



SEPAR habla

Actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC): comorbilidades, automanejo y cuidados paliativos



José Luis Lopez-Campos^{a,b,*}, Pere Almagro^c, José Tomás Gómez^d, Eusebi Chiner^e, Leopoldo Palacios^f, Carme Hernández^{b,g}, M. Dolores Navarro^h, Jesús Molinaⁱ, David Rigau^j, Juan José Soler-Cataluña^k, Myriam Calle^l, Borja G. Cosío^{b,m}, Ciro Casanovaⁿ y Marc Miravittles^{b,o}, en nombre del equipo de trabajo de GesEPOC 2021[◇]

^a Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Mutua de Tarrasa, Tarrasa, Barcelona, España

^d Centro de Salud de Nájera, Nájera, La Rioja, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

^f Unidad de Gestión Clínica El Torrejón, Distrito Sanitario Huelva-Costa y Condado-Campiña, Huelva, España

^g Dispositivo transversal hospitalización a domicilio, Dirección Médica y Enfermera, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^h Foro Español de Pacientes, Barcelona, España

ⁱ Centro de Salud Francia, Dirección Asistencial Oeste, Fuenlabrada, Madrid, España

^j Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona, España

^k Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

^l Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

^m Servicio de Neumología, Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, Palma de Mallorca, Baleares, España

ⁿ Unidad de Investigación, Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Candelaria, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España

^o Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de agosto de 2021

Aceptado el 9 de agosto de 2021

On-line el 4 de septiembre de 2021

Palabras clave:

EPOC
GesEPOC
Comorbilidades
Atención integrada
Automanejo
Cuidados paliativos
Opiáceos

R E S U M E N

Los modelos de atención sanitaria actuales descritos en GesEPOC indican la mejor manera de hacer un diagnóstico correcto, la categorización de los pacientes, la adecuada selección de la estrategia terapéutica y el manejo y la prevención de las agudizaciones. Además, en la EPOC concurren diversos aspectos que resultan cruciales en una aproximación integrada de la atención sanitaria a estos pacientes. La evaluación de las comorbilidades en el paciente con EPOC representa un reto asistencial. Dentro de una valoración integral debe estudiarse la presencia de comorbilidades que tengan relación con la presentación clínica, con alguna técnica diagnóstica o con algunos tratamientos relacionados con la EPOC. Asimismo, son necesarias intervenciones en hábitos de vida saludables, la adhesión a tratamientos complejos, desarrollar capacidades para poder reconocer los signos y síntomas de la exacerbación, saber qué hacer para prevenirlos y tratarlos enmarcados en un plan de automanejo. Finalmente, los cuidados paliativos constituyen uno de los pilares en el tratamiento integral del paciente con EPOC, con los que se buscan prevenir o tratar los síntomas de una enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento, y los problemas físicos, psicológicos y sociales de los pacientes y sus cuidadores. Por tanto, el objetivo principal de estos cuidados paliativos no es prolongar la esperanza de vida, sino mejorar su calidad. En este capítulo de GesEPOC 2021 se presenta una actualización sobre las comorbilidades más importantes, las estrategias de automanejo y los cuidados paliativos en la EPOC, y se incluye una recomendación sobre el uso de opiáceos para el tratamiento de la disnea refractaria en la EPOC.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopezcampos@separ.es (J.L. Lopez-Campos).

Twitter: [Twitter Icon](#) (J.L. Lopez-Campos).

◇ Más información sobre los miembros del Equipo de trabajo GesEPOC 2021 está disponible en el [anexo 1](#).

Spanish COPD Guideline (GesEPOC) Update: Comorbidities, Self-Management and Palliative Care

A B S T R A C T

Keywords:
COPD
GesEPOC
Comorbidities
Integrated care
Self-management
Palliative care
Opioids

The current health care models described in GesEPOC indicate the best way to make a correct diagnosis, the categorization of patients, the appropriate selection of the therapeutic strategy and the management and prevention of exacerbations. In addition, COPD involves several aspects that are crucial in an integrated approach to the health care of these patients. The evaluation of comorbidities in COPD patients represents a healthcare challenge. As part of a comprehensive assessment, the presence of comorbidities related to the clinical presentation, to some diagnostic technique or to some COPD-related treatments should be studied. Likewise, interventions on healthy lifestyle habits, adherence to complex treatments, developing skills to recognize the signs and symptoms of exacerbation, knowing what to do to prevent them and treat them within the framework of a self-management plan are also necessary. Finally, palliative care is one of the pillars in the comprehensive treatment of the COPD patient, seeking to prevent or treat the symptoms of a disease, the side effects of treatment, and the physical, psychological and social problems of patients and their caregivers. Therefore, the main objective of this palliative care is not to prolong life expectancy, but to improve its quality. This chapter of GesEPOC 2021 presents an update on the most important comorbidities, self-management strategies, and palliative care in COPD, and includes a recommendation on the use of opioids for the treatment of refractory dyspnea in COPD.

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

Introducción

Las recomendaciones descritas en la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) no deben limitarse al diagnóstico correcto, la categorización de los pacientes, la adecuada selección de la estrategia terapéutica o el manejo y prevención de las agudizaciones¹. Además, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) concurren diversos aspectos que resultan cruciales en una aproximación integrada de la atención sanitaria a estos pacientes. Por un lado, la alta prevalencia de enfermedades crónicas provoca un elevado impacto sociosanitario en los sistemas de salud actuales y en los pacientes. Asimismo, en una enfermedad crónica y persistente como la EPOC, el papel activo del paciente resulta un componente fundamental dentro del manejo de la enfermedad. Finalmente, la implicación del sistema sanitario con las decisiones del paciente y el apoyo familiar en las fases más avanzadas deben establecer una adecuada estrategia de cuidados paliativos. En el presente capítulo de GesEPOC 2021 abordamos una actualización sobre comorbilidades, estrategias de automanejo y cuidados paliativos que deben integrarse en el resto de las recomendaciones de la guía para el cuidado del paciente con EPOC. La metodología utilizada para elaborar la recomendación incluida en este capítulo se puede consultar en la publicación sobre la actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC 2021)¹.

Comorbilidades

Establecer recomendaciones de manejo de la EPOC en relación con las comorbilidades puede ser complicado por varias razones. En primer lugar, porque la relación EPOC-comorbilidades es bidireccional. Tan relevante puede ser establecer una actitud para el manejo de la EPOC en el contexto de alguna comorbilidad, como el manejo de una comorbilidad en el contexto de un paciente con EPOC. En segundo lugar, porque la relación temporal entre ambas no está claramente establecida con comorbilidades que aparecen antes que la EPOC, estableciéndose una compleja interrelación². En tercer lugar, con los datos disponibles, en ocasiones es difícil evaluar si la asociación entre EPOC y otras comorbilidades tiene alguna relación etiopatogénica o si es una simple coincidencia como consecuencia de la frecuencia poblacional de ambas entidades^{3,4}. En cuarto lugar, porque la evidencia disponible principalmente viene de la descripción de los efectos adversos en ensayos clínicos como resultado secundario, análisis *post-hoc*, sub-análisis de datos

Tabla 1

Puntos clave sobre las comorbilidades

- En el paciente con EPOC con un mal control de su enfermedad, la presentación clínica puede estar condicionada por algunas comorbilidades
- Las principales comorbilidades a estudiar en una primera aproximación en el paciente con EPOC y con alto impacto de la enfermedad a pesar del tratamiento son: las enfermedades cardiovasculares, el reflujo gastro-esofágico, la disfunción muscular, la comorbilidad respiratoria, la osteoporosis y las alteraciones psiquiátricas y nutricionales
- Las principales comorbilidades que pueden influir en los tratamientos inhalados para la EPOC son: la hiperplasia benigna de próstata, la osteoporosis y la hipertensión ocular
- Se hace necesario establecer algún tipo de protocolo o algoritmo de abordaje de estas comorbilidades en el paciente EPOC de alto riesgo

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

agregados o de estudios observacionales⁵. Por tanto, los datos de prevalencia o su impacto pronóstico están limitados por la calidad de los datos disponibles. Con la idea de poder establecer algunas recomendaciones con impacto clínico, evaluaremos el manejo de la EPOC en presencia de comorbilidades que tengan relación con 3 aspectos: la presentación clínica, alguna técnica diagnóstica o algún tratamiento relacionado con la EPOC, evaluando su frecuencia e impacto pronóstico para poner en perspectiva su importancia. En la [tabla 1](#) se pueden ver los puntos clave de las recomendaciones que se recogen de manera resumida por aparatos y sistemas en la [tabla 2](#).

