

# Resumen de la "guía de práctica clínica EPOC (SEPAR-SEMFYC, 2010)"

César Rodríguez Estévez

Grupo de respiratorio de AGAMFEC

Cad Aten Primaria  
Año 2010  
Volume 17  
Páx. 258-263

La Sociedad Española de neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC) decidieron elaborar una guía de práctica clínica (GPC) sobre la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)<sup>1</sup>. La necesidad de la guía es evidente ya que la EPOC es una enfermedad muy prevalente con importantes repercusiones para quien la padece y que consume una elevadísima cantidad de recursos. De hecho, el Ministerio de Sanidad ha detectado carencias y, a través del plan de calidad, ha diseñado una estrategia con una serie de medidas para mejorar la eficacia y calidad de las prestaciones en la atención a la EPOC<sup>2</sup>. La guía que voy a resumir establece una serie de recomendaciones actualizadas y adaptadas a nuestro medio acerca de la atención integral a los pacientes con EPOC. El objetivo es homogeneizar y optimizar los criterios de actuación diagnósticos y terapéuticos de los pacientes que acuden tanto a atención primaria como a especializada. Así mismo, se trata de crear una comunicación fluida entre los profesionales de ambos niveles.

Para la elaboración de la guía se revisó la literatura científica hasta octubre de 2009, por lo que en el resumen de esta guía haré alguna matización en función de lo publicado en los últimos 12 meses. Para establecer los niveles de evidencia y el grado de recomendación de las diferentes intervenciones, los autores han utilizado el sistema GRADE (Grading of recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group). Por último, decir que he incluido en la bibliografía los artículos que me han parecido más relevantes.

## Definición y aspectos etiológicos

"La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable caracterizada por una limitación crónica y poco reversible al flujo aéreo, que es por lo general progresiva. Aunque afecta sobre todo a los pulmones también se caracteriza por presentar efectos sistémicos. La enfermedad se desencadena por una reacción inflamatoria anómala a partículas nocivas o gases, sobre todo al humo del tabaco".

Esta definición es una evolución de la establecida en 2006 por la guía GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)<sup>3</sup> y es acep-

tada por las sociedades científicas implicadas en el contexto internacional.

Es importante destacar los conceptos de prevenible (evitando el tabaco se reduciría drásticamente la enfermedad) y tratable (no es curable pero existen tratamientos que detienen su progresión y/o mejoran la calidad de vida de los pacientes). Por otro lado, no siempre es totalmente irreversible porque hay un promedio de un 20% de casos con prueba broncodilatadora positiva (30% en los pacientes de Vigo incluidos en el estudio EPI-SCAN). Tanto la afectación pulmonar como la sistémica presentan una gran heterogeneidad (diversidad fenotípica)<sup>4</sup>.

El tabaco es el responsable fundamental pero un 20% de los casos de EPOC son no fumadores. La combustión de biomasa (estufas u hornos de leña) frecuente en zonas subdesarrolladas es una causa reconocida de EPOC, así como el tabaquismo pasivo y las infecciones pulmonares recurrentes en la infancia. Pero no todos los fumadores desarrollan EPOC sino un 25% que son los llamados fumadores susceptibles ya que en ellos existe factores genéticos de susceptibilidad desconocidos por el momento en su mayor parte (solo se conoce el déficit de alfa 1-antitripsina que supone apenas el 1% de los casos). Por otro lado, a mayor consumo acumulado de tabaco mayor riesgo de presentar EPOC.

## Epidemiología e impacto de la EPOC

La EPOC es una enfermedad muy prevalente con un importante infra-diagnóstico, que causa una gran morbimortalidad y que representa una importante carga económica y social.

Los últimos datos epidemiológicos en España son tomados del estudio **EPI-SCAN** cuyos resultados han sido publicados en el último año<sup>5, 6</sup>. Se seleccionaron 4270 pacientes de entre 40 y 80 años adscritos a 11 hospitales españoles, uno de ellos el Complejo hospitalario de Vigo. La prevalencia media de EPOC (10%) es mayor en hombres (15%) que en mujeres (5.6%), pero se ha observado un aumento en mujeres respecto al anterior estudio de prevalencia realizado 10 años antes. Se prevé un aumento de la prevalencia en las próximas décadas con un mayor predominio del sexo femenino. Debido a que el consumo de tabaco

es similar en todas las áreas geográficas, las diferencias de prevalencia observadas entre las distintas áreas estudiadas han de ser debidas a factores genéticos o ambientales objeto de estudio.

