programa de ejercicio, educación e intervenciones de autocontrol dirigidas a modificar el comportamiento para mejorar el estado físico y psicológico y promover la adopción de comportamientos que favorezcan la salud en los pacientes con EPOC¹⁸⁴. Los efectos beneficiosos de la rehabilitación respiratoria son considerables ([Tabla S5 del suplemento](#)). La rehabilitación respiratoria puede disminuir las rehospitalizaciones y la mortalidad de los pacientes después de una exacerbación reciente (≤ 4 semanas con respecto a la hospitalización anterior)¹⁸⁵. Sin embargo, el inicio de la rehabilitación respiratoria antes del alta del hospital puede comprometer la supervivencia¹⁸⁶.

La rehabilitación respiratoria constituye un tratamiento integral del paciente aplicado por una serie de profesionales sanitarios¹⁸⁷ en diversos lugares, como hospitales, centros ambulatorios o el domicilio del paciente¹⁸⁴.

Educación, autocontrol y asistencia integrada

Educación. Algunos ejemplos educativos importantes son el abandono del tabaquismo, el uso correcto de los inhaladores, el reconocimiento precoz de las exacerbaciones, la toma de decisiones, la identificación del momento en que hay que pedir ayuda, las intervenciones quirúrgicas y la valoración de las voluntades anticipadas del paciente.

Autocontrol. Las intervenciones de autocontrol que utilizan planes de acción programados por escrito con el paciente sobre el empeoramiento de los síntomas disminuyen las hospitalizaciones por causas respiratorias (y por todas las causas) y mejoran su estado de salud¹⁸⁸. Sin embargo, los beneficios en la salud de los programas de autocontrol de la EPOC podrían ser contrarrestados por un aumento de la mortalidad.^{189,190}, por lo que su generalización en la práctica real sigue siendo difícil.

Programas atención integrada. Los programas asistenciales integrados podrían mejorar varios aspectos clínicos, pero no la mortalidad¹⁹¹. Sin embargo, esto no se confirmó en un gran estudio multicéntrico que se llevó a cabo en un sistema asistencial bien organizado¹⁹². La prestación de atención integrada mediante telemedicina no tiene beneficios importantes¹⁹³.

Soporte y cuidados paliativos y terminales

Control de los síntomas y cuidados paliativos

La finalidad de los cuidados paliativos es prevenir y aliviar el sufrimiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias, con independencia del estadio de la enfermedad o la necesidad de otros tratamientos¹⁹⁴. La asistencia paliativa debe centrarse en el alivio de la disnea, el dolor, la ansiedad, la depresión, la fatiga y la nutrición deficiente.

Cuidados del final de la vida y servicios socio-sanitarios

En las conversaciones sobre los cuidados terminales se debe incluir tanto a los pacientes como a sus familias¹⁹⁵. La planificación de la asistencia anticipada disminuye la ansiedad de los pacientes y sus familias, garantiza que la atención sea acorde con sus deseos y evita costes innecesarios y no deseados y tratamientos invasivos costosos^{196,197}. La [Tabla S6 del suplemento](#) resume los cuidados paliativos y terminales

Otros tratamientos

Oxigenoterapia y respiración asistida

Oxigenoterapia. La administración domiciliar de oxígeno (>15 horas al día) a los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica aumenta la supervivencia de los pacientes con hipoxemia grave en reposo¹⁹⁸. La oxigenoterapia domiciliar no prolonga el tiempo hasta la muerte o la primera hospitalización ni tiene un beneficio sostenido en ninguno de los criterios de valoración medidos de los pacientes con EPOC estable o desaturación arterial de oxígeno moderada inducida por el esfuerzo o en reposo¹⁹⁹.

Respiración asistida

Sigue sin determinarse si está indicado utilizar soporte ventilatorio no invasivo (SVNI) de manera continuada en el domicilio para tratar a los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica tras la hospitalización. Los estudios retrospectivos no han proporcionado datos concluyentes^{200,201}. Los EAC han aportado datos contradictorios sobre el uso de SVNI domiciliario en la supervivencia y re-hospitalización en pacientes EPOC con hipercapnia crónica²⁰²⁻²⁰⁵. En los pacientes con EPOC y apnea obstructiva del sueño, la presión positiva continuada sobre las vías aéreas aumenta la supervivencia y evita episodios de hospitalización ([Tabla S7 del suplemento](#))²⁰⁶.

Tratamiento intervencionista

Intervenciones quirúrgicas

Cirugía de reducción del volumen pulmonar (CRVP). En un EAC se confirmó que los pacientes con EPOC, enfisema de lóbulos superiores y poca capacidad de esfuerzo después de la rehabilitación experimentaron un aumento de la supervivencia cuando se les trató con CRVP, en comparación con el tratamiento médico²⁰⁷. En pacientes con buena capacidad de esfuerzo después de la rehabilitación respiratoria no se observaron diferencias en la supervivencia después de la CRVP, si bien su nivel de salud y capacidad de esfuerzo mejoraron. Se ha demostrado que la CRVP tiene una mortalidad superior que el tratamiento médico en pacientes con enfisema grave (un FEV₁ \leq 20% del valor teórico y enfisema homogéneo en la TAC de alta resolución o DL_{CO} \leq 20% del valor teórico)²⁰⁸.

Bullectomía. En determinados pacientes con un pulmón subyacente relativamente conservado, la bullectomía disminuye la disnea y mejora la función pulmonar y la tolerancia al esfuerzo²⁰⁹.

Trasplante de pulmón. En determinados pacientes el trasplante de pulmón mejora el estado de salud y la capacidad funcional, pero no prolonga la supervivencia^{209–211}. Con el trasplante de ambos pulmones se ha observado una supervivencia más prolongada que con el de un solo pulmón en pacientes con EPOC, sobre todo en edades inferiores a los 60 años²¹².

Intervenciones broncoscópicas para reducir la hiperinsuflación en pacientes con enfisema grave

Se han desarrollado métodos broncoscópicos menos invasivos para la reducción de volumen pulmonar²¹³. En estudios prospectivos se ha demostrado que el uso de *stents* bronquiales no es eficaz²¹⁴ y que la utilización de un sistema de sellado pulmonar produjo una morbi-mortalidad importante²¹⁵. En un EAC en el que se evaluó el uso de válvulas endobronquiales se hallaron mejorías estadísticamente significativas del FEV₁ y de la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos a los 6 meses de la intervención en comparación con el tratamiento de control²¹⁶. Sin embargo, la magnitud de las mejorías observadas careció de significación clínica. Con posterioridad, se examinó la eficacia de la misma válvula endobronquial en pacientes con enfisema heterogéneo²¹⁷ o enfisema heterogéneo y homogéneo²¹⁸, y se obtuvieron resultados dispares.

En dos ensayos multicéntricos se han examinado las espirales de nitinol implantadas en el pulmón, en comparación con el tratamiento habitual, y se han observado incrementos en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos con la espiral en comparación con el control y pequeñas mejorías del FEV₁ y la calidad de vida, cuantificadas con el SGRQ^{219,220}.

Se precisan más datos para definir la población óptima de pacientes que podría beneficiarse del uso de técnica broncoscópicas de reducción de volumen pulmonar, así como para comparar la duración a largo plazo de la mejora del rendimiento funcional o fisiológico de la CRVP en relación con sus efectos secundarios²²⁰.

Los puntos clave del tratamiento intervencionista en la EPOC estable se resumen en la [Tabla S8 del suplemento](#).

Tratamiento de la EPOC estable

Puntos clave generales:

- El tratamiento de la EPOC estable debe basarse en una evaluación individualizada de los síntomas y del riesgo futuro de exacerbaciones.
- Todas las personas que fuman deben dejar de hacerlo.
- Los objetivos principales del tratamiento son la disminución de los síntomas y del riesgo futuro de exacerbaciones.
- Las estrategias terapéuticas no se limitan a los tratamientos farmacológicos y se deben complementar con intervenciones no farmacológicas adecuadas.