Aparato cardiovascular

La relación entre la EPOC y las enfermedades del aparato cardiovascular tiene una relevancia clara, en tanto que influye en la presentación clínica de la EPOC, puede afectar a sus pruebas diagnósticas y tiene implicaciones en el tratamiento. Las principales enfermedades cardiológicas estudiadas en el contexto de una EPOC son la insuficiencia cardíaca de diversa etiología, los trastornos del ritmo, principalmente la fibrilación auricular, la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial sistémica, la muerte súbita, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad cerebrovascular⁶.

Desde el punto de vista del impacto en la presentación clínica de la EPOC, al tener la disnea como principal expresión clínica, tanto en fase estable como en las agudizaciones, las enfermedades cardiovasculares constituyen un grupo de comorbilidades que deben

Tabla 2
Resumen de las recomendaciones del manejo de la EPOC en pacientes con algunas comorbilidades

	Importancia en la clínica de la EPOC	Importancia en el diagnóstico de la EPOC	Importancia en el tratamiento de la EPOC
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento y mal control de los síntomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudiar restricción espirométrica 	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar SABA y SAMA a altas dosis • Usar bloqueantes β cardioselectivos • Evitar corticoides sistémicos prolongados a altas dosis
Enfermedad periodontal	<ul style="list-style-type: none"> • Estudiar su existencia en agudizadores persistentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la hiperrespuesta bronquial 	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar empeoramiento al inicio del tratamiento con LAMA • Evitar la combinación SAMA-LAMA • Evaluar bien la indicación de corticoides inhalados • Reducir la dosis de corticoides inhalados • Programas de rehabilitación pulmonar
Reflujo gastro-esofágico	<ul style="list-style-type: none"> • Estudiar su existencia en agudizadores persistentes 		
Hiperplasia benigna de próstata			
Osteoporosis	<ul style="list-style-type: none"> • Peor función pulmonar • Mayor impacto de la EPOC • Peor calidad de vida 		
Disfunción muscular	<ul style="list-style-type: none"> • Limitación capacidad de ejercicio y mayor impacto 	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar prueba de esfuerzo, dinamómetro 	
Disfunción sexual	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar disfunción sexual en pacientes de alto riesgo 		
Asma	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta los síntomas respiratorios • Aumenta el riesgo de agudizaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar el grado de broncoreversibilidad • Valorar la hiperrespuesta bronquial • Valorar el papel del FeNO • Valorar la atopía y la etiología • Disminución de la FVC si está asociada a la obesidad • Confirmar con tomografía computarizada de alta resolución • Disminución FVC asociada • Determinación de cultivos esputo • Aumento hiliar bilateral en radiografía • Alteración de la capacidad de transferencia del CO • Lesiones sugestivas en las pruebas de imagen • Valorar el cribado con TAC según recomendaciones actuales • Componente restrictivo • Insuficiencia respiratoria en la gasometría • Componente restrictivo asociado • Insuficiencia respiratoria más precoz • Relación con la obstrucción 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratar como asma
Apnea obstructiva del sueño	<ul style="list-style-type: none"> • Empeoramiento de la calidad de vida • Mayor impacto • Aumento de los síntomas • Aumento de las agudizaciones 		<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento del SAHS
Bronquiectasias			<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la infección bronquial crónica
Hipertensión pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor impacto • Empeoramiento del pronóstico 		
Cáncer de pulmón	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoptisis • Síndrome constitucional 		
Alteraciones de la caja torácica	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los síntomas • Insuficiencia respiratoria global 		<ul style="list-style-type: none"> • Rehabilitación pulmonar
Fibrosis pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los síntomas • Peor pronóstico • Aumento de los síntomas 		<ul style="list-style-type: none"> • Posible papel futuro de los antifibróticos • Valoración de los corticoides nasales • Suplementos en déficit grave
Rinitis crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los síntomas 		
Déficit de vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los síntomas • Aumento del riesgo agudizaciones • Impacto en la calidad de vida 	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión de la obstrucción 	
Deterioro cognitivo			<ul style="list-style-type: none"> • Selección de un inhalador adecuado • Valorar la retirada de timolol o cloruro de benzalconio • Tratar de evitar antimuscarínicos nebulizados • Lavarse bien las manos tras la inhalación de inhaladores de polvo seco con LAMA • Asegurar una adecuada adherencia y técnica inhalatoria • Tratar adecuadamente los trastornos psiquiátricos • Iniciar ICS si hiperrespuesta bronquial
Hipertensión ocular	<ul style="list-style-type: none"> • Algunos colirios pueden producir reacción de broncoespasmo 		
Ansiedad, depresión	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor percepción de la disnea • Relación con la calidad de vida • Relación pronóstica 		
Obesidad	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los síntomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Componente restrictivo • Asociación con la insuficiencia respiratoria global crónica • Asociación con la hiperrespuesta bronquial 	
Sarcopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor impacto en la presentación clínica • Relación con la calidad de vida • Relación pronóstica 		<ul style="list-style-type: none"> • Rehabilitación pulmonar
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor percepción de la disnea 		

CO: monóxido de carbono; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; FVC: capacidad vital forzada; ICS: corticosteroides inhalados; LAMA: anticolinérgicos de acción larga; SABA: beta-agonistas de acción corta; SAMA: anticolinérgicos de acción corta; TAC: tomografía axial computarizada.

ser tenidas en cuenta en un paciente persistentemente mal controlado a pesar de un correcto tratamiento inhalado (tabla 2)⁷. En estos casos se recomienda realizar un electrocardiograma y una ecocardiografía como primera aproximación, teniendo presente el papel de la prueba de esfuerzo si se quiere delimitar la contribución de cada órgano en la capacidad de esfuerzo. Además, en el paciente con EPOC que acude a urgencias por disnea, es frecuente encontrar un origen cardiológico^{8,9}, por lo que sería razonable recomendar la valoración clínica en este sentido junto con marcadores de insuficiencia cardíaca (pro-BNP) o daño miocárdico agudo (troponina) en el contexto del estudio de la disnea aguda.

Desde el punto de vista diagnóstico, la presencia de hiperinsuficiencia se ha asociado a alteración de la función cardíaca¹⁰. Además, la insuficiencia cardíaca puede asociar a la presencia de un componente restrictivo en la espirometría¹¹. Por tanto, en pacientes con EPOC la clínica de insuficiencia cardíaca debería ser explorada en el contexto del estudio del patrón espirométrico mixto.

Desde el punto de vista del tratamiento, sería necesario hacer 3 observaciones. Primero, aunque los fármacos broncodilatadores han demostrado ser seguros desde el punto de vista cardiovascular¹², es cierto además que el aumento de la frecuencia cardíaca es uno de los efectos adversos más frecuentes, sobre todo en broncodilatadores de acción corta, por lo que parece razonable tratar de evitar su uso excesivo y asegurar una dosis correcta de los de acción prolongada. Segundo, en el caso de precisar bloqueantes β, es preferible usar cardioselectivos (acebutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol, nebivolol y esmolol)¹³. Tercero, aunque los corticoides sistémicos solo están aconsejados en la agudización de la EPOC, conviene recordar que los principales efectos adversos de los glucocorticoides en el sistema cardiovascular incluyen dislipidemia e hipertensión. Estos efectos pueden predisponer a la enfermedad de las arterias coronarias si se utilizan dosis altas y cursos prolongados¹⁴.

Aparato digestivo

Aunque existe literatura sobre la relación de la EPOC con diversos cuadros clínicos gastro-intestinales, dos comorbilidades tienen una especial importancia: la enfermedad periodontal y el reflujo gastroesofágico. Varios trabajos han descrito una mayor frecuencia de enfermedad periodontal en pacientes con EPOC¹⁵. Aunque los pacientes con EPOC presentan un mayor riesgo de padecer enfermedad periodontal, el impacto de esta en la presentación clínica, las técnicas diagnósticas o el tratamiento de la EPOC no está demostrado de forma concluyente. Su importancia se ha mostrado en un impacto en la calidad de vida auto referida, pero no en una mayor frecuencia de las agudizaciones^{16,17}. Por tanto, sería recomendable mantener una buena salud bucodental en pacientes EPOC, especialmente en pacientes sintomáticos.