El coste asistencial medio por habitante desde su diagnóstico hasta su fallecimiento se estima en 27.500 euros, a lo cual se debe añadir un alto porcentaje de absentismo laboral. El diagnóstico precoz se asocia a menores costes: 9730 euros cuando se diagnostica precozmente frente a 43.750 euros cuando el diagnóstico se hace tardíamente.

### Diagnóstico: cribado y clasificación funcional

Se debe sospechar EPOC ante todo paciente mayor de 40 años con historia de tabaquismo de más de 10 paquetes-año que presente síntomas respiratorios crónicos como disnea o tos habitualmente matutina y con expectoración mucocida. Un dato a tener en cuenta es que los fumadores infravaloran sus síntomas por lo que en atención primaria se debe hacer una anamnesis sistemática y rigurosa de estos síntomas a todos los fumadores a partir de los 40 años.

Para establecer el diagnóstico es imprescindible la realización de una espirometría forzada de calidad con prueba broncodilatadora porque actualmente es la manera más objetiva y normalizada de medir la limitación al flujo aéreo. Se considera que existe EPOC cuando la relación FEV1/FVC post-broncodilatación es menor de 0.7. Se debe hacer diagnóstico diferencial con asma cuando la prueba broncodilatadora es muy positiva con una mejora del FEV1 superior a los 400ml o bien cuando la clínica es sugestiva de asma o hay antecedentes personales o familiares de atopia. Si el paciente no es fumador también hay que dudar del diagnóstico. En estos casos es pertinente hacer una prueba de corticoides. Debido a la alta prevalencia de la enfermedad el diagnóstico debe realizarse en atención primaria.

La clasificación GOLD establece 4 estadios: I (FEV1 >80%), II (FEV1 50-80%), III (FEV1 30-50%) y IV (< 30% o < 50% con insuficiencia respiratoria crónica). Hoy en día se tiende abandonar el adjetivo de leve, moderado, severo y muy severo debido a que el FEV1 por sí solo no es un buen indicador de la gravedad de la enfermedad ya que guarda poca relación con los síntomas y con la calidad de vida relacionada con la salud (CVR5). Se necesitan otros indicadores que más tarde indicaremos. Se trata por lo tanto solo de una clasificación funcional de la gravedad de la obstrucción (tabla 1)

**TABLA 1**

Clasificación funcional de la EPOC\*

Estadio I	FEV1/FVC postBD < 0.7 y FEV1 postBD > 80% del teórico
Estadio II	FEV1/FVC postBD < 0.7 y FEV1 postBD 50-80% del teórico
Estadio III	FEV1/FVC postBD < 0.7 y FEV1 postBD < 50% del teórico
Estadio IV	FEV1/FVC postBD < 0.7 y FEV1 postBD < 30% del teórico o < 50% con insuficiencia respiratoria crónica

\* Todos los parámetros son post-broncodilatación (postBD)

Muchos pacientes tienen una hiperinsuflación pulmonar (atrapamiento aéreo) que aumenta con el ejercicio y se manifiesta por mayor disnea. Funcionalmente se expresa como una reducción de la capacidad inspiratoria y se puede sospechar indirectamente por una mejora significativa de la FVC tras la broncodilatación. De hecho estos pacientes mejoran mucho su disnea y su tolerancia al ejercicio con el tratamiento broncodilatador<sup>4</sup>.

En el momento del diagnóstico debe solicitarse una Radiografía de tórax y un análisis de sangre. La radiografía de tórax permite detectar gran parte de los casos de enfisema y realizar un cribado de carcinoma de pulmón. El análisis debe incluir proteinograma para detectar un descenso de las alfa-globulinas que nos permita sospechar un déficit de alfa 1-antitripsina. En cualquier caso todo paciente EPOC debería tener realizada una alfa 1 antitripsina, al menos en una ocasión sobre todo en caso de existir antecedentes familiares o en pacientes jóvenes.

### Infradiagnóstico e importancia de un diagnóstico precoz

En el estudio EPISCAN se encontró que el 73% de los pacientes están sin diagnosticar (69% en el área de Vigo). Además la mayoría de los que se diagnosticaban eran estadios III y IV. Solo se detectaban un 16% del estadio I. Por tanto se realiza un diagnóstico muy tardío. El diagnóstico precoz podría proporcionar mayores tasas de abandono del tabaco y reducir la morbimortalidad y, por tanto, la carga socioeconómica.