El tratamiento eficaz de la EPOC debe basarse en una evaluación individualizada para reducir los síntomas y el riesgo futuro de exacerbaciones ([Figura S1 del suplemento](#)).

Se propone personalizar el inicio y continuación (aumento o reducción) de los tratamientos basándose en la magnitud de los síntomas y en el riesgo de exacerbaciones del paciente. El fundamento de estas recomendaciones procede en parte de los datos obtenidos en EAC. Estas recomendaciones tienen por objeto respaldar la toma de decisiones de los médicos incorporando también las experiencias y preferencias de los pacientes.

Tabla 5

Puntos clave para el uso de broncodilatadores

- Se prefieren los LABA y los LAMA a los fármacos de acción corta, salvo en los pacientes con disnea ocasional (**evidencia A**).
- Los pacientes pueden iniciar un tratamiento broncodilatador individual de acción prolongada o un tratamiento broncodilatador doble de acción prolongada. Los pacientes con disnea persistente tratados con un solo broncodilatador deberían recibir otro broncodilatador adicional (**evidencia A**).
- Se prefieren los broncodilatadores inhalados a los broncodilatadores orales (**evidencia A**).
- No se recomienda la teofilina a menos que otros broncodilatadores a largo plazo no estén disponibles ni sean accesibles (**evidencia B**).

Tabla 6

Puntos clave para el uso de antiinflamatorios

- No se recomienda la monoterapia a largo plazo con CI (**evidencia A**).
- Se puede considerar el tratamiento a largo plazo con CI en asociación con LABA para los pacientes con antecedentes de exacerbaciones a pesar de un tratamiento adecuado con broncodilatadores de acción prolongada (**evidencia A**).
- No se recomienda el tratamiento a largo plazo con corticosteroides orales (**evidencia A**).
- En los pacientes con exacerbaciones a pesar del tratamiento con IC/LABA o IC/LABA/LAMA, bronquitis crónica y obstrucción grave o muy grave del flujo aéreo, cabe considerar la adición de un inhibidor de la PDE4 (**evidencia B**).
- En los exfumadores que presenten exacerbaciones a pesar de un tratamiento adecuado se pueden considerar los macrólidos (**evidencia B**).
- No se recomienda tratamiento con estatinas para prevenir las exacerbaciones (**evidencia A**).
- Los mucolíticos antioxidantes se recomiendan únicamente en determinados pacientes (**evidencia A**).

Identificación y reducción de la exposición a los factores de riesgo

El tabaquismo es el factor de riesgo más frecuente y fácilmente identificable de la EPOC. Se debe recomendar en todo momento a los fumadores que abandonen el hábito. Hay que reducir la exposición personal total a polvo, humos y gases profesionales y a los contaminantes del aire doméstico y exterior.

Tratamiento de la EPOC estable

Tratamiento farmacológico

Los tratamientos farmacológicos disminuyen los síntomas y el riesgo e intensidad de las exacerbaciones, y mejoran el estado de salud y la tolerancia al esfuerzo. La elección dentro de cada clase depende de la disponibilidad del medicamento y de la respuesta y preferencia del paciente. ([tablas 5–7](#))

Algoritmos de tratamiento farmacológico

En la [figura 3](#) se presenta un modelo propuesto para el inicio y continuación (aumento o reducción) del tratamiento farmacológico después de una evaluación individualizada de los síntomas y del riesgo de exacerbaciones futuras. En los documentos GOLD

Tabla 7

Puntos clave para el uso de otros tratamientos farmacológicos

- Los pacientes con déficit grave de alfa-1 antitripsina y enfisema establecido son candidatos para recibir tratamiento con alfa-1 antitripsina (**evidencia B**).
- No se recomiendan los antitusígenos (**evidencia C**).
- Los medicamentos aprobados para la hipertensión pulmonar primaria no se recomiendan para los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC (**evidencia B**).
- Se pueden considerar los opioides de acción prolongada por vía oral y parenteral en dosis bajas para tratar la disnea en pacientes con EPOC grave (**evidencia B**).

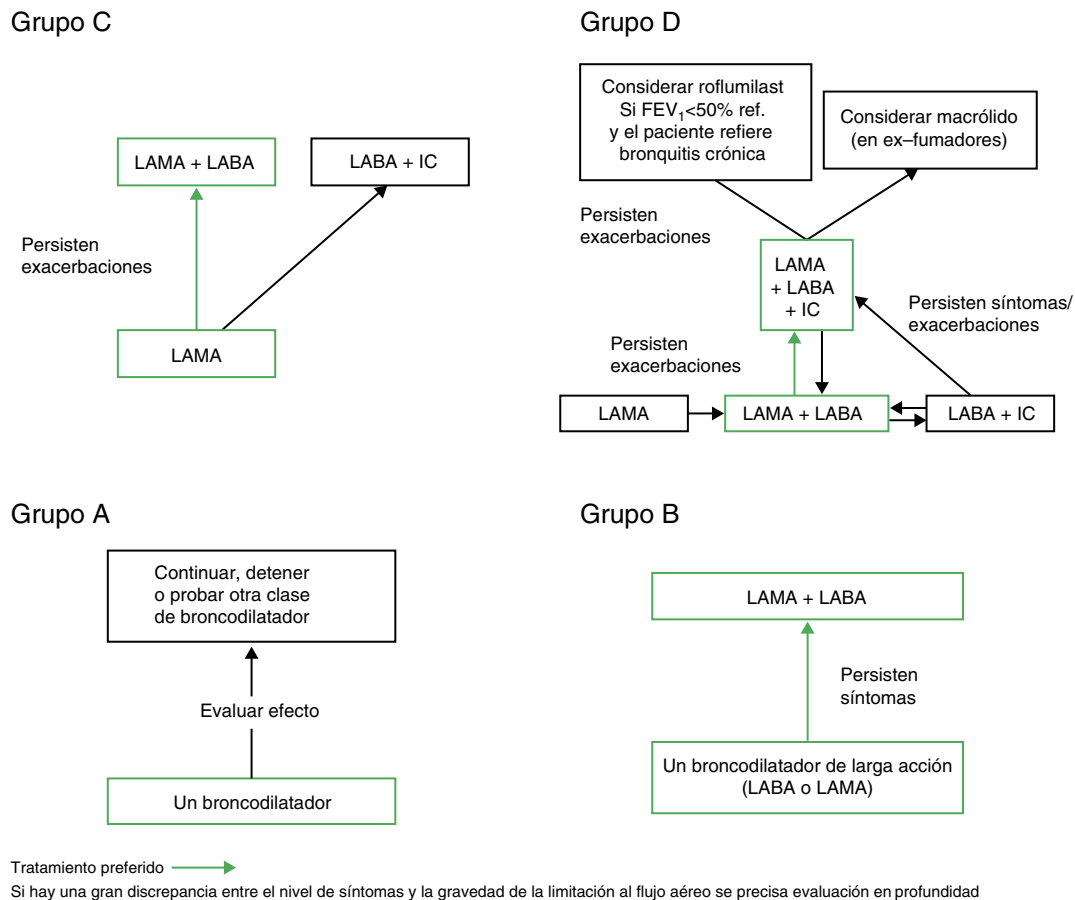


Figura 3. Algoritmos de tratamiento farmacológico según el grado de GOLD [los recuadros y las flechas resaltados indican las vías de tratamiento preferidas].

anteriores solo se daban recomendaciones para el tratamiento inicial. Sin embargo, muchos pacientes con EPOC ya reciben tratamiento y vuelven al médico con síntomas persistentes después del tratamiento inicial o, menos a menudo, con resolución de algunos síntomas, por lo que necesitan menos tratamiento. Por tanto, este documento incluye estrategias de aumento y disminución del tratamiento. Las recomendaciones están basadas en los datos disponibles de eficacia y seguridad. Se reconoce que no se ha evaluado sistemáticamente la intensificación del tratamiento, y que los ensayos de reducción del tratamiento son también limitados y solo incluyen los CI. Faltan datos directos que respalden las recomendaciones terapéuticas para los pacientes de los grupos C y D. Estas recomendaciones se reevaluarán en futuros informes a medida que se disponga de más datos.