Numerosos trabajos han explorado la relación entre reflujo gastro-esofágico y la EPOC, mostrando un aumento del riesgo de agudizaciones de manera consistente¹⁸. Esta relación tiene dos aspectos controvertidos. El primero es que se debe tener presente que el reflujo gastro-esofágico puede ser asintomático¹⁹ y que la relación del reflujo asintomático sobre las agudizaciones de la EPOC no está suficientemente explorada. En segundo lugar, la eficacia del tratamiento para el reflujo en reducir el riesgo de agudizaciones es también controvertida^{20–23}. A pesar de estas limitaciones, parece razonable recomendar hacer una búsqueda activa de la presencia de reflujo gastro-esofágico en pacientes agudizadores persistentes y establecer el tratamiento correspondiente si existe.

Aparato excretor

A pesar de que existen datos contradictorios^{24–27}, se ha descrito una asociación entre el tratamiento con fármacos antimuscarínicos

por vía inhalada y episodios de retención urinaria²⁸. Parece que el riesgo podría estar aumentado en pacientes que usen SAMA y LAMA a la vez^{25,29,30} en aquellos sujetos con hiperplasia benigna de próstata^{25,29,31} durante los primeros meses del tratamiento^{25,31}. Por tanto, en pacientes con EPOC e hiperplasia prostática se recomienda vigilar la sintomatología urinaria durante los primeros meses de tratamiento especialmente si el paciente recibe una combinación SAMA-LAMA.

Aparato locomotor

El aparato locomotor incluye los sistemas articular, esquelético y muscular. Las comorbilidades más relevantes a considerar son la osteoporosis y las alteraciones musculares. Existe evidencia sobre la asociación entre EPOC y osteoporosis³². Los pacientes con EPOC tienen una prevalencia mayor de fracturas vertebrales y una densidad mineral ósea baja, lo que a su vez se asocia con la gravedad y el pronóstico de la EPOC³³. Este riesgo de osteoporosis es multifactorial, y entre los factores asociados parece estar relacionado con el tratamiento con corticosteroides inhalados (ICS), la aparición de enfisema y con una reducción de la densidad mineral ósea. No obstante, la relación de la osteoporosis con los ICS es controvertida con discrepancias entre los resultados de los ensayos clínicos de ICS que no encuentran una relación³⁴ y los estudios observacionales que describen una clara asociación, probablemente debido a que la mayoría de los ensayos clínicos tienen una duración de un año, que es un tiempo insuficiente para el desarrollo de osteoporosis^{35,36}. Mientras se aclare la relación, en caso de ser necesario el tratamiento con ICS, es recomendable utilizar la mínima dosis posible en aquellos pacientes diagnosticados de osteoporosis o con otros factores de riesgo para la misma (mayor edad, tabaquismo, menor índice de masa corporal, sarcopenia, bajo nivel de actividad física y déficit de vitamina D, entre otros).

La disfunción muscular es una consecuencia sistémica relevante en la EPOC y afecta a los grupos musculares ventilatorios y no ventilatorios. Representa una comorbilidad muy importante que se asocia con la mala calidad de vida y la reducción de la supervivencia³⁷. Es el resultado de una combinación compleja de alteraciones funcionales, metabólicas y anatómicas que conducen al trabajo muscular subóptimo³⁸. Por tanto, la evaluación de la función muscular es recomendable en pacientes sintomáticos, ya que puede identificar a los pacientes que tienen un mayor riesgo de resultados clínicos deficientes, como la intolerancia al ejercicio y la mortalidad prematura³⁹. En estos casos, la aproximación terapéutica recomendada es el entrenamiento al ejercicio. Otras terapias, como la estimulación eléctrica neuromuscular, pueden tener un papel potencial en casos concretos.

Aparato reproductor

Se ha descrito que los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de padecer disfunción sexual⁴⁰ y que esta se relaciona con una peor calidad de vida y episodios de depresión y otras comorbilidad⁴¹ estableciendo un complejo círculo de interrelaciones entre comorbilidades y la EPOC. Por tanto, se trata de otra comorbilidad que puede ser necesario explorar y tratar en pacientes con alto impacto de la enfermedad.

Aparato respiratorio

Numerosas comorbilidades respiratorias se han estudiado en relación con la EPOC. Las más relevantes son el asma bronquial, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, las bronquiectasias, la hipertensión pulmonar, el cáncer de pulmón, las alteraciones de la caja torácica, la fibrosis pulmonar y la rinitis crónica (tabla 2). La importancia de estas comorbilidades en la EPOC es triple: sobre

el impacto de la enfermedad, sobre el riesgo de agudizaciones y sobre el pronóstico. Por tanto, en pacientes con EPOC con un mal control de la enfermedad se recomienda explorar la presencia de alguna de estas comorbilidades mediante una adecuada historia clínica seguida de las pruebas complementarias específicas.

El solapamiento entre EPOC y asma bronquial, denominado por sus siglas en inglés ACO (*asthma and COPD overlap*) constituye un punto de actual controversia⁴². Parece razonable que, si un paciente está diagnosticado de asma, sea esta comorbilidad la que lidere el tratamiento farmacológico^{43,44} incluyendo la evaluación de terapia biológica, en los casos que esté indicada. Se deberían considerar otras intervenciones (rehabilitación, roflumilasto anti-bióticos) como parte de la individualización del tratamiento de la EPOC. Debido a que cada enfermedad tiene sus propias escalas de valoración y criterios de gravedad, parece más razonable establecer los dos diagnósticos, EPOC y asma, estableciendo los criterios de gravedad para cada una por separado.

La presencia de bronquiectasias igualmente tiene una influencia en la presentación clínica, en el riesgo de agudizaciones y en el pronóstico. Actualmente existen normativas específicas para el diagnóstico y el tratamiento de esta comorbilidad^{45,46}.

La hipertensión pulmonar generalmente es leve, pero en algunos casos tiene un claro impacto sintomático en los pacientes con una influencia pronóstica y en la realización de algunas pruebas complementarias. En estos pacientes se define un fenotipo vascular que consiste en una limitación del flujo de aire menos grave, una hipoxemia arterial más intensa con normocapnia o hipocapnia, muy baja capacidad de difusión, disnea grave durante el ejercicio y un patrón de limitación del ejercicio cardiovascular⁴⁷. Desafortunadamente, en el momento actual no tiene un tratamiento específico⁴⁸, pero su estudio puede ayudar a aclarar el origen de los síntomas y establecer medidas en una aproximación individualizada en casos con hipertensión pulmonar grave⁴⁹.

La relación entre EPOC y cáncer de pulmón se basa tanto en compartir el principal factor de riesgo, el tabaquismo, como por influir mutuamente en su expresión clínica y en el pronóstico. El riesgo de cáncer de pulmón es más frecuente cuando estamos ante un paciente con fenotipo enfisema independiente de la obstrucción al flujo aéreo⁵⁰. Aunque el tratamiento de la EPOC no varía en pacientes con cáncer, el tratamiento del cáncer sí puede variar en presencia de EPOC. Por otro lado, el reto clínico está en relación con el cribado de cáncer mediante tomografía axial computarizada para lo que existen normativas específicas⁵¹.

Las alteraciones de la caja torácica, principalmente cifoescoliosis, habitualmente están asociadas a un componente restrictivo en las pruebas de función respiratoria y a mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia respiratoria global crónica con una respuesta específica a la rehabilitación pulmonar⁵².

El complejo enfisema-fibrosis es una combinación poco frecuente, pero con un gran impacto en la presentación clínica y en el pronóstico. La presentación clínica y funcional, así como la progresión viene marcada por el componente de fibrosis pulmonar⁵³. En el momento actual no tiene indicación de tratamiento con anti-fibróticos, aunque existen ensayos en marcha sobre esta indicación.

La asociación EPOC-rinitis está poco estudiada, pero todos los datos indican que existe esta asociación desde etapas tempranas de la EPOC⁵⁴ y su presencia sugiere afectación de toda la vía aérea⁵⁵. Su impacto en la EPOC está relacionado con la obstrucción bronquial y los síntomas respiratorios. Consecuentemente, su diagnóstico y tratamiento deben ser considerados dentro de la valoración de los pacientes con EPOC.