A pesar de ello, de momento no se dispone de suficiente información para recomendar la espirometría de cribado en fumadores mayores de 40 años que estén asintomáticos.

### Comorbilidades en la EPOC

Como se indicó en la definición, en la EPOC además de las alteraciones pulmonares se pueden presentar alteraciones extrapulmonares provocadas por los mediadores inflamatorios que se liberan en la enfermedad: aterosclerosis y rigidez vascular, atrofia de músculos esqueléticos respiratorios y de los miembros con la consiguiente pérdida de IMC, anemia, osteoporosis. Los pacientes con muchas exacerbaciones al estar expuestos a un mayor nivel de mediadores inflamatorios presentan más efectos sistémicos. Suelen aparecer por lo tanto cuando la enfermedad es más severa. Muchos de estos efectos también se producen porque los pacientes son o han sido fumadores, hacen menos ejercicio o peor dieta, pero está demostrado que la EPOC por sí sola interviene como factor de riesgo. De hecho hoy en día la EPOC se considera ya un importante factor de riesgo cardiovascular<sup>7, 8, 9, 10</sup>.

Hay otras enfermedades que son también más frecuentes en los pacientes con EPOC aunque ésta no intervenga directamente en su producción: **depresión, ansiedad, insuficiencia cardíaca y diabetes**. Existen, en último lugar, comorbilidades a tener en cuenta aunque no sean más frecuentes en los pacientes EPOC: **Síndrome de apnea/hipopnea del sueño (SAHS)**.

En cualquier caso la presencia de unas u otras comorbilidades empeora la CVRS así como el pronóstico en general aumentando la mortalidad. De todos es la depresión, aparte de la disnea, la que más empeora la CVRS.

Es de destacar la gran asociación que existe entre la EPOC y las cardiopatías (isquémica e insuficiencia) empeorando el pronóstico. Además, se dificulta el diagnóstico diferencial por la similitud de los síntomas.

### Indicadores de gravedad e índices pronóstico

Como indicábamos el FEV1 por si solo no indica correctamente la gravedad de la enfermedad al tener poca relación con los síntomas y con la CVRS.

Los indicadores que nos podrían indicar la gravedad son: FEV1, mejoría de FVC con la broncodilatación, disnea (escala MRC – ver tabla 2), IMC, capacidad de ejercicio, CVRS, nº de exacerbaciones graves, existencia de comorbilidades, consumo de tabaco y edad.

TABLA 2

Escala de valoración de la disnea MRC

Grado	Dificultad respiratoria
0	Ausencia de disnea, excepto al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada.
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, debido a la dificultad respiratoria o la necesidad de pararse a descansar al andar en llano siguiendo el propio paso.
3	Necesidad de pararse a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

Por ello se han desarrollado unos índices pronóstico que evalúan el riesgo de mortalidad: **Índice BODE** = Body Mass Index (IMC), Obstrucción (FEV1), Disnea (escala MRC) y capacidad de Ejercicio (test de los 6 minutos). **Índice BODEx** que sustituye la prueba de 6 minutos por la frecuencia de Exacerbaciones<sup>11</sup>.

TABLA 3

Indicaciones de derivación al neumólogo de referencia

- Dudas en el diagnóstico
- Si no se dispone de espirómetro, hay que remitir siempre al paciente al especialista para confirmar el diagnóstico
- Pacientes con frecuentes exacerbaciones
- Presencia de cor pulmonale
- Tras un ingreso hospitalario a causa de la EPOC (en caso de que no haya sido visitado por un neumólogo)
- Indicación de oxigenoterapia continua domiciliaria
- Enfermedad en sujetos jóvenes o con sospecha de déficit de alfa-1-antitripsina
- Valoración de posibles tratamientos quirúrgicos (bullectomía, reducción de volumen, trasplante) o de ventilación mecánica no invasiva.
- Disnea desproporcionada en pacientes con enfermedad en grado moderado.
- Rápido deterioro clínico o de la función pulmonar