Grupo A

Se debe ofrecer un broncodilatador a todos los pacientes del grupo A para reducir la disnea. Puede ser de acción corta o acción prolongada en función de la preferencia de cada paciente. Hay que mantener el broncodilatador si se advierte un beneficio en los síntomas.

Grupo B

El tratamiento inicial debe ser un broncodilatador de acción prolongada. Los broncodilatadores de acción prolongada son superiores a los broncodilatadores de acción corta utilizados de manera intermitente^{106,221}. No hay datos para recomendar en particular una clase de broncodilatadores de acción prolongada para aliviar

los síntomas, por lo que su elección debe basarse en la respuesta de cada paciente.

Se recomienda usar dos broncodilatadores en los pacientes con disnea persistente que reciban monoterapia²²². En los pacientes con disnea grave cabe considerar un tratamiento inicial con dos broncodilatadores.

Grupo C

El tratamiento inicial debe ser con un solo broncodilatador de acción prolongada. En dos estudios comparativos directos^{112,223}, el LAMA resultó superior al LABA con respecto a la prevención de las exacerbaciones, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento con un LAMA en este grupo.

Los pacientes con exacerbaciones persistentes se benefician de la adición de un segundo broncodilatador de acción prolongada (LABA/LAMA) o del uso de una combinación de un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide inhalado (IC/LABA). Como los IC aumentan el riesgo de neumonía, nuestra primera elección es LABA/LAMA.

Grupo D

En este grupo se recomienda iniciar el tratamiento con una combinación de LABA/LAMA por los motivos siguientes:

- En estudios con PRO como objetivo principal, las combinaciones de LABA/LAMA obtuvieron mejores resultados que un solo broncodilatador.

- La combinación de LABA/LAMA fue superior a la combinación de IC/LABA para prevenir las exacerbaciones y mejorar otros PRO en pacientes del grupo D.
- Los pacientes del grupo D tienen mayor riesgo de neumonía cuando reciben IC^{111,135}.

Si se elige inicialmente un solo broncodilatador, se prefiere un LAMA a un LABA para prevenir las exacerbaciones.

La combinación de IC/LABA es la primera elección para el tratamiento inicial en algunos pacientes. Estos pacientes pueden tener antecedentes o signos indicativos de solapamiento de asma-EPOC (ACO) o un recuento elevado de eosinófilos en sangre.

En los pacientes que presenten exacerbaciones a pesar del empleo de LABA/LAMA se recomiendan dos alternativas:

- Aumento a IC/LABA/LAMA (triple terapia)
- Cambio a IC/LABA. Si el tratamiento con IC/LABA no influye positivamente en las exacerbaciones o los síntomas, se puede añadir un LAMA.

Si los pacientes tratados con IC/LABA/LAMA siguen teniendo exacerbaciones, cabe considerar las opciones siguientes:

- Añadir roflumilast. Esto se puede considerar en los pacientes con un FEV₁ < 50% del valor teórico y bronquitis crónica²²⁴, sobre todo si han requerido al menos una hospitalización por una exacerbación en el año anterior²²⁵.
- Añadir un macrólido aunque hay que tener en cuenta la posibilidad de inducir resistencia antibiótica.
- Suspender los IC. Esta recomendación está respaldada por datos que demuestran un riesgo elevado de efectos adversos (como neumonía) y ningún efecto negativo significativo al retirar los IC.

Tratamiento no farmacológico

Educación y autocontrol

Una evaluación individual del paciente (p. ej. necesidades, preferencias y objetivos personales) y una valoración del riesgo (p. ej., exacerbaciones) facilita el diseño de un plan personalizado de autocontrol.

Programas de rehabilitación respiratoria

Los pacientes con muchos síntomas y/o elevado riesgo de exacerbaciones (grupos B, C y D) deben participar en un programa de rehabilitación integral que tenga en cuenta las características individuales de cada paciente y sus enfermedades concomitantes^{184,226,227}.

Programas de ejercicio

La combinación de ejercicios por intervalos o de carga constante con ejercicios de resistencia obtiene mejores resultados que cualquiera de estos métodos por separado²²⁸. La adición de ejercicios de resistencia a los de tipo aeróbico mejora la resistencia, pero no el estado de salud ni la tolerancia al esfuerzo²²⁹. Los ejercicios de las extremidades superiores mejoran la fuerza y la resistencia de los brazos y aumentan la capacidad para las actividades de dichas extremidades²³⁰.

Educación mediante autocontrol

Un programa pedagógico debe incluir abandono del tabaquismo, información básica sobre la EPOC, aspectos del tratamiento médico

(fármacos respiratorios y dispositivos para inhalación), métodos para reducir al mínimo la disnea, consejos para saber cuándo hay que pedir ayuda y posiblemente una conversación sobre las voluntades anticipadas y las cuestiones del final de la vida.

Cuidados paliativos y terminales

En pacientes muy graves hay que valorar (con ellos y/o sus familiares) si un ingreso en cuidados intensivos consiga sus objetivos asistenciales personales. Es necesario mantener conversaciones simples y estructuradas sobre estos posibles supuestos mientras los pacientes se encuentren estables²³¹.

Soporte nutricional

Se recomiendan suplementos nutritivos para los pacientes con EPOC desnutridos.

Vacunación

Se recomienda la vacunación antigripal para todos los pacientes con EPOC. Se recomiendan las vacunas antineumocócicas, PCV13 y PPSV23, para todos los pacientes >65 años. La PPSV23 se recomienda también para pacientes jóvenes con EPOC que presenten enfermedades concomitantes importantes, como cardiopatía o neumopatía crónica²³².

Oxigenoterapia

Está indicada la oxigenoterapia domiciliar para los pacientes estables con:

- PaO₂ ≤ 7,3 kPa (55 mm Hg) o SaO₂ ≤ 88%, con o sin hipercapnia confirmada dos veces durante un periodo de tres semanas; o
- PaO₂ de 7,3 kPa (55 mm Hg) a 8,0 kPa (60 mm Hg), o SaO₂ del 88%, si hay signos de hipertensión pulmonar, edema periférico indicativo de insuficiencia cardíaca congestiva o policitemia (hematocrito >55%).

Respiración asistida

La ventilación no invasiva (VNI) se usa en ocasiones en los pacientes estables con EPOC muy grave, sobre todo aquellos con hipercapnia diurna y hospitalización reciente, pero se han obtenido datos dispares sobre su eficacia²³³. En los pacientes con EPOC y apnea obstructiva del sueño está indicada el uso de presión positiva continua en las vías aéreas²⁰⁶.

Broncoscopia y cirugía intervencionistas

- En determinados pacientes con enfisema heterogéneo u homogéneo e hiperinsuflación importante, ambos resistentes al tratamiento médico optimizado, cabe considerar métodos quirúrgicos o broncoscópicos de reducción del volumen pulmonar (p. ej., válvulas endobronquiales o espirales pulmonares)²³⁴.
- En determinados pacientes con bullas grandes se puede considerar la bullectomía quirúrgica.
- En determinados pacientes con EPOC muy grave y sin contraindicaciones importantes cabe considerar el trasplante de pulmón.