Sistema endocrino

La deficiencia de vitamina D se asocia con una peor función pulmonar, un deterioro acelerado de la función pulmonar

y un aumento de las exacerbaciones de la EPOC. Estos hallazgos identifican los niveles de 25-OH-vitamina D como un marcador potencialmente útil de los resultados adversos relacionados con la EPOC⁵⁶. Parece que un suplemento de esta vitamina en los pacientes con déficit muy grave (10 ng/ml o 25 nmol/l) contribuiría a mejorar la presentación clínica de la EPOC relacionada con este déficit^{57,58}. Por tanto, en pacientes con alto impacto clínico, especialmente si son agudizadores persistentes, se recomienda hacer una determinación de la concentración sanguínea de 25-OH-vitamina D y corregir la deficiencia si está por debajo de 10 ng/ml o 25 nmol/l.

Sistema nervioso

Aparte de la enfermedad cerebrovascular, la comorbilidad más relevante es el deterioro cognitivo asociado a la EPOC. Aunque es frecuente y tiene un claro impacto en la presentación clínica y la calidad de vida⁵⁹, no existe algún tratamiento específico para los pacientes con EPOC más allá de elegir un dispositivo de inhalación adecuado que el paciente pueda manejar correctamente.

Dentro de los órganos de los sentidos, el más relevante es la presencia de hipertensión ocular. Aunque esta comorbilidad no tiene impacto en la presentación clínica o las pruebas diagnósticas, los tratamientos tienen una influencia bidireccional. Por un lado, es bien sabido que los medicamentos oftálmicos tópicos pueden causar efectos secundarios sistémicos por absorción a través de la mucosa nasal. En este sentido el timolol, un β -bloqueante frecuentemente usado para el tratamiento de la hipertensión ocular, puede producir broncoespasmo⁶⁰. Adicionalmente, algunos conservantes de los colirios como el cloruro de benzalconio es un potente broncoconstrictor y puede resultar en un compromiso respiratorio en algunos pacientes susceptibles^{61,62}. Por tanto, en pacientes con EPOC sintomáticos a pesar de tratamiento, se debe considerar esta interacción durante su evaluación. Por otro lado, es conocido que los anticolinérgicos pueden empeorar las cifras tensionales en los pacientes con hipertensión ocular. Esta asociación ocurre por depósito directo sobre el globo ocular que puede ocurrir en dos circunstancias: por la nebulización de anticolinérgicos o bien por tocarse los ojos tras haber manipulado un polvo seco sin lavarse las manos después. Aunque las elevaciones tensionales pueden no ser muy llamativas, sí que pueden contribuir a un peor control de la hipertensión ocular a largo plazo. Por tanto, en pacientes con EPOC e hipertensión ocular se recomienda advertir de este posible efecto y lavarse las manos tras la utilización de inhaladores con anticolinérgicos. El efecto de los ICS sobre el glaucoma no está consistentemente demostrado⁶³.

Enfermedades psiquiátricas

Aunque la EPOC está relacionada con diversos cuadros psiquiátricos, probablemente los más relevantes por su frecuencia e impacto en la enfermedad son los trastornos del estado de ánimo y los trastornos por ansiedad. Estos cuadros no solo tienen una relación con la presentación clínica de la EPOC⁶⁴, sino que se ha mostrado una influencia pronóstica⁶⁵. Por estos motivos, es necesario saber identificarlos y tratarlos adecuadamente⁶⁶, puesto que los fármacos neuropsiquiátricos actuales son seguros desde el punto de vista respiratorio a las dosis recomendadas. Hoy en día existen cuestionarios extremadamente sencillos que permiten una valoración rápida en la clínica diaria⁶⁷.

Alteraciones nutricionales

Las alteraciones nutricionales, la obesidad y el bajo peso, deben ser abordadas en el paciente con EPOC. De un lado, la obesidad se relaciona con la EPOC y con otras comorbilidades, estableciendo un

mayor impacto en los síntomas y produciendo una mayor alteración funcional con un componente restrictivo o con hiperrespuesta bronquial^{68,69}. Además, puede asociarse a apnea obstructiva del sueño e hipoventilación⁷⁰. Esta presentación clínica puede corregirse al mejorar la obesidad⁷¹.

Por otro lado, el bajo peso asociado a sarcopenia tiene un profundo impacto en los pacientes con EPOC tanto desde el punto de vista de la presentación clínica como del pronóstico^{72,73}. Un caso particular es la obesidad sarcopénica con un impacto importante en la EPOC y que necesita la realización de una bioimpedancia para su identificación⁷⁴. En los pacientes con mal control de la EPOC se recomienda hacer una evaluación nutricional con valoración de los compartimentos magro y graso, al menos por bioimpedancia, y recomendar programas de rehabilitación pulmonar si están indicados.

Hematología

La anemia es otra comorbilidad que aumenta el impacto de la EPOC con un aumento de los síntomas⁷⁵. En los casos de pacientes de alto riesgo se debe hacer un hemograma para detectar esta comorbilidad y poder estudiar su origen y dar un tratamiento adecuado en cada caso.

Estudio de las comorbilidades en paciente con EPOC y mal control

De todo lo anteriormente expuesto, se deduce que, en el paciente con EPOC con un mal control de su enfermedad, la presentación clínica puede estar condicionada por alguna de estas comorbilidades. Por este motivo, es preciso protocolizar el abordaje de estas comorbilidades en el paciente EPOC de alto riesgo. Las intervenciones diagnósticas que se deben usar en una primera aproximación están resumidas en la [tabla 3](#), lo que nos permitirá identificar qué comorbilidades pueden estar influyendo en cada caso antes de realizar una valoración más especializada.

Automanejo

Para mejorar la atención en la EPOC, además de aliviar los síntomas, disminuir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida con la toma correcta de la medicación, son necesarias intervenciones en hábitos de vida saludables, la adhesión a tratamientos complejos, desarrollar capacidades para poder reconocer los signos y síntomas de las exacerbaciones y saber qué hacer para prevenirlas y tratarlas. En este contexto, los programas de automanejo de la enfermedad suponen una oportunidad para mejorar los resultados clínicos a la vez que dar autonomía y seguridad a los pacientes en su vida cotidiana, con un potencial impacto en su calidad de vida. El objetivo del automanejo es desarrollar habilidades, cambiar comportamientos en salud y saber actuar cuando los síntomas empeoran mediante la implementación de planes de acción⁷⁶.

¿A quién incluir en un programa de automanejo?

Una estrategia de tratamiento integral de la EPOC debe ser capaz de poder seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de estos programas de automanejo. Sin embargo, actualmente es difícil encontrar consenso sobre el mejor modelo para comparar resultados entre diferentes estudios, pacientes e intervenciones, profesionales involucrados y modelos de salud⁷⁷.

¿Qué elementos debe incluir un programa de automanejo?

En la última década se han realizado estudios relacionados con el automanejo con múltiples componentes en la EPOC que son

Tabla 3

Aproximación diagnóstica inicial de las principales comorbilidades asociadas a la EPOC

Comorbilidad	Valoración inicial
Cardiovasculares	Electrocardiograma Ecocardiograma Valorar prueba de esfuerzo
Enfermedad periodontal Reflujo gastro-esofágico	Valoración visual de la cavidad oral pHmetría Manometría esofágica
Hiperplasia benigna de próstata	Valoración clínica Ecografía prostática
Osteoporosis Disfunción muscular	Densitometría Bioimpedancia Dinamometría
Disfunción sexual Asma bronquial	Valoración clínica Valoración clínica Prueba broncorreversibilidad Prueba bronco-provocación FeNO
Apnea obstructiva del sueño	Valoración clínica Cuestionarios hipersomnolencia Poligrafía
Bronquiectasias Hipertensión pulmonar Cáncer de pulmón Alteraciones de la caja torácica Fibrosis pulmonar	TACAR Ecocardiografía TAC con contraste Valoración clínica TACAR Volúmenes pulmonares Capacidad de difusión del CO
Rinitis crónica Déficit de vitamina D Deterioro cognitivo	Valoración clínica Determinación analítica Valoración clínica Empleo de cuestionarios
Hipertensión ocular Ansiedad, depresión	Valoración oftalmológica Valoración clínica Empleo de cuestionarios
Obesidad	Valoración clínica Bioimpedancia
Sarcopenia	Valoración clínica Bioimpedancia
Anemia	Hemograma

CO: monóxido de carbono; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño; TAC: tomografía axial computarizada; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

esenciales para lograr una atención integrada. Los principales componentes que se incluyen en un programa de automanejo incluyen: programas de educación terapéutica para promover el autocuidado de forma proactiva y la alfabetización en salud, el entrenamiento al ejercicio y la telemedicina⁷⁸. Todos estos componentes forman parte del ámbito de actuación multidisciplinar que conforma la rehabilitación respiratoria⁷⁹.