### Tratamiento no farmacológico de la EPOC

- **Abandono del tabaco.** Es la medida más eficaz. Retrasa la pérdida de función pulmonar y mejora la CVRS y la supervivencia. Se debe hacer consejo antitabaco en todos los fumadores. Es los casos en que se objetive dependencia se debe utilizar tratamiento farmacológico con Bupropion o Vareniclina o, en caso de contraindicación de estos, con tratamiento sustitutivo de Nicotina.
- **Ejercicio físico regular (paseos, gimnasia).** Se debe hacer consejo individualizado no solo en todos los pacientes EPOC sino en todos los fumadores aunque no tengan EPOC ya que disminuye el riesgo de desarrollar la enfermedad en el futuro. Un **programa de rehabilitación respiratoria** estaría indicado en aquellos pacientes que persisten sintomáticos una vez agotadas todo el resto de medidas terapéuticas. Se aconsejan 3 sesiones a la semana durante 8 semanas y deben seguir realizando los ejercicios de forma indefinida en su domicilio.
- Se debe insistir en una **dieta variada y equilibrada** (no se aconsejan suplementos nutricionales) y en una **buena hidratación** (pero sin forzar ya que no está demostrado que facilite la fluidificación del moco).
- **Vacuna antigripal anual.** Ha demostrado reducir las exacerbaciones.
- **Vacuna antineumocócica 23 valente.** Indicada en todos los pacientes a los 65 años y en los EPOC < 65 años en estadios III y IV. Esta recomendación se basa en un ensayo clínico aleatorio realizado en España que demuestra prevenir la neumonía adquirida en la comunidad<sup>12</sup>. Las revisiones sistemáticas que incluyen estudios de varios países no han demostrado que esta vacuna reduzca la morbimortalidad en los pacientes EPOC.

### Tratamiento farmacológico de la EPOC en fase estable: broncodilatadores inhalados

Solo en los pacientes en **estadio I con síntomas aislados** está indicado tratamiento único con broncodilatador inhalado de acción corta a demanda.

Para el resto de pacientes (**estadio I con síntomas permanentes, estadios II, III y IV**): broncodilatador inhalado de acción prolongada diariamente. Además debe prescribirse también un broncodilatador de acción corta a demanda para usarlo de rescate cuando precise.

Actualmente están comercializados cuatro broncodilatadores de acción prolongada en dispositivo para inhalación: un anticolinérgico (**Tiotropio**- de inicio de acción lento y duración 24 horas) y tres beta 2-adrenérgicos (**Salmeterol, Formoterol e Indacaterol**). El efecto de Salmeterol y Formoterol dura 12 horas mientras que el de Indacaterol dura 24 horas. En cuanto al inicio de acción, Indacaterol y Formoterol son de inicio muy rápido en menos de 5 minutos, mientras que Salmeterol es de inicio lento. El inicio rápido es importante ya que

los pacientes tienen más síntomas nada más levantarse. La duración de acción de 24 horas muestra un mejor cumplimiento que la de 12 horas.

Debe comenzarse el tratamiento por un solo fármaco: o bien Tiotropio o bien un Beta-adrenérgico de acción larga. En los pacientes que persisten sintomáticos con la monoterapia debe emplearse la combinación de ambos.

Todos estos broncodilatadores de acción prolongada mejoran FEV1 y FVC antes y después de la prueba broncodilatadora, mejoran la disnea y la CVRS y reducen las exacerbaciones y la necesidad de medicación de rescate en comparación con placebo. Ninguno ha demostrado ralentizar la pérdida progresiva del FEV1. El estudio **UPLIFT**<sup>13, 14</sup> realizado a 4 años en estadios II y III ha demostrado que Tiotropio reduce la mortalidad. La mejoría de estos resultados es claramente superior con los de acción larga que con los de acción corta. Entre los de acción larga, Indacaterol demostró en los estudios **INVOLVE**<sup>15</sup> e **INHANCE**<sup>16</sup> mejores resultados que el Formoterol y discretamente mejores que el Tiotropio, eso sí en comparaciones realizadas frente a placebo.

Estos broncodilatadores apenas provocan efectos adversos. Solo destacar que Tiotropio puede producir sequedad de boca y que Indacaterol produce en el 20% una tos pasajera de segundos de duración inmediatamente tras la inhalación. La incidencia de temblores, taquicardia o palpitations por Beta-adrenérgicos es inferior al 1%.

Por último indicar que Teofilina oral mejora solo el FEV1 preBD pero no el FEV1 postBD, tiene en cualquier caso un efecto broncodilatador mucho menos potente que el resto de broncodilatadores y además muchos más efectos adversos, por lo que no debe utilizarse como tratamiento de primera línea.