La elección de la reducción pulmonar broncoscópica vs quirúrgica para tratar la hiperinsuflación en un paciente enfisematoso depende de una serie de factores. Estos comprenden la extensión y el patrón del enfisema identificado en la TCAR, la presencia de ventilación colateral interlobular medida por la integridad de las cisuras en la TCAR o la evaluación fisiológica (oclusión endoscópica

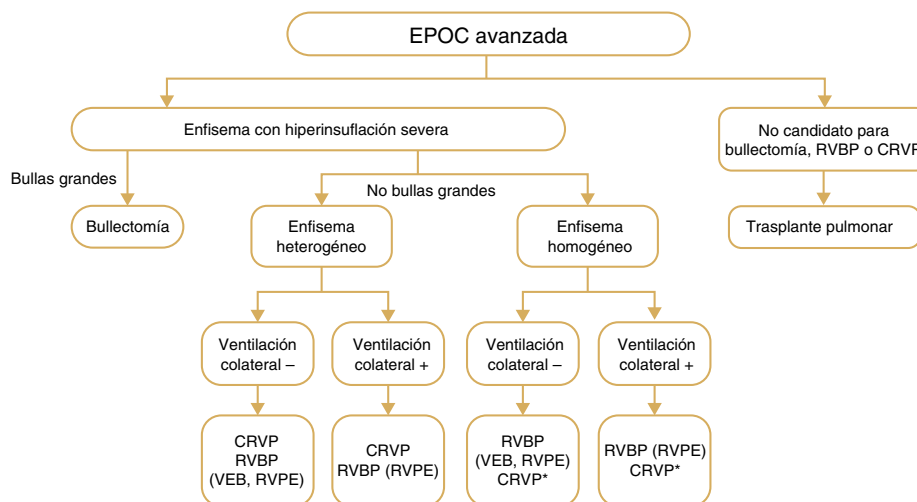


Figura 4. Tratamientos broncoscópicos y quirúrgicos intervencionistas para la EPOC. Descripción general de los diversos tratamientos utilizados para los pacientes con EPOC y enfisema en todo el mundo. Téngase en cuenta que no están aprobados todos los tratamientos para asistencia clínica en todos los países. Además, se desconocen los efectos de la RBVP en la supervivencia u otros criterios de valoración a largo plazo o la comparación con la CRVP.

Definición de las abreviaturas: RBVP, reducción broncoscópica del volumen pulmonar, VEB, válvula endobronquial, CRVP cirugía de reducción del volumen pulmonar, RVPE, reducción del volumen pulmonar con espirales.

* En algunos centros pero no en todos.

con balón y valoración del flujo), la pericia local en el rendimiento de los procedimientos y las preferencias del paciente y del médico. En la **figura 4** se presenta un algoritmo que describe las diversas intervenciones basándose en sus características radiológicas y fisiológicas.

Los criterios para el trasplante de pulmón son EPOC grave, falta de idoneidad para la reducción endoscópica o quirúrgica del volumen pulmonar, índice BODE de 5 a 6, $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg (o 6,6 kPa) o $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg (o 8 kPa) y $\text{FEV}_1 < 25\%$ del valor teórico²³⁴. Los criterios recomendados que se deben incluir son uno de los siguientes: Índice BODE > 7 , $\text{FEV}_1 < 15\%$ - 20% del valor teórico, tres o más exacerbaciones graves en el año anterior, una exacerbación grave con insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda o hipertensión pulmonar moderada a grave^{235,236}.

Los puntos clave para el uso de tratamientos no farmacológicos se resumen en la **Tabla S9 del suplemento**.

Vigilancia y seguimiento

Es esencial un seguimiento sistemático de los pacientes con EPOC. Hay que controlar los síntomas, las exacerbaciones y las mediciones objetivas de la limitación del flujo aéreo para determinar cuándo se debe modificar el tratamiento e identificar las posibles complicaciones o enfermedades concomitantes que aparezcan. Con el fin de ajustar adecuadamente el tratamiento a medida que progresa la enfermedad, cada visita de seguimiento debe incluir una conversación sobre la pauta terapéutica en ese momento.

Se deben evaluar y tratar los síntomas que indiquen empeoramiento o aparición de otra afección concomitante.

Tratamiento de las exacerbaciones

Puntos clave generales:

- Una exacerbación de la EPOC es un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que requiere tratamiento adicional.
- Las exacerbaciones pueden desencadenarse por varios factores. Las causas más frecuentes son las infecciones de las vías aéreas.

- La finalidad del tratamiento de las exacerbaciones es reducir al mínimo la repercusión negativa de la exacerbación inmediata y prevenir episodios posteriores.
- Se recomiendan agonistas β_2 inhalados de acción corta, con o sin anticolinérgicos de acción corta, como broncodilatadores iniciales para tratar una exacerbación aguda.
- Se debe iniciar un tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada lo antes posible, antes del alta hospitalaria.
- Los corticosteroides sistémicos mejoran la función pulmonar (FEV_1) y la oxigenación y acortan el tiempo de recuperación y la duración de la hospitalización. La duración del tratamiento no debe ser superior a 5-7 días.
- Los antibióticos, cuando están indicados, acortan el tiempo de recuperación y reducen el riesgo de recidiva precoz y fracaso del tratamiento, y disminuyen la duración de la hospitalización. El tratamiento debe durar 5-7 días.
- No se recomiendan las metilxantinas por sus efectos secundarios.
- La ventilación mecánica no invasiva debe ser el primer método de ventilación utilizado para tratar la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con EPOC.
- Tras una exacerbación, hay que adoptar medidas adecuadas para prevenir las exacerbaciones.

Las exacerbaciones representan episodios importantes en el tratamiento de la EPOC porque afectan negativamente al estado de salud del paciente, las tasas de hospitalización y re-hospitalización, y la progresión de la enfermedad^{237,238}. Las exacerbaciones de la EPOC son fenómenos complejos, habitualmente acompañados de aumento de la inflamación de las vías aéreas, aumento de la expectoración y atrapamiento aéreo. El aumento de la disnea es el síntoma fundamental de una exacerbación. Otros síntomas consisten en el aumento de la purulencia y el volumen del esputo, y aumento de la tos y los sibilantes²³⁹. Dado que las enfermedades concomitantes son frecuentes en los pacientes con EPOC, hay que diferenciar las exacerbaciones del síndrome coronario agudo, el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, la embolia pulmonar y la neumonía.

Las exacerbaciones de la EPOC se clasifican como:

- Leves (tratadas únicamente con broncodilatadores de acción corta, [SABD])
- Moderadas (tratadas con SABD más antibióticos o corticosteroides orales) o
- Graves (el paciente requiere hospitalización o visitas al servicio de urgencias). Las exacerbaciones graves se pueden asociar también a insuficiencia respiratoria aguda.

Las exacerbaciones se desencadenan principalmente por infecciones respiratorias virales, si bien las infecciones bacterianas y factores ambientales también pueden iniciar o potenciar estos episodios²⁴⁰.

Las exacerbaciones pueden acompañarse de aumento de la expectoración y, si esta es purulenta, se pueden identificar bacterias en el esputo^{239,241,242}. Algunos datos avalan el concepto de que los eosinófilos están aumentados en las vías aéreas, los pulmones y la sangre en un porcentaje significativo de pacientes con EPOC durante una agudización. Las exacerbaciones asociadas con aumento del esputo o de los eosinófilos en sangre pueden ser más sensibles a los esteroides sistémicos²⁴³, pero se necesitan más datos prospectivos²⁴³.

Durante una exacerbación, los síntomas suelen durar entre 7 y 10 días, pero pueden ser más prolongados. A las 8 semanas, el 20% de los pacientes no ha recuperado su estado previo a la exacerbación²⁴⁴. Las exacerbaciones de la EPOC aumentan la predisposición a nuevos episodios^{59,245}.

Los pacientes con EPOC predisuestos a las exacerbaciones frecuentes (definidas como ≥ 2 exacerbaciones al año) tienen un peor nivel de salud y una mayor morbilidad que los pacientes con menos exacerbaciones²³⁸. Otros factores que aumentan el riesgo de exacerbaciones (o su gravedad) son el incremento de un cociente dimensión transversal de la arteria pulmonar/dimensión transversal de la aorta (es decir, >1)²⁴⁶, un mayor porcentaje de enfisema o grosor de las paredes de las vías aéreas²⁴⁷ cuantificados por TAC torácica y la presencia de bronquitis crónica^{248,249}.