De manera interesante, los resultados de los diversos ensayos clínicos que han evaluado cada uno de estos componentes obtienen una considerable variabilidad en los resultados que evalúan y en algunos casos contradictorios, muy probablemente debido a variaciones en la intensidad, duración, ejecución y contenido de los programas con una alta heterogeneidad de las intervenciones, tipología de pacientes, tiempo de seguimiento^{80–84} o el ámbito de aplicación^{85,86}. Por este motivo, las intervenciones de automanejo en la EPOC deben ser estructuradas, personalizadas, multicomponentes y coordinadas entre niveles asistenciales. Estos modelos integrados de atención sanitaria con interacciones entre pacientes y profesionales de la salud resultan herramientas útiles para abordar los problemas clínicos complejos^{87–90}. Las últimas revisiones sistemáticas aún no nos proporcionan una evidencia clara sobre si las intervenciones de automanejo con planes de acción puedan mejorar los resultados en la EPOC^{81,91}. Esto dificulta la propuesta de recomendaciones claras respecto a la forma y sus componentes

más efectivos en relación a los planes de automanejo^{92–94} y a cómo se debería fomentar la selección adecuada de los candidatos.

Cuidados paliativos

Los cuidados paliativos constituyen uno de los pilares en el tratamiento integral del paciente con EPOC. Los aspectos más importantes se resumen a continuación y la [tabla 4](#) recoge los puntos clave.

¿A qué nos referimos con cuidados paliativos en EPOC?

Los cuidados paliativos buscan prevenir o tratar los síntomas de una enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento y los problemas psicológicos, sociales y espirituales de pacientes y sus cuidadores relacionados con una enfermedad grave o potencialmente mortal o con su tratamiento⁹⁵. En consecuencia, el objetivo de estos cuidados no es prolongar la esperanza de vida, sino mejorar su calidad. Desafortunadamente, en nuestro país esta atención es insuficiente, con una falta de formación médica y de protocolos y estrategias para la EPOC⁹⁶, lo que resulta en menos posibilidades de recibirla que los pacientes oncológicos^{97,98}.

¿Cuándo precisa un paciente con EPOC cuidados paliativos?

Es difícil establecer un límite claro en términos de función pulmonar, limitación física o grado de disnea a partir del cual se debe establecer una estrategia de cuidados paliativos en un paciente con EPOC. Probablemente estamos en un contexto clínico en el que el paciente está recibiendo un tratamiento farmacológico (con 3 o más fármacos) y no farmacológico optimizado, incluso en ocasiones con programa de rehabilitación respiratoria, mantiene síntomas persistentes y no es candidato a ninguna medida terapéutica de índole quirúrgico o esta no ha sido eficaz.

Entre los síntomas asociados a la EPOC avanzada, el más prevalente es la disnea (presente en el 97% de los pacientes), junto a la fatiga (68%) y el dolor (43%). La presencia de depresión se puede detectar en casi el 50-90% de los pacientes, mientras que la prevalencia de ansiedad alcanza el 25%⁹⁷. En muchas ocasiones, los síntomas coexisten y pueden pasar desapercibidos si no se interroga a los pacientes de forma dirigida⁹⁹.

¿Qué medidas farmacológicas incluyen los cuidados paliativos en un paciente con EPOC?

Opioides. En este apartado de la guía se ha elaborado una pregunta PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Resultados, del inglés *Outcomes*) sobre opioides ([Suplemento 1](#)).

Pregunta PICO: ¿Se deben prescribir mórficos para la disnea refractaria en la EPOC?

Para el análisis se seleccionaron 14 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) frente a placebo con un total de 642 pacientes. Las características de los participantes y de la intervención fueron muy variables. La mayoría incluyó pacientes ambulatorios salvo un estudio que incluyó pacientes hospitalizados¹⁰⁰ y otro que estudiaba pacientes mixtos¹⁰¹. Todos los estudios tuvieron un diseño cruzado excepto un estudio con un diseño de grupos paralelos¹⁰¹. En un total de 4 estudios, los participantes no estaban siendo tratados con mórficos previamente^{102–105}. La valoración de los desenlaces fue también variable entre 1 h y 6 semanas. Las variables analizadas fueron la disnea (medida con la escala visual analógica o la escala de Borg), la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida (ambas medidas con instrumentos diferentes). En relación con la disnea se llevaron a cabo 3 análisis secundarios por vía de administración, por escalas de medición de la disnea y por tipo de mórfico.

En relación con la intensidad de la disnea medida al final del ensayo, el tratamiento con opioides muestra una reducción significativa en la puntuación de la disnea respecto a placebo con una diferencia media estandarizada de 0,27 puntos menos (intervalo de confianza al 95% de 0,50 a 0,04 puntos menos) empleando la escala visual analógica o la escala de Borg (10 ECA, 302 participantes). Sin embargo, el cambio medio respecto a la puntuación basal de la disnea entre ambos grupos mostró un efecto no significativo. Analizando ambos resultados conjuntamente la administración de opioides mostraba una reducción de la intensidad de la disnea con una diferencia media estandarizada de 0,18 puntos (intervalo de confianza al 95% de 0,34 a 0,03; 14 ECA; 642 participantes). Los subanálisis según el tipo de opioide o la vía de administración no permiten hacer una recomendación en este sentido. Los resultados sobre capacidad de ejercicio y calidad de vida no mostraban diferencias significativas, pero los estudios están limitados por una heterogeneidad en las mediciones y la reducción de los tamaños muestrales. Los efectos adversos significativamente asociados con el uso de opioides fueron estreñimiento, náuseas, vómitos y somnolencia.

Recomendación: Se sugiere el uso de opioides para el tratamiento de la disnea refractaria en la EPOC (recomendación débil; calidad de la evidencia baja).

Especificaciones: Los mórficos se deberían utilizar a dosis bajas por vía oral o transcutánea ([tabla 5](#)). La administración de opiáceos a dosis bajas no aumenta el riesgo de ingreso hospitalario ni el de fallecimiento, incluso en pacientes con oxigenoterapia domiciliaria¹⁰⁶. El análisis por tipo de mórfico muestra un efecto más marcado para la dihidrocodeína.

Benzodiazepinas. A pesar de que no hay evidencias sólidas con el uso de benzodiazepinas¹⁰⁷, la combinación de opioides y ansiolíticos se utiliza frecuentemente para tratar la disnea y la ansiedad al final de la vida como tratamiento de segunda o tercera línea cuando los opioides y otros tratamientos no farmacológicos no proporcionan un control adecuado¹⁰⁷. Las opciones para añadir al tratamiento con opioides incluyen lorazepam oral o sublingual (0,5–1 mg), midazolam subcutáneo o intravenoso (1,25 mg) o bien, en pacientes muy ansiosos, una perfusión subcutánea o intravenosa continuas de midazolam (10–20 mg en 24 h), si el paciente está hospitalizado. Estas dosis deben titularse progresivamente para conseguir el efecto deseado¹⁰⁸.

Corticoides sistémicos. La justificación del uso de corticoesteroides en estos pacientes se deriva de la reducción de la inflamación de las vías respiratorias y el edema. Sin embargo, la eficacia en este contexto clínico sigue siendo controvertida^{109–111} y su uso debe individualizarse.

¿Qué medidas no farmacológicas incluyen los cuidados paliativos en un paciente con EPOC?

Oxigenoterapia continua estándar. Los mecanismos que justifican el uso de oxígeno paliativo para aliviar la disnea incluyen una reducción de la demanda del centro respiratorio, reducción de la hipoxemia y del ácido láctico sérico, disminución de la presión arterial pulmonar y estimulación de receptores en la vía aérea superior que disminuyen el impulso respiratorio y la ventilación minuto de manera independiente al efecto sobre la hipoxemia^{112,113}. Sin embargo, aunque muchos pacientes con EPOC refieren alivio de la disnea con oxígeno, la evidencia que apoya su uso en pacientes con disnea en este contexto clínico es controvertida^{114–116}. Actualmente, se recomienda realizar un ensayo de oxígeno suplementario en estos pacientes y retirarlo si no toleran el tratamiento o no se benefician sintomáticamente.