### ¿Cuándo utilizar corticoides inhalados en la EPOC?

Las revisiones sistemáticas disponibles muestran que los corticoides inhalados no mejoran significativamente el FEV1 y en todo caso el efecto se pierde en 6 meses. Lo que sí reducen es el número de exacerbaciones pero no más que los Beta-2 de larga o el Tiotropio. Por ello, los corticoides inhalados en la EPOC no deben usarse nunca en monoterapia.

La asociación Beta-2 de acción larga/Corticoide inhalado como es obvio obtiene mejores resultados que los corticoides inhalados solos. En comparación con Beta-2 de acción larga solos, la asociación es más efectiva pero solo reduciendo las exacerbaciones sobre todo en pacientes con FEV1 < 50%.

Los estudios **OPTIMAL**<sup>17</sup> y **CLIMB**<sup>18</sup> comparan la triple terapia (Tiotropio y Beta-2 de acción larga/Corticoide inhalado) frente a monoterapia con Tiotropio. El estudio **OPTIMAL** realizado en estadios

II y III indica que la triple terapia (Tiotropio y Salmeterol/Fluticasona) no reduce más las exacerbaciones que el Tiotropio solo pero sí las hospitalizaciones. El estudio **CLIMB** realizado en estadios III y IV indica que la triple terapia (Tiotropio y Budesonida/Formoterol) reduce las exacerbaciones graves un 62% más que el Tiotropio y las hospitalizaciones un 65% más. La explicación a la discordancia entre ambos estudios hay que buscarla en el diseño. En el estudio **OPTIMAL** se excluyeron los pacientes con PBD positiva que son pacientes que siempre mejoran con corticoides y se incluyeron a los de estadio II que mejoran menos. En el estudio **CLIMB** se incluyeron solo pacientes desde estadio III sin excluir a los de PBD positiva y el resultado fue que los que mejoraban eran los que tenían muchas exacerbaciones y los EPOC asmáticos (PBD positiva y/o eosinofilia).

Con respecto a los efectos adversos, se ha visto que el uso de corticoides aumenta el riesgo de neumonía. Una revisión sistemática reciente indica que el riesgo de neumonía se presenta con Fluticasona pero no con Budesonida<sup>19, 20</sup>.

Como conclusión, se puede decir que los corticoides inhalados en EPOC están indicados en pacientes con más de 2 exacerbaciones al año y en aquellos con PBD positiva. No se deben utilizar nunca aislados sino en combinación con un Beta2-de acción larga. Por mayor perfil de seguridad, mayor rapidez de acción diaria y menor coste, actualmente se podría recomendar la asociación "Formoterol 9mcg /Budesonida 320mcg".

### ¿Se deben prescribir mucolíticos en la EPOC?

La GPC indica que los mucolíticos no deberían utilizarse en los pacientes con EPOC. Sin embargo, una reciente revisión de la Cochrane21 indica que podrían contemplarse como tratamiento alternativo a los corticoides inhalados en pacientes con muchas exacerbaciones y abundante expectoración, sobre todo en los meses de invierno. Desde luego, si está ya con corticoides no procede en ningún caso el uso de mucolíticos.

### Exacerbaciones de la EPOC

Una exacerbación es un evento en el curso natural de la EPOC caracterizado por un aumento de la disnea, tos y/o esputo basal del paciente que va más allá de las variaciones diarias, es agudo en su inicio y precisa un cambio en la medicación regular.

Son eventos importantes ya que contribuyen de forma decisiva a un deterioro del estado de salud, generan unos elevados costes, afectan a la progresión de la enfermedad y aumentan el riesgo de muerte. La mitad de estas exacerbaciones no se consultan. Suelen ser casos más leves pero que empeoran la CVRS.

El 60% son debidas a infecciones (virus, haemophilus, neumococo,

moraxella y en EPOC graves enterobacterias y pseudomona), 7% por contaminación y hasta un tercio, de origen desconocido.