Opciones de tratamiento

Ámbito de tratamiento

Los objetivos del tratamiento de las exacerbaciones son reducir al mínimo el efecto negativo de la exacerbación inmediata y prevenir la aparición de episodios posteriores²⁵⁰. En función de la intensidad de la exacerbación o de la gravedad de la enfermedad subyacente, la exacerbación se puede tratar en régimen ambulatorio u hospitalario. Más del 80% de las exacerbaciones se tratan en régimen ambulatorio con broncodilatadores, corticosteroides y antibióticos^{251–253}.

Las indicaciones para la hospitalización durante una exacerbación de la EPOC se muestran en la [Tabla S10 del suplemento](#). Cuando los pacientes con una exacerbación de la EPOC acuden al servicio de urgencias, deben recibir oxígeno suplementario y ser objeto de una evaluación para determinar si la exacerbación es potencialmente mortal y requiere ventilación no invasiva u hospitalización en la UCI o la unidad de cuidados respiratorios. Aparte de la farmacoterapia, el tratamiento hospitalario de las exacerbaciones incluye el soporte respiratorio (oxigenoterapia, ventilación).

El pronóstico a largo plazo después de la hospitalización por una exacerbación de la EPOC es adverso; la tasa de mortalidad a los cinco años es de un 50%²⁵⁴. Los factores asociados a una evolución desfavorable son una edad avanzada, un índice de masa corporal bajo, la presencia de enfermedades concomitantes (p. ej., enfermedad cardiovascular o cáncer de pulmón), las hospitalizaciones previas por exacerbaciones de la EPOC, la gravedad clínica de la exacerbación de referencia y la necesidad de oxigenoterapia

Tabla 8

Puntos clave para el tratamiento de las exacerbaciones

- Se recomienda el uso de broncodilatadores β_2 agonistas₂ inhalados de acción corta, con o sin anticolinérgicos de acción corta, como tratamiento inicial de una exacerbación aguda (**evidencia C**).
- Los corticosteroides sistémicos mejoran la función pulmonar (FEV₁) y la oxigenación arterial, y acortan el tiempo de recuperación y la duración de la hospitalización. La duración del tratamiento no debe ser mayor de 5–7 días (**evidencia A**).
- Los antibióticos, cuando están indicados, acortan el tiempo de recuperación y reducen el riesgo de recaída precoz y fracaso del tratamiento, y disminuyen la duración de la hospitalización. El tratamiento debe durar 5–7 días (**evidencia B**).
- No se recomiendan las metilxantinas por sus mayores efectos secundarios (**evidencia B**).
- La ventilación mecánica no invasiva (VNI) debe ser el primer método de ventilación utilizado en los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda que no tiene ninguna contraindicación absoluta porque mejora el intercambio gaseoso, reduce el trabajo respiratorio y la necesidad de intubación, disminuye la duración de la hospitalización y aumenta la supervivencia (**evidencia A**).

domiciliaria en el momento del alta^{255,256}. Los pacientes con una mayor prevalencia y gravedad de síntomas respiratorios, mala calidad de vida, peor función pulmonar, menor capacidad de esfuerzo y menor densidad pulmonar y engrosamiento de las paredes bronquiales en la TC tienen mayor riesgo de morir después de una exacerbación aguda²⁵⁷.

En la [tabla 8](#) se presentan los puntos clave para el tratamiento de una exacerbación

Tratamiento farmacológico

Las clases de medicamentos más utilizadas para las exacerbaciones de la EPOC son los broncodilatadores, los corticosteroides y los antibióticos.

Broncodilatadores. Los agonistas β_2 inhalados de acción corta, con o sin anticolinérgicos de acción corta, son los broncodilatadores iniciales recomendados para tratar las exacerbaciones^{258,259}. No hay diferencias significativas en el FEV₁ cuando se usan inhaladores dosificadores (ID) (con o sin cámara de inhalación) o nebulizadores para administrar el fármaco²⁶⁰, si bien estos últimos son más fáciles de utilizar por los pacientes más graves. No se recomiendan las metilxantinas intravenosas por sus efectos secundarios^{261,262}.

Glucocorticoides. Los glucocorticoides sistémicos en las exacerbaciones de la EPOC acortan el tiempo de recuperación y mejoran el FEV₁. También mejoran la oxigenación^{263–266}, reducen el riesgo de recidiva precoz y fracaso del tratamiento²⁶⁷, y disminuyen la duración de la hospitalización^{263,265,268}. Se recomienda una dosis de 40 mg de prednisona al día durante 5 días²⁶⁹. El tratamiento con prednisona oral es igual de eficaz que la administración intravenosa²⁷⁰. Los glucocorticoides son menos eficaces para tratar las exacerbaciones en los pacientes con un recuento menor de eosinófilos en sangre^{59,243,271}.

Antibióticos. El uso de antibióticos en las exacerbaciones sigue suscitando controversia^{272–274}. Los datos respaldan el uso de antibióticos en los pacientes con exacerbaciones y un esputo más purulento^{273,274}. Una revisión reveló que los antibióticos reducen el riesgo de mortalidad a corto plazo en un 77%, de fracaso del tratamiento en un 53% y de purulencia del esputo en un 44%²⁷⁵. El tratamiento antibiótico guiado por pro-calcitonina reduce la exposición al antibiótico y los efectos secundarios con la misma eficacia clínica^{276,277}. En un estudio de pacientes con antecedentes de exacerbaciones y necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) se observó un incremento de la mortalidad y una mayor incidencia de neumonía nosocomial cuando no se administraron antibióticos²⁷⁸. Se deben administrar antibióticos a los pacientes con exacerbaciones que tengan tres síntomas cardinales: aumento

de la disnea y del volumen y de la purulencia del esputo; que tengan dos de estos síntomas esenciales y uno de ellos sea el aumento de la purulencia del esputo; o que precisen ventilación mecánica (invasiva o no invasiva)^{239,240}. La duración recomendada del tratamiento antibiótico es de 5-7 días²⁷⁹.

La elección del antibiótico debe basarse en el patrón local de resistencias bacterianas. El tratamiento empírico inicial habitual consiste en una combinación de amino-penicilina con ácido clavulánico, un macrólido o tetraciclina. En los pacientes con exacerbaciones frecuentes, gran limitación del flujo aéreo^{280,281} o exacerbaciones con necesidad de ventilación mecánica²⁸² hay que hacer cultivos del esputo o de otras muestras del pulmón para identificar la presencia de patógenos resistentes. La vía de administración depende de la capacidad de comer del paciente y de la farmacocinética del antibiótico.

Respiración asistida

Oxigenoterapia. Hay que ajustar el flujo de oxígeno para alcanzar una saturación arterial del 88%-92%²⁸³. Una vez iniciada la oxigenoterapia, se debe practicar una gasometría arterial para comprobar que la mejor oxigenación no se acompaña de retención de dióxido de carbono ni empeoramiento de la acidosis.

Ventilación. Algunos pacientes tienen que ingresar en la unidad de cuidados intensivos. Puede ser conveniente ingresar a los pacientes con exacerbaciones graves en unidades de cuidados respiratorios intermedios o especiales si hay personal y equipos cualificados para tratar la insuficiencia respiratoria aguda.

Ventilación mecánica no invasiva (VNI). Se prefiere a la ventilación invasiva como método de ventilación inicial para tratar la insuficiencia respiratoria aguda en los pacientes hospitalizados por exacerbaciones graves de la EPOC. La VNI se ha estudiado en EAC que registraron tasas de éxito del 80%-85%²⁸⁴⁻²⁸⁸. La VNI disminuye las tasas de mortalidad e intubación traqueal^{284,289-291}.

Ventilación mecánica invasiva. La indicación para comenzar la ventilación mecánica invasiva durante una exacerbación es el fracaso de la VNI inicial²⁹². En los pacientes que no responden a la VNI como tratamiento inicial y reciben ventilación invasiva como tratamiento de rescate posterior, la morbilidad, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad son mayores²⁹².

Alta hospitalaria y seguimiento

La falta de evaluación espirométrica y de gasometría arterial favorece la re-hospitalización y la mortalidad²⁹³. La mortalidad guarda relación con la edad del paciente, la presencia de insuficiencia respiratoria acidótica, la necesidad de respiración asistida y enfermedades concomitantes como la ansiedad y la depresión²⁹⁴.