Terapia de alto flujo nasal. Consiste en una mezcla de gas calentado y humidificado con FiO₂ ajustable de 0,21 a 1,0 que se administra a velocidades de flujo de hasta 60 l/min a través de una

Tabla 4
Puntos clave sobre cuidados paliativos

- El objetivo de los cuidados paliativos en la EPOC es prevenir o tratar los síntomas de la enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento y los problemas psicológicos de los pacientes y sus cuidadores
- Los cuidados paliativos por sí mismos no acortan la supervivencia y deben incorporarse progresivamente a lo largo de la enfermedad, sin esperar a que el riesgo de fallecimiento del paciente se considere elevado a corto plazo
- El perfil del paciente candidato es el que persiste con síntomas refractarios al tratamiento optimizado de la enfermedad. Los síntomas más prevalentes en la EPOC avanzada son la disnea, las alteraciones psicológicas, el dolor y los trastornos del sueño
- A pesar de la escasa evidencia, el uso de opioides a dosis bajas mejora la disnea refractaria con unos efectos secundarios prevenibles, mientras que el uso de ansiolíticos puede usarse como segunda o tercera línea en casos seleccionados
- El uso de oxígeno y de terapia de alto flujo nasal puede aliviar la disnea. La indicación de la ventilación no invasiva se puede contemplar como techo de tratamiento en pacientes en los que se busca aliviar los síntomas, principalmente la disnea
- Las preferencias del paciente sobre las limitaciones del tratamiento deben ser respetadas e idealmente deben constar en un documento de voluntades anticipadas
- Los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes deberán estar formados en cuidados paliativos y, si no lo están o la atención es compleja, deberán contactar con un equipo de soporte de cuidados paliativos

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 5
Dosis recomendadas de morfina al inicio del tratamiento, ajuste y mantenimiento

	Morfina oral de liberación rápida	Morfina de liberación prolongada	Otras presentaciones
Inicio	2,5-5 mg/4-6 h Doblar dosis nocturna	10 mg/día	Morfina subcutánea. Equivalencia 3:1 (30 mg de morfina oral corresponden a 10 mg de morfina subcutánea)
Ajuste de dosis	Incrementar dosis lentamente si no hay buen control (2,5 mg/4 h)	Incrementar dosis lentamente (10 mg/semana) hasta 30 mg/día	El fentanilo en parches puede ser útil en pacientes estabilizados Dosis de inicio: 12-25 mg/3 días (60 mg diarios de morfina corresponden a unos 25 mg de fentanilo en parche cada 3 días)
Mantenimiento	Si el paciente está controlado, pasar a morfina de liberación prolongada	Si precisa dosis de rescate, morfina oral de liberación rápida	Prevenir efectos secundarios: • Estreñimiento: laxante • Náuseas: haloperidol 10 gotas/día Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal o bajo peso

cánula nasal suave y suelta especialmente modificada. Sus beneficios incluyen la reducción del trabajo respiratorio en pacientes con insuficiencia respiratoria^{117,118}. Estudios preliminares sobre el uso de la terapia nasal a alto flujo para el tratamiento de la disnea en pacientes en situación terminal sugieren que puede funcionar mejor en comparación con el oxígeno estándar en proporcionar comodidad y alivio de la disnea^{118,119}.

Ventilación mecánica no invasiva. La ventilación no invasiva puede ayudar a reducir la dificultad respiratoria al mejorar la oxigenación, la ventilación, la carga resistiva en los músculos ventilatorios, la hiperinflación dinámica y el trabajo respiratorio. Actualmente su indicación se contempla como techo de tratamiento en la búsqueda del alivio sintomático principalmente la disnea¹²⁰. Si el paciente la tolera bien puede considerarse una terapia poco agresiva con una tasa de aceptación por parte de los pacientes similar a la oxigenoterapia. No obstante, debido a las diferencias en tolerancia y accesibilidad se recomienda usar la oxigenoterapia como primera aproximación terapéutica en este contexto clínico.

¿Cómo se deben instaurar los cuidados paliativos?

Debido a la incertidumbre pronóstica de la EPOC¹²¹, los cuidados paliativos deben incorporarse de manera escalonada durante la evolución de la enfermedad, sin esperar a que la esperanza de vida se considere limitada a corto plazo. Su planificación debe basarse en un proceso de comunicación con el paciente, contemplando sus opiniones, preferencias, valores y creencias¹²². Lamentablemente, este tipo de comunicación sigue siendo escasa entre los profesionales sanitarios y los pacientes con EPOC avanzada¹²³. Los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes deberán estar formados en cuidados paliativos y tener disponible un equipo de soporte de cuidados paliativos.

Como resumen, desde el punto de vista farmacológico para el tratamiento de la disnea se puede realizar un ensayo con una titulación progresiva de opioides, con o sin ansiolíticos valorando la respuesta, los efectos secundarios y las preferencias de los pacientes. Respecto a los tratamientos no farmacológicos, además de la rehabilitación respiratoria puede probarse la oxigenoterapia, considerando cada caso individualmente para valorar la necesidad de escalar a un sistema de alto flujo o al uso de la ventilación no invasiva.

Una preocupación a menudo planteada sobre los cuidados paliativos es que puede acortar la vida. Sin embargo, esta posibilidad es extremadamente infrecuente a las dosis habituales de los fármacos recomendados y en cualquier caso su uso está justificado éticamente por el principio del doble efecto, en el cual el acortamiento de la vida es aceptable si el objetivo principal es brindar consuelo.

Conclusiones

La EPOC requiere una visión más integral e individualizada, priorizando los problemas y seleccionando objetivos terapéuticos adaptados a las circunstancias personales de cada enfermo. La valoración integral nos permitirá detectar las necesidades específicas, sobre las que poder establecer un plan individualizado de tratamiento. Para conseguir estos objetivos, tendremos que dedicar el tiempo necesario para instruir a los pacientes y a sus cuidadores en el conocimiento de la enfermedad, sus síntomas, sus implicaciones y en el manejo del tratamiento.

Financiación

El desarrollo y redacción de la guía se ha realizado sin ninguna financiación externa.

Anexo 1. Equipo de trabajo GesEPOC 2021

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

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

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

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.arbres.2021.08.002](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.08.002).