Ante una exacerbación debemos tomar la siguiente actitud:

1. Buscar posibles signos de gravedad nuevos que impliquen derivación urgente.
2. Excluir otras causas de deterioro de los síntomas que, además, son más frecuentes en los pacientes EPOC: insuficiencia cardíaca, arritmias nuevas, TEP, neumonía, neumotórax, carcinoma pulmonar. Para diagnosticar varias de ellas puede ser necesario la derivación al hospital.
3. Tener en cuenta algunos factores de riesgo que implicarían derivación al hospital en las exacerbaciones moderadas: estadios III y IV, comorbilidades significativas (cardiopatía, diabetes), exacerbaciones frecuentes en el último año o fracasos terapéuticos.
4. A los que se pueden tratar en atención primaria la medida fundamental es el **aumento de dosis y/o frecuencia del broncodilatador de acción corta** (Beta-2 de acción corta o Ipratropio). En caso de respuesta insuficiente se deben usar ambos. En cualquier caso, los broncodilatadores de acción larga que se estaban usando deben mantenerse durante la exacerbación.

5. Los **corticoides sistémicos** se deben utilizar en las **exacerbaciones moderadas y graves** a dosis no superiores a 40mg al día durante no más de 7-10 días. Los corticoides inhalados pueden ser una alternativa frente a los sistémicos cuando éstos están contraindicados (ej: diabéticos).
6. Los antibióticos deben utilizarse en los estadios II, III y IV que presenten exacerbaciones con esputo purulento y algunos de los otros dos criterios de Astonishen (aumento de la disnea, aumento del esputo).
7. Los pacientes tratados de forma ambulatoria deben reevaluarse en 48-72 horas.

**Otras intervenciones en EPOC severo-muy severo**

- **Oxigenoterapia continua a domicilio.** Indicada cuando en fase estable, con dos gasometrías en reposo separadas un mes, se presenta PaO2 <55 mmHg o PaO2 entre 55 y 60 mmHg si poliglobulia o cor pulmonale. Se debe administrar al menos 16-18 horas al día incluyendo las horas de sueño y durante el esfuerzo, aumentando debidamente el flujo en estas situaciones. El objetivo es mantener la saturación por encima del 90%. Con estas condiciones