Se ha investigado la introducción de diversos paquetes de medidas en el momento del alta hospitalaria, como educación, optimización de la medicación, supervisión y corrección de la técnica de inhalación, evaluación y tratamiento óptimo de las enfermedades concomitantes, rehabilitación precoz, tele-monitorización y contacto continuo con el paciente²⁹⁵. No hay datos suficientes que indiquen que estas medidas influyen en las tasas de re-hospitalización, la mortalidad a corto plazo^{293,294,296,297} o la relación coste-efectividad²⁹⁴.

Se debe hacer un seguimiento inicial (<30 días) después del alta, cuando sea posible, porque disminuye las re-hospitalizaciones relacionadas con exacerbaciones^{186,298}. El seguimiento precoz posibilita una revisión metódica del tratamiento en el momento del alta y brinda la oportunidad de modificarlo. Los pacientes que no acuden al seguimiento inicial tienen una mortalidad mayor a los 90 días.

Se recomienda un seguimiento adicional a los tres meses para garantizar la estabilidad clínica, revisar los síntomas del paciente

y la función pulmonar (mediante espirometría) y, si es posible, determinar el pronóstico mediante sistemas de puntuación múltiples, como el BODE^{298,299}. Asimismo, hay que evaluar la presencia y el tratamiento de las enfermedades concomitantes (Tabla S11 del suplemento)³⁰⁰.

Prevención de las exacerbaciones

Tras una exacerbación, hay que adoptar medidas para prevenir nuevas exacerbaciones (Tabla S12 del suplemento).

EPOC y enfermedades concomitantes

Puntos clave generales:

- La EPOC suele coexistir con otras enfermedades (comorbilidades) que afectan significativamente a la evolución del paciente.
- La presencia de comorbilidades no debe modificar el tratamiento de la EPOC y estas afecciones se deben tratar conforme a la práctica habitual con independencia de la presencia de EPOC.
- Cuando la EPOC forma parte de un plan asistencial de múltiples enfermedades, hay que garantizar la simplicidad y reducir al mínimo la polifarmacia.

La EPOC suele coexistir con otras enfermedades (comorbilidades) que pueden influir significativamente en el pronóstico del paciente^{63,301-307}. Algunas de ellas son independientes de la EPOC, mientras que otras están relacionadas causalmente, bien por compartir factores de riesgo, bien porque una enfermedad aumenta el riesgo o complica la intensidad de la otra³⁰⁸. El tratamiento del paciente con EPOC debe incluir la identificación y el tratamiento de sus afecciones concomitantes; a continuación se describen las más frecuentes en la EPOC.

Enfermedad cardiovascular

Insuficiencia cardíaca

La prevalencia de insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica en los pacientes con EPOC varía entre el 20% y el 70%³⁰⁹. La insuficiencia cardíaca no reconocida puede parecerse o acompañar a las exacerbaciones agudas de la EPOC; el 40% de los pacientes con EPOC que reciben ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria hipercápnica tienen signos de disfunción ventricular izquierda^{310,311}. El tratamiento con β -bloqueantes β_1 aumenta la supervivencia en la insuficiencia cardíaca crónica, por lo que está recomendado. Se deben usar β -bloqueantes selectivos β_1 ³¹².

Cardiopatía isquémica

Hay un mayor riesgo de daño del miocardio en los pacientes con cardiopatía isquémica concomitante que experimentan una exacerbación de la EPOC. Los pacientes con niveles elevados de troponina tienen mayor riesgo de consecuencias adversas, como mortalidad a corto (30 días) y largo plazo³¹³.

Arritmias

Las arritmias cardíacas son frecuentes en la EPOC y viceversa. La fibrilación auricular es frecuente y está relacionada directamente con el FEV₁. Con anterioridad, se había dicho que los broncodilatadores son potencialmente pro-arrítmicos^{314,315}. Sin embargo, los datos indican un perfil de seguridad global aceptable de los agonistas β_2 de acción prolongada³¹⁶ y los anticolinérgicos (y los corticosteroides inhalados)^{103,115,253,317-322}.

Vasculopatía periférica

En una amplia población de pacientes con EPOC y todo su espectro de gravedad, el 8,8% tenía un diagnóstico de arteriopatía

periférica (AP), una cifra superior a la prevalencia en controles sin EPOC (1,8%)³²³. Los pacientes con EPOC y AP tenían una capacidad funcional y un estado de salud peores que los pacientes sin AP.

Hipertensión

Es probable que la hipertensión sea la enfermedad concomitante más frecuente en la EPOC, lo que tiene consecuencias en el pronóstico^{308,324}.

Osteoporosis

La osteoporosis se suele acompañar de enfisema^{325,326}, un bajo índice de masa corporal³²⁷ y poca masa magra³²⁸. Son frecuentes la baja densidad mineral ósea y las fracturas en los pacientes con EPOC incluso después de ajustarlas al uso de esteroides, la edad, los paquetes-año de tabaquismo, el tabaquismo activo y las exacerbaciones^{329,330}. En estudios fármaco-epidemiológicos se ha observado una relación entre los corticosteroides inhalados y las fracturas. Los corticosteroides sistémicos aumentan significativamente el riesgo de osteoporosis.

Ansiedad y depresión

La ansiedad y la depresión tienen un pronóstico adverso^{331,332}.

EPOC y cáncer de pulmón

La relación entre enfisema y cáncer de pulmón es más estrecha que entre limitación del flujo aéreo y cáncer de pulmón^{333–335}. Una edad más avanzada y un consumo mayor de tabaco aumentan aún más el riesgo³³⁶.

Dos estudios de cribado con TC torácica a dosis reducidas (TCDR) indicaron una mayor supervivencia en los pacientes de 55–74 años, los fumadores corrientes o los que habían dejado de fumar en los 15 años anteriores, con un antecedente de tabaquismo de al menos 30 paquetes-año^{337,338}. En la actualidad se recomienda la TCDR en los EE. UU. para los pacientes con estos datos demográficos, pero no es una práctica universal.

Síndrome metabólico y diabetes

El síndrome metabólico y la diabetes manifiesta son más frecuentes en la EPOC y es probable que esta última afecte al pronóstico³⁰². Se ha calculado que la prevalencia del síndrome metabólico es superior al 30%³³⁹.

Reflujo gastroesofágico (RGE)

El RGE es un factor de riesgo independiente de exacerbaciones y empeora el estado de salud de los pacientes^{251,340,341}.

Bronquiectasias

Las bronquiectasias prolongan las exacerbaciones³⁴² y aumentan la mortalidad³⁰⁰.

Apnea obstructiva del sueño (AOS)

Los pacientes con un «*overlap syndrome*» (esto es EPOC y AOS) tienen un pronóstico peor que los pacientes con EPOC o AOS por separado. Los episodios de apnea en los pacientes con AOS y EPOC cursan con hipoxemia más intensa y más arritmias cardíacas³⁴³. Además, estos pacientes tienen más probabilidades de padecer hipertensión pulmonar diurna^{344,345} que los pacientes con AOS o EPOC por separado.

Conflicto de intereses

El conflicto de intereses de los autores (GOLD-Disclosures-Authors) está disponible en el material adicional de este artículo en su versión electrónica en [doi:10.1016/j.arbres.2017.02.001](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.001).

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.arbres.2017.02.001](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.001).

Bibliografía

1. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374:1811–21.
2. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1539–49.
3. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139:752–63.
4. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1:543–50.
5. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*. 1991;303:671–5.
6. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr*. 1993;152:55–8.
7. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007;370:758–64.
8. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:851–8.
9. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:3–10.
10. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011;139:764–74.
11. She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest*. 2014;146:924–31.
12. Gunen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacah Z. Water-pipe tobacco smoking. *Tuberk Toraks*. 2016;64:94–6.
13. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ*. 2009;180:814–20.
14. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370:751–7.
15. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:977–83.
16. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:557–65.
17. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:693–718.
18. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:542–6.
19. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:721–7.
20. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet*. 2005;366:104–6.
21. Zhou Y, Zou Y, Li X, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med*. 2014;11:e1001621.
22. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004;126:59–65.
23. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:62–8.
24. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet*. 2000;356:1313–7.
25. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153 Pt 1:1802–11.
26. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:891–7.
27. Drummond MB, Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2:583–92.
28. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007;30:1180–5.

29. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology*. 2010;15:623–8.
30. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2015;32:138–46.
31. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741–50.
32. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res*. 2014;15:122.
33. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:826–32.
34. Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet*. 1965;1:775–9.
35. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2010;1:1–5.
36. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1151–6.
37. Holleman DR Jr, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *Jama*. 1995;273:313–9.
38. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest*. 1993;104:254–8.
39. van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Annals of family medicine*. 2015;13:41–8.
40. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res*. 2012;13:13.
41. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of normal spirometry in an aging population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:817–25.
42. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of Spirometric Impairment in an Aging Population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:727–35.
43. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67:701–8.
44. Hansen JE, Porszasz J, Counterpoint: Is an increase in FEV(1) and/or FVC >= 12% of control and >= 200 mL the best way to assess positive bronchodilator response? *N. Chest*. 2014;146:538–41.
45. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ*. 2010;182:673–8.
46. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology*. 2016;21:1227–34.
47. Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socio-economic status. A mixed methods observational study. *Prim Care Respir J*. 2013;22:338–43.
48. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ*. 1960;2:1662.
49. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:581–6.
50. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J*. 2012;21:295–301.
51. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121:1434–40.
52. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56:880–7.
53. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax*. 1987;42:773–8.
54. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:1321–7.
55. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122.
56. Nishimura K, Mitsuma S, Kobayashi A, et al. COPD and disease-specific health status in a working population. *Respir Res*. 2013;14:61.
57. Miravittles M, Soriano J, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863–8.
58. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med*. 2011;11:42.
59. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128–38.
60. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925–31.
61. Pascoe S, Locantore N, Dransfield M, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3:435–42.
62. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:523–5.
63. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128:2099–107.
64. National Institute for Health and Care Excellence Multimorbidity: clinical assessment and management, in press. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0704/documents> (accessed 1 August 2016).
65. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:728–35.
66. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3:443–50.
67. Goossens LM, Leimer I, Metzendorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med*. 2014;14:163.
68. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1819–27.
69. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1:43–50.
70. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75:397–415.
71. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005–12.
72. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:1189–95.
73. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374:704–11.
74. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;CD010744.
75. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA*. 2000;283:3244–54.
76. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD002999.
77. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *American journal of preventive medicine*. 2008;35:158–76.
78. McNeill A, Brose LS, Calder R, Hitchman SC. E-cigarettes: an evidence update. A report commissioned by Public Health England. *Public Health England*; 2015.
79. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD010216.
80. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation - Authors' reply. *The Lancet Respiratory medicine*. 2016;4:e26–7.
81. Malas M, van der Tempel J, Schwartz R, et al. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res*. 2016;18:1926–36.
82. Beard E, West R, Michie S, Brown J. Association between electronic cigarette use and changes in quit attempts, success of quit attempts, use of smoking cessation pharmacotherapy, and use of stop smoking services in England: time series analysis of population trends. *Bmj*. 2016;354:i4645.
83. 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.
84. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet*. 2001;357:1571–5.
85. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009329.
86. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA*. 2000;283:3244–54.

87. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA*. 2000;28:3244–54.
88. Glynn T, Manley M. How to help your patients stop smoking. En: U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health, National Cancer Institute, editores. A National Cancer Institute manual for physicians. 1990.
89. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD000165.
90. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD008286.
91. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004;125:2011–20.
92. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD002733.
93. Wongsurakiat P, Lertakyamane J, Maranetra KN, Jongratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai*. 2003;86:497–508.
94. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1994;331:778–84.
95. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-8):1–52.
96. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed*. 2013;111:507–11.
97. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD Jr, Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis*. 1994;169:68–76.
98. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:120–5.
99. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320:1297–303.
100. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272:1497–505.
101. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1948–53.
102. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1819–23.
103. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543–54.
104. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:832–40.
105. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest*. 2006;130:647–56.
106. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;Cd006101.
107. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD009285.
108. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8:479–501.
109. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:127–36.
110. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2005;127:809–17.
111. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093–103.
112. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1:524–33.
113. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:333–9.
114. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium—the FDA's conclusions. *N Engl J Med*. 2010;363:1097–9.
115. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013;369:1491–501.
116. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD003902.
117. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*. 2001;119:1661–70.
118. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol*. 2007;33:152–60.
119. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest*. 2016;150:123–30.
120. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*. 2006;11:603–10.
121. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1993;48:227–32.
122. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:257–67.
123. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J*. 2012;21:101–8.
124. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J*. 2014;43:1599–609.
125. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med*. 2015;109:1312–9.
126. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res*. 2015;16:92.
127. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1068–79.
128. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1:199–209.
129. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222–34.
130. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD006829.
131. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD006826.
132. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775–89.
133. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1817–26.
134. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD002991.
135. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12:27–34.
136. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J*. 2002;19:1058–63.
137. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health study. *Chest*. 2009;136:1456–65.
138. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1:210–23.
139. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011;66:699–708.
140. Suissa S, Kezough A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123:1001–6.
141. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology*. 2009;116:652–7.

142. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*. 2013;68:256–62.
143. Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2014;145:1286–97.
144. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax*. 2013;68:1105–13.
145. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD—a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res*. 2011;12:107.
146. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1358–63.
147. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2005;60:480–7.
148. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest*. 2015;148:389–96.
149. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371:1285–94.
150. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741–50.
151. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of «triple» therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax*. 2008;63:592–8.
152. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med*. 2012;106:382–9.
153. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med*. 2012;106:91–101.
154. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70:519–27.
155. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD*. 2016;13:1–10.
156. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILogy): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):963–73.
157. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:545–55.
158. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:685–94.
159. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD002309.
160. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1139–47.
161. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2:361–8.
162. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:689–98.
163. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2010;11:10.
164. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015;24:451–61.
165. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD001287.
166. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. *Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1719–24.
167. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117:828–34.
168. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. The Effectiveness of Anti-leukotriene Agents in Patients with COPD: A Systemic Review and Meta-analysis. *Lung*. 2015;193:477–86.
169. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:926–34.
170. Criner CJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med*. 2014;370:2201–10.
171. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2015;70:33–40.
172. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156:105–14.
173. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011;105:930–8.
174. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010;23:323–8.
175. Dantic DE. A critical review of the effectiveness of «teach-back» technique in teaching COPD patients self-management using respiratory inhalers. *Health Educ J*. 2014;73:41–50.
176. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *Copd*. 2009;6:177–84.
177. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360–8.
178. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160 5 Pt 1:1468–72.
179. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009;33:1345–53.
180. Schildmann EK, Remi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease—a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2011;25:209–18.
181. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 1996;347:436–40.
182. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J*. 2013;42:982–92.
183. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2:293–300.
184. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:e13–64.
185. Puhon 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:CD005305.
186. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2014;349:g4315.
187. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Cline EM. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J*. 2016;47:1336–41.
188. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD002990.
189. Fan VS, Gaziano JM, Lew R, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2012;156:673–83.
190. Peytremann-Bridevaux I, Taffe P, Burnand B, Bridevaux PO, Puhon MA. Mortality of patients with COPD participating in chronic disease management programmes: a happy end? *Thorax*. 2014;69:865–6.
191. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD009437.
192. Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ*. 2014;349:g5392.
193. Cartwright M, Hirani SP, Rixon L, et al. Effect of telehealth on quality of life and psychological outcomes over 12 months (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested study of patient reported outcomes in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2013;346:f653.
194. American Academy of Hospice and Palliative Medicine Center to Advance Palliative Care Hospice and Palliative Nurses Association Last Acts Partnership National Hospice and Palliative Care Organization. National Consensus Project for Quality Palliative Care: Clinical Practice Guidelines for quality palliative care, executive summary. *Journal of palliative medicine*. 2004;7:611–27.
195. Halpin DMG, Seamark DA, Seamark CJ. Palliative and end-of-life care for patients with respiratory diseases. *Eur Respir Monograph*. 2009;43:327–53.