Bibliografía

- Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gomez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:69–81.
- Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, Calderon-Larranaga A, de-Torres JP, Gimeno-Feliu LA, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One*. 2018;13, e0193143.
- Gomez-Cabrero D, Menche J, Vargas C, Cano I, Maier D, Barabasi AL, et al. From comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease to identification of shared molecular mechanisms by data integration. *BMC Bioinformatics*. 2016;17:441.
- Sode BF, Dahl M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and other comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A Danish nationwide study of 7.4 million individuals. *Eur Heart J*. 2011;32:2365–75.
- Almagro P, Cabrera FJ, Diez-Manglano J, Boixeda R, Recio J, Mercade J, et al. Comorbidity and short-term prognosis in hospitalised COPD patients: The ESMI study. *Eur Respir J*. 2015;46:850–3.
- Morgan AD, Rothnie KJ, Bhaskaran K, Smeeth L, Quint JK. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of 12 cardiovascular diseases: A population-based study using UK primary care data. *Thorax*. 2018;73:877–9.
- Alter P, Mayerhofer BA, Kahnert K, Watz H, Waschki B, Andreas S, et al. Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: Results from the COSYCONET cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2163–72.
- Sinha SS, Gurm HS. The double jeopardy of chronic obstructive pulmonary disease and myocardial infarction. *Open Heart*. 2014;1, e000010.
- Hoiseid 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.
- Frazao M, Silva PE, Frazao W, da Silva VZM, Correia MAV Jr, Neto MG. Dynamic Hyperinflation Impairs Cardiac Performance During Exercise in COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019;39:187–92.
- Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1222–9.
- Li C, Cheng W, Guo J, Guan W. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: A meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:799–808.
- Zvzdic F, Begic E, Mujakovic A, Hodzic E, Prnjavorac B, Bedak O, et al. Beta-blocker Use in Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Arch*. 2019;73:72–5.
- Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol*. 2000;16:505–11.
- Shi Q, Zhang B, Xing H, Yang S, Xu J, Liu H. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Suffer from Worse Periodontal Health-Evidence from a Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018;9:33.
- Baldomero AK, Siddiqui M, Lo CY, Petersen A, Pragman AA, Connett JE, et al. The relationship between oral health and COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:881–92.
- Zhou X, Wang Z, Song Y, Zhang J, Wang C. Periodontal health and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2011;105:67–73.
- Huang C, Liu Y, Shi G. A systematic review with meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2020;20:2.
- Iliaz S, Iliaz R, Onur ST, Arici S, Akyuz U, Karaca C, et al. Does gastroesophageal reflux increase chronic obstructive pulmonary disease exacerbations? *Respir Med*. 2016;115:20–5.
- Su VY, Liao HF, Perng DW, Chou YC, Hsu CC, Chou CL, et al. Proton pump inhibitors use is associated with a lower risk of acute exacerbation and mortality in patients with coexistent COPD and GERD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2907–15.
- Xiong W, Zhang QS, Zhao W, Ding W, Liu JM, Zhao YF. A 12-month follow-up study on the preventive effect of oral lansoprazole on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Exp Pathol*. 2016;97:107–13.
- Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, Lacombe A, Louis R, Aerts JG, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology*. 2016;21:883–90.
- Boeree MJ, Peters FT, Postma DS, Kleibeuker JH. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J*. 1998;11:1070–4.
- Miyazaki H, Suda T, Otsuka A, Nagata M, Ozono S, Hashimoto D, et al. Tiotropium does not affect lower urinary tract functions in COPD patients with benign prostatic hyperplasia. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21:879–83.
- Afonso AS, Verhamme KM, Stricker BH, Sturkenboom MC, Brusselle GG. Inhaled anticholinergic drugs and risk of acute urinary retention. *BJU Int*. 2011;107:1265–72.
- Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest*. 2006;130:1695–703.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543–54.
- Singh S, Furberg CD. Inhaled anticholinergics for chronic obstructive pulmonary disease: Comment on “Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease”. *Arch Intern Med*. 2011;171:920–2.
- Cole JM, Sheehan AH, Jordan JK. Concomitant use of ipratropium and tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother*. 2012;46:1717–21.
- Stephenson A, Seitz D, Bell CM, Gruneir A, Gershon AS, Austin PC, et al. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: A population-based study. *Arch Intern Med*. 2011;171:914–20.
- Loke YK, Singh S. Risk of acute urinary retention associated with inhaled anticholinergics in patients with chronic obstructive lung disease: Systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2013;4:19–26.
- Bitar AN, Syed Sulaiman SA, Ali IAH, Khan I, Khan AH. Osteoporosis among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence, Severity, and Therapeutic Outcomes. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11:310–20.
- Munhoz da Rocha Lemos Costa T, Costa FM, Hoffman Jonasson T, Aguiar Moreira C, Boguszewski CL, Cunha Borges JL, et al. Bone mineral density and vertebral fractures and their relationship with pulmonary dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Osteoporos Int*. 2018;29:2537–43.
- 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.
- Caramori G, Ruggeri P, Arpinelli F, Salvi L, Girbino G. Long-term use of inhaled glucocorticoids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease and risk of bone fractures: A narrative review of the literature. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1085–97.
- Moon JY, Sin DD. Inhaled corticosteroids and fractures in chronic obstructive pulmonary disease: Current understanding and recommendations. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25:165–72.
- Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, What We Know and Can Do for Our Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:175–86.
- Barreiro E, Gea J. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2016;13:297–311.
- Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigare R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:e15–62.
- Luo L, Zhao S, Wang J, Liu Y, Zhu Z, Xiang Q, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and risk of erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*. 2020;32:159–66.

41. Polland A, Davis M, Zeymo A, Venkatesan K. Comparison of Correlated Comorbidities in Male and Female Sexual Dysfunction: Findings From the Third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *J Sex Med.* 2018;15:678–86.
42. Barrecheuren M, Pinto L, Mostafavi-Pour-Manshadi SM, Tan WC, Li PZ, Aaron SD, et al. Identification and definition of asthma-COPD overlap: The CanCOLD study. *Respirology.* 2020;25:836–49.
43. Albertson TE, Chenoweth JA, Pearson SJ, Murin S. The pharmacological management of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS). *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21:213–31.
44. Plaza V, Alvarez F, Calle M, Casanova C, Cosio BG, Lopez-Vina A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol.* 2017;53:443–9.
45. Martínez-García MA, Maiz L, Oliveira C, Giron RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:79–87.
46. Martínez-García MA, Maiz L, Oliveira C, Giron RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2018;54:88–98.
47. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:1000–11.
48. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46:903–75.
49. Gredic M, Blanco I, Kovacs G, Helyes Z, Ferdinandy P, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol.* 2021;178:132–51.
50. Mouronte-Roibas C, Fernandez-Villar A, Ruano-Ravina A, Ramos-Hernandez C, Tilve-Gomez A, Rodriguez-Fernandez P, et al. Influence of the type of emphysema in the relationship between COPD and lung cancer. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3563–70.
51. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Respir J.* 2020;55:1900506.
52. Cejudo P, Lopez-Marquez I, Lopez-Campos JL, Marquez E, de la Vega F, Barrot E, et al. Exercise training in patients with chronic respiratory failure due to kyphoscoliosis: A randomized controlled trial. *Respir Care.* 2014;59:375–82.
53. Lee SH, Park JS, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, et al. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23:678–84.
54. Bergqvist J, Andersson A, Schioler L, Olin AC, Murgia N, Bove M, et al. Non-infectious rhinitis is more strongly associated with early- rather than late-onset of COPD: Data from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277:1353–9.
55. Hurst JR, Kuchai R, Michael P, Perera WR, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Nasal symptoms, airway obstruction and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2006;26:251–6.
56. Burkes RM, Ceppe AS, Doerschuk CM, Couper D, Hoffman EA, Comellas AP, et al. Associations Among 25-Hydroxyvitamin D Levels Lung Function, and Exacerbation Outcomes in COPD: An Analysis of the SPIROMICS Cohort. *Chest.* 2020;157:856–65.
57. Alavi Foumani A, Mehrdad M, Jafarizhad A, Nokani K, Jafari A. Impact of vitamin D on spirometry findings and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1495–501.
58. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: Systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax.* 2019;74:337–45.
59. Xie F, Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia: A cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:403–8.
60. Volotinen M, Hakkola J, Pelkonen O, Vapaatalo H, Maenpaa J. Metabolism of ophthalmic timolol: New aspects of an old drug. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;108:297–303.
61. Baudouin C, Labbe A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:312–34.
62. Rosin LM, Bell NP. Preservative toxicity in glaucoma medication: Clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:2131–5.
63. Ishii M, Horita N, Takeuchi M, Matsumoto H, Ebina-Shibuya R, Hara Y, et al. Inhaled Corticosteroid and Secondary Glaucoma: A Meta-analysis of 18 Studies. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13:435–49.
64. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence Contribution to Disease Burden and Management of Comorbid Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *COPD.* 2019;16:406–17.
65. 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.
66. Yohannes AM, Kaplan A, Hanania NA. Anxiety and Depression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Recognition and Management. *Cleve Clin J Med.* 2018;85:S11–8.
67. Arimura Y, Yamazaki S, Yanagi S, Matsumoto N, Takegami M, Hayashino Y, et al. Clinical usefulness of the two-question assessment tool for depressive symptoms in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2013;191:101–7.
68. Zewari S, Hadi L, van den Elshout F, Dekhuijzen R, Heijdra Y, Vos P. Obesity in COPD: Comorbidities with Practical Consequences? *COPD.* 2018;15:464–71.
69. Bianco A, Nigro E, Monaco ML, Matera MG, Scudiero O, Mazzarella G, et al. The burden of obesity in asthma and COPD: Role of adiponectin. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;43:20–5.
70. Littleton SW, Tulaimat A. The effects of obesity on lung volumes and oxygenation. *Respir Med.* 2017;124:15–20.
71. Goto T, Tsugawa Y, Faridi MK, Camargo CA Jr, Hasegawa K. Reduced Risk of Acute Exacerbation of COPD After Bariatric Surgery: A Self-Controlled Case Series Study. *Chest.* 2018;153:611–7.
72. McDonald MN, Wouters EFM, Rutten E, Casaburi R, Rennard SI, Lomas DA, et al. It's more than low BMI: Prevalence of cachexia and associated mortality in COPD. *Respir Res.* 2019;20:100.
73. Davalos-Yerovi V, Marco E, Sanchez-Rodriguez D, Guillen-Sola A, Duran X, Pascual EM, et al. Sarcopenia According to the Revised European Consensus on Definition and Diagnosis (EWGSOP2) Criteria Predicts Hospitalizations and Long-Term Mortality in Rehabilitation Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20:1047–9.
74. Machado FVC, Schneider LP, Fonseca J, Belo LF, Bonomo C, Morita AA, et al. Clinical impact of body composition phenotypes in patients with COPD: A retrospective analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73:1512–9.
75. Putcha N, Fawzy A, Paul GG, Lambert AA, Psoter KJ, Sidhaye VK, et al. Anemia and Adverse Outcomes in a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Population with a High Burden of Comorbidities An Analysis from SPIROMICS. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15:710–7.
76. Kaptein AA, Fischer MJ, Scharloo M. Self-management in patients with COPD: Theoretical context, content, outcomes, and integration into clinical care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:907–17.
77. Tsiachristas A, Cramm JM, Nieboer A, Rutten-van Molken M. Broader economic evaluation of disease management programs using multi-criteria decision analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2013;29:301–8.
78. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q.* 1996;74:511–44.
79. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1390–413.
80. Jonkman NH, Westland H, Trappenburg JC, Groenwold RH, Bischoff EW, Bourbeau J, et al. Do self-management interventions in COPD patients work and which patients benefit most? An individual patient data meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2063–74.
81. Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, Frith PA, Zwerink M, Monnikhof EM, et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8. CD011682.
82. Yadav UN, Lloyd J, Hosseinzadeh H, Baral KP, Harris MF. Do Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) Self-Management Interventions Consider Health Literacy and Patient Activation? A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020;9:646.
83. Rose L, Istanbulian L, Carriere L, Thomas A, Lee HB, Rezaie S, et al. Program of Integrated Care for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Multiple Comorbidities (PICOPD(+)): A randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2018;51:1701567.
84. Kessler R, Casan-Clara P, Koehler D, Tognella S, Viejo JL, Dal Negro RW, et al. COMET: A multicomponent home-based disease-management programme versus routine care in severe COPD. *Eur Respir J.* 2018;51:1701612.
85. Jolly K, Sidhu MS, Bates E, Majothi S, Sitch A, Bayliss S, et al. Systematic review of the effectiveness of community-based self-management interventions among primary care COPD patients. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018;28:44.
86. Steurer-Stey C, Dalla Lana K, Braun J, Ter Riet G, Puhan MA. Effects of the “Living well with COPD” intervention in primary care: A comparative study. *Eur Respir J.* 2018;51:1701375.
87. Hernandez C, Alonso A, Garcia-Aymerich J, Serra I, Marti D, Rodriguez-Roisin R, et al. Effectiveness of community-based integrated care in frail COPD patients: A randomised controlled trial. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015;25, 15022.
88. Hernandez C, Alonso A, Garcia-Aymerich J, Grimsso A, Vontetsianos T, Garcia Cuyas F, et al. Integrated care services: Lessons learned from the deployment of the NEXES project. *Int J Integr Care.* 2015;15, e006.
89. Lenferink A, van der Palen J, van der Valk P, Cafarella P, van Veen A, Quinn S, et al. Exacerbation action plans for patients with COPD and comorbidities: A randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2019;54:1802134.
90. Nici L, ZuWallack R, American Thoracic Society Subcommittee on Integrated Care of the CP. An official American Thoracic Society workshop report: The Integrated Care of The COPD Patient. *Proc Am Thorac Soc.* 2012;9:9–18.
91. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, Zielhuis GA, Monnikhof EM, van der Palen J, et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3. CD002990.