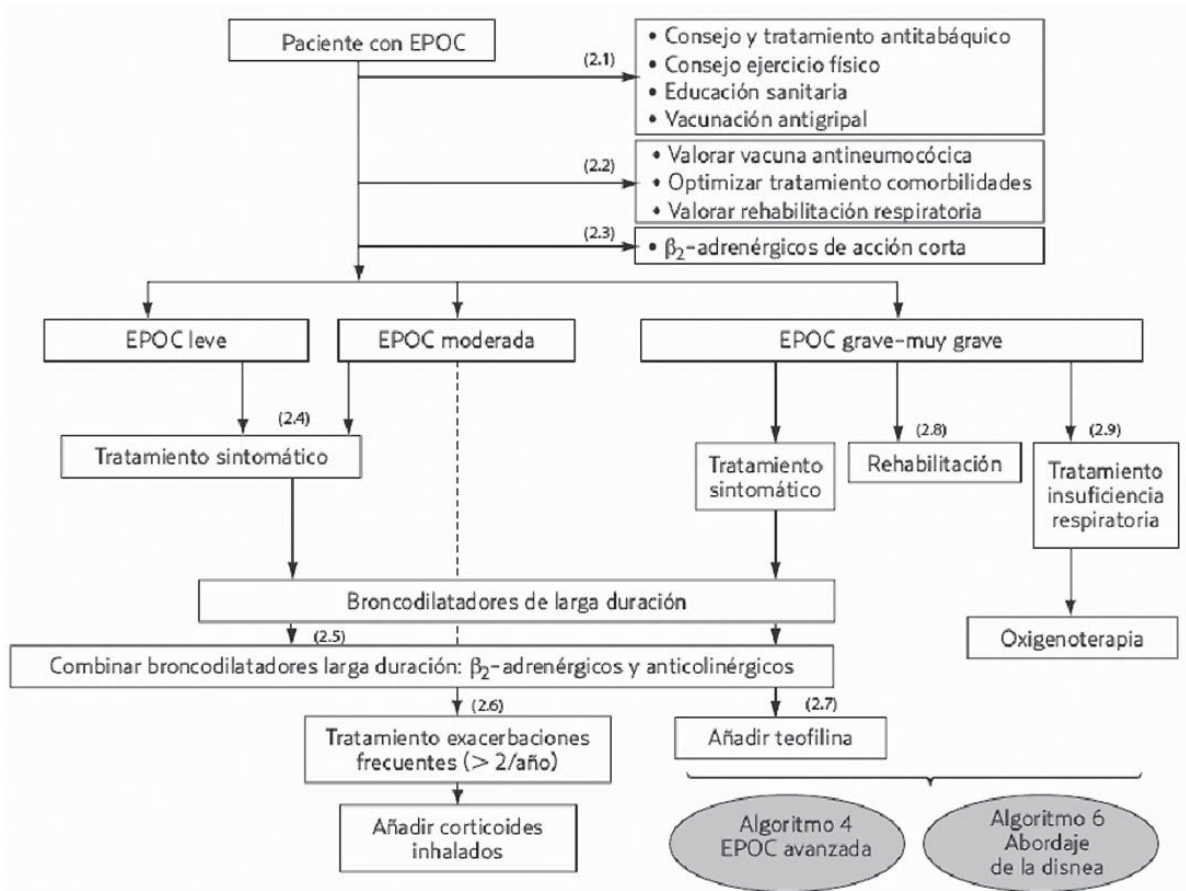


FIGURA 1

Algoritmo del tratamiento de la EPOC estable



se ha demostrado prolongación de la supervivencia, reducción de exacerbaciones y hospitalizaciones y mejora de la CVRS.

- **Intervenciones quirúrgicas.** La bullectomía se puede plantear en EPOC III-IV con bullas gigantes que persisten sintomáticos una vez agotadas el resto de medidas terapéuticas. La neumectomía parcial en EPOC III-IV con enfisema de predominio en lóbulos superiores también sintomáticos con el máximo tratamiento. El trasplante pulmonar se puede plantear en < 65 años con EPOC IV, BODE 7-10 y sin comorbilidades graves.

### Atención a la EPOC en fase terminal

La atención a la EPOC en fase terminal es similar a la atención al carcinoma pulmonar terminal. En ambos predomina la disnea como síntoma fundamental que limita la calidad de vida. Sin embargo varios estudios indican que en la EPOC la atención es más deficiente que en el cáncer de pulmón. Ello es debido a que en la EPOC es más difícil identificar el comienzo de la fase final.

SEPAR y Medicare han definido el perfil del paciente con alto riesgo de fallecer en los siguientes 6-12 meses que se podría resumir en: paciente de edad avanzada en estadio IV con disnea nivel 3-4 en la escala MRC, camina menos de 30 minutos en todo el día, precisa ayuda para vestirse o para otras actividades básicas, ha presentado 2 ó más exacerbaciones graves en el último año, ha perdido más del 10% de su peso en los últimos 6 meses y tiene un BODE entre 7 y 10.

Para el tratamiento de la disnea se utiliza la morfina de la misma manera que en el tratamiento del dolor.

### BIBLIOGRAFÍA

- Atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Desde la atención primaria a la especializada. Guía de práctica clínica. SEPAR-semFYC 2010.
- Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009.
- Miravilles m. prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009, 64: 863-868.
- Soriano JB. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España. *Arch Bronconeumol* 2010; 46:522-530.
- García-Aymerich J. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2009; 45 (39): 129-138.
- Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 2008; 63: 599-605.
- Mills NL, Millar JJ, Anand A. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 2008; 63: 306 – 311.
- Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:35-40.
- Sin D, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107:1514-1519.
- Soler cataluña JJ. Severe exacerbation and BODE index: two independent factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009;103: 692-9.
- Alfageme I, Vazquez R, reyes N. Clinical efficacy of antineococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61: 189-95.
- Tashkin DP, Celli B. Mortality in the 4-year trial of Tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J med.* 2008; 359:1534-1554.
- Celli B, Decramer M. Mortality in the 4-year trial of Tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Care Med* 2009; 180: 948-955.
- Dahl R. *Thorax* 2010; 85: 473-479. INVOLVE study: efficacy of a new once-daily long-acting inhaled B2-agonist Indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD.
- Donohue J. *Am J Respir Crit Care Med.* INHANCE study: Indacaterol versus Tiotropium. 2010 Jul 15; 182(2):155-62.
- Aaron STiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone–Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: OPTIMAL study. A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 545-55.
- Welte T Miravilles M.Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. CLIMB STUDY. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Oct 15; 180(8):741-50.
- Sinn DD, Thaskin D. *Lancet* 2009 Volume 374, 712-19. Budesonida and the risk of neumonia in the COPD. A meta-analysis of individual patient.
- Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med.*2009; 169:219-29.
- Pool P. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane* 2010.