196. Weber C, Stirnemann J, Herrmann FR, Pautex S, Janssens JP. Can early introduction of specialized palliative care limit intensive care, emergency and hospital admissions in patients with severe and very severe COPD? a randomized study. *BMC Palliat Care*. 2014;13:47.
197. Ek K, Andershed B, Sahlberg-Blom E, Ternstedt BM. The unpredictable death™—The last year of life for patients with advanced COPD: Relatives' stories. *Palliat Support Care*. 2015;13:1213–22.
198. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD001744.
199. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *NEJM*. 2016;375:1617.
200. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med*. 2014;108:722–8.
201. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2015;11:663–70.
202. Cini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2002;20:529–38.
203. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2:698–705.
204. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax*. 2014;69:826–34.
205. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest*. 2000;118:1582–90.
206. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:325–31.
207. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348:2059–73.
208. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med*. 2001;345:1075–83.
209. 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.
210. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:1073–86.
211. Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, Geiran O, Boe J. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:75–84.
212. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet*. 2008;371:744–51.
213. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:881–93.
214. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378:997–1005.
215. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J*. 2015;46:651–62.
216. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363:1233–44.
217. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFI trial): study design and rationale. *Thorax*. 2015;70:288–90.
218. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med*. 2015;373:2325–35.
219. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:175–84.
220. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:2178–89.
221. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD002876.
222. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;Cd008989.
223. 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.
224. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:857–66.
225. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting beta2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:559–67.
226. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary R. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J*. 2016;47:1336–41.
227. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36:75–83.
228. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sanchez H, Castillo J, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:669–74.
229. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:896–901.
230. Velloso M, do Nascimento NH, Gazzotti MR, Jardim JR. Evaluation of effects of shoulder girdle training on strength and performance of activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:187–92.
231. Au DH, Udris EM, Engelberg RA, Diehr PH, Bryson CL, Reinke LF, et al. A randomized trial to improve communication about end-of-life care among patients with COPD. *Chest*. 2012;141:726–35.
232. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged >=65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:822–5.
233. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med*. 2014;108:329–37.
234. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, Hensley MJ, Hepworth R, Lasserion TJ, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;Cd001001.
235. 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 Heart Lung Transplant*. 2015;34:1–15.
236. ISHLT Slide Sets - Overall Lung Transplantation Statistics. International Society for Heart & Lung Transplantation; 2016. Disponible en: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>.
237. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370:786–96.
238. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418–22.
239. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196–204.
240. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Orqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26:1138–80.
241. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58:73–80.
242. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1114–21.
243. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Panchohi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:48–55.
244. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1608–13.
245. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:369–74.
246. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Mamary AJ, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2012;367:913–21.
247. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGen study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261:274–82.
248. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGen Study. *Chest*. 2011;140:626–33.

249. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carre P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135:975–82.
250. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Expert review of anti-infective therapy. 2006;4:101–24.
251. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128–38.
252. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:332–8.
253. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhardt D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:742–50.
254. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J*. 2011;37:508–15.
255. Piquet J, Chavaillon JM, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2013;42:946–55.
256. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:81–9.
257. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax*. 2011;66:585–90.
258. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE Guideline CG012010. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101>.
259. Celli BR, MacNee W. ATS ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932–46.
260. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1997;157:1736–44.
261. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2003;327:643.
262. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax*. 2005;60:713–7.
263. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354:456–60.
264. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:698–703.
265. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340:1941–7.
266. 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.
267. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med*. 2011;171:1939–46.
268. 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.
269. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309:2223–31.
270. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007;132:1741–7.
271. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:662–71.
272. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhon MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD010257.
273. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J*. 2012;39:1354–60.
274. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117:1638–45.
275. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD004403.
276. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *Jama*. 2009;302:1059–66.
277. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD007498.
278. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;358:2020–5.
279. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18:503–12.
280. Adams S JM, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2000;117:1345–52.
281. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest*. 1999;116:40–6.
282. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1498–505.
283. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5462.
284. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333:817–22.
285. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:185.
286. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med*. 1994;120:760–70.
287. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:152–9.
288. Consensus development conference committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation—a consensus conference report. *Chest*. 1999;116:521–34.
289. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. 1993;341:1555–7.
290. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1799–806.
291. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355:1931–5.
292. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bufi M, Spadetta G, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med*. 2002;28:1701–7.
293. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. Predischarge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest*. 2015;147:1227–34.
294. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest*. 2016;149:905–15.
295. Ringbaek T, Green A, Laursen LC, Frausing E, Brondum E, Ulrik CS. Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1801–8.
296. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J*. 2016;47:113–21.
297. Jordan RE, Majothi S, Heneghan NR, Blissett DB, Riley RD, Sitch AJ, et al. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2015;19:1–516.
298. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest*. 2015;148:375–81.
299. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:521–6.
300. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:823–31.

301. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165–85.
302. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:962–9.
303. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28:1245–57.
304. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:685–91.
305. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz MB, Barreiro B, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest*. 2014;145:972–80.
306. Miller J, Edwards LD, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107:1376–84.
307. Campo G, Napoli N, Serenelli C, Tebaldi M, Ferrari R. Impact of a recent hospitalization on treatment and prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;167:296–7.
308. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:204–12.
309. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*. 2013;162:237–51.
310. Matamis D, Tzagourias M, Papatheanasiou A, Sineffaki H, Lepida D, Galiatsou E, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *J Crit Care*. 2014;29:315.e7–14.
311. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med*. 2016;4:138–48.
312. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J*. 2016;48:880–8.
313. Hoiseth AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2011;66:775–81.
314. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax*. 2013;68:114–6.
315. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest*. 2012;142:305–11.
316. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004;125:2309–11.
317. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res*. 2010;11:149.
318. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:449–56.
319. Szafranski W, Kukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:74–81.
320. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22:912–9.
321. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*. 2010;65:719–25.
322. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1817–26.
323. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, Franssen FM, Glaser S, Holle R, et al. Peripheral Artery Disease and its Clinical Relevance in Patients with COPD in the COSYCONET Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016. Epub 17 Aug 2016.
324. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:155–61.
325. Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, Duncan SR, Branch RA, Chang CC, et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:885–90.
326. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Mair G, Miller J, Anderson D, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1208–14.
327. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, Ionescu AA, Evans WD, Pettit RJ, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med*. 2008;102:651–7.
328. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1286–93.
329. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, Lynch DA, Bowler RP, Lutz S, et al. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers. Men and COPD Patients at Increased Risk. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:648–56.
330. Jaramillo J, Wilson C, Stinson D, Lynch D, Bowler R, Lutz S, et al. Erratum: reduced bone density and vertebral fractures in smokers. men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1112.
331. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med*. 2007;167:60–7.
332. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, Katz PP, Sanchez G, Iribarren C, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax*. 2010;65:229–34.
333. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest*. 2007;132:1932–8.
334. Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR, Reilly JJ, Sciruba FC, Weissfeld JL. Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction, and lung cancer in the pittsburgh lung screening study. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1200–5.
335. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:738–44.
336. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, Weissfeld JL, Berto J, Campo A, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:285–91.
337. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395–409.
338. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1166–75.
339. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD*. 2016;13:399–406.
340. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, Washko GR, Martinez FJ, Silverman EK, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPDGene cohort. *Respir Res*. 2014;15:62.
341. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastroesophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2015;20:101–7.
342. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:400–7.
343. Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1985;78:28–34.
344. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, Lue F, Zamel N, Moldofsky H, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:835–9.
345. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallee E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:345–9.