92. Fabbri E, Zoli M, Gonzalez-Freire M, Salive ME, Studenski SA, Ferrucci L. Aging and Multimorbidity: New Tasks Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:640–7.
93. Kruijs AL, Smidt N, Assendelft WJ, Gussekloo J, Boland MR, Rutten-van Molken M, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. CD370094.
94. Shaw G, Whelan ME, Armitage LC, Roberts N, Farmer AJ. Are COPD self-management mobile applications effective? A systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2020;30:11.
95. Curtis JR. Palliative and end-of-life care for patients with severe COPD. *Eur Respir J.* 2008;32:796–803.
96. Ecenarro PS, Iguiniz MI, Tejada SP, Malanda NM, Imizcoz MA, Marlasca LA, et al. Management of COPD in End-of-Life Care by Spanish Pulmonologists. *COPD.* 2018;15:171–6.
97. Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax.* 2000;55:1000–6.
98. Au DH, Udris EM, Fihn SD, McDonnell MB, Curtis JR. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med.* 2006;166:326–31.
99. Pinnock H, Kendall M, Murray SA, Worth A, Levack P, Porter M, et al. Living and dying with severe chronic obstructive pulmonary disease: Multi-perspective longitudinal qualitative study. *BMJ Support Palliat Care.* 2011;1:174–83.
100. Nosedá A, Carpioux JP, Markstein C, Meyvaert A, de Maertelaer V. Disabling dyspnoea in patients with advanced disease: Lack of effect of nebulized morphine. *Eur Respir J.* 1997;10:1079–83.
101. Currow D, Louw S, McCloud P, Fazekas B, Plummer J, McDonald CF, et al. Regular, sustained-release morphine for chronic breathlessness: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2020;75:50–6.
102. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas BS, McHugh A, Bui C. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ.* 2003;327:523–8.
103. Jensen D, Alshail A, Viola R, Dudgeon DJ, Webb KA, O'Donnell DE. Inhaled fentanyl citrate improves exercise endurance during high-intensity constant work rate cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43:706–19.
104. Johnson MA, Woodcock AA, Geddes DM. Dihydrocodeine for breathlessness in "pink puffers". *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286:675–7.
105. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1877–80.
106. Ekstrom MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: National prospective study. *BMJ.* 2014;348, g445.
107. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingartner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10. CD007354.
108. Pisani L, Hill NS, Pacilli AMG, Polastri M, Nava S. Management of Dyspnea in the Terminally Ill. *Chest.* 2018;154:925–34.
109. Matsuo N, Morita T, Iwase S. Physician-reported corticosteroid therapy practices in certified palliative care units in Japan: A nationwide survey. *J Palliat Med.* 2012;15:117–8, 1011–6; quiz.
110. Hardy JR, Rees E, Ling J, Burman R, Feuer D, Broadley K, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat Med.* 2001;15:3–8.
111. Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, Park M, Tsao A, Delgado Guay M, et al. Dexamethasone for Dyspnea in Cancer Patients: A Pilot Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2016;52:8e.1–16e.1.
112. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: A consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:321–40.
113. Schwartzstein RM, Lahive K, Pope A, Weinberger SE, Weiss JW. Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:58–61.
114. Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11. CD006429.
115. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, Clark K, Herndon JE 2nd, Marcello J, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:784–93.
116. Campbell ML, Yarandi H, Dove-Medows E. Oxygen is nonbeneficial for most patients who are near death. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45:517–23.
117. Pisani L, Fasano L, Corcione N, Comellini V, Musti MA, Brandao M, et al. Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. *Thorax.* 2017;72:373–5.
118. Peters SG, Holets SR, Gay PC. High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. *Respir Care.* 2013;58:597–600.
119. Epstein AS, Hartridge-Lambert SK, Ramaker JS, Voigt LP, Portlock CS. Humidified high-flow nasal oxygen utilization in patients with cancer at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Palliat Med.* 2011;14:835–9.
120. Cuomo A, Delmastro M, Ceriana P, Nava S, Conti G, Antonelli M, et al. Noninvasive mechanical ventilation as a palliative treatment of acute respiratory failure in patients with end-stage solid cancer. *Palliat Med.* 2004;18:602–10.
121. Almagro P, Yun S, Sangil A, Rodriguez-Carballeira M, Marine M, Landete P, et al. Palliative care and prognosis in COPD: A systematic review with a validation cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1721–9.
122. Carlucci A, Vitacca M, Malovini A, Pierucci P, Guerrieri A, Barbano L, et al. End-of-Life Discussion Patient Understanding and Determinants of Preferences in Very Severe COPD Patients: A Multicentric Study. *COPD.* 2016;13:632–8.
123. Nava S, Sturani C, Hartl S, Magni G, Ciontu M, Corrado A, et al. End-of-life decision-making in respiratory intermediate care units: A European survey. *Eur Respir J.* 2007;30:156–64.