**UNIVERSIDAD DE LEON
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMEDICAS**

TESIS DOCTORAL

**ANALISIS DE LA VARIABILIDAD Y DE LA
ADECUACION DE LA PRACTICA MEDICA EN LA
EPOC EN LEON A LA LUZ DE LAS NUEVAS GUIAS
GESEPOC (ESTUDIO ADEPOCLE)**

ANA BEATRIZ DE ABAJO LARRIBA

DIRECTORES:

Dr. D. Javier González Gallego
Dr. D. Ángel Díaz Rodríguez

León 2015

universidad
de león

Estudios de Doctorado

INFORME DEL TUTOR

El Dr. D. JAVIER GONZÁLEZ GALLEGO como Tutor de la Tesis Doctoral titulada “ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD Y DE LA ADECUACIÓN DE LA PRÁCTICA MÉDICA EN LA EPOC EN LEÓN A LA LUZ DE LAS NUEVAS GUIAS GESEPOC (ESTUDIO ADEPOCLE)” realizada por Dña. ANA BEATRIZ DE ABAJO LARRIBA, en el programa de doctorado BIOMEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD, regulado por el R.D. 99/2011, de 28 de enero, informa favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, en León a 23 de diciembre de 2015

DEDICATORIA

A mis padres Serafín y Raquel

A Jorge y Silvia

**A mi abuelo, tíos y primos por ser una familia
ejemplar**

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Angel Díaz Rodríguez y al Prof. Dr. D. Javier González Gallego, por su apoyo y aliento y por su inestimable ayuda en la realización de este trabajo.

A todos los investigadores del grupo ADEPOCLE, médicos de Atención Primaria de León, por su implicación y por su inestimable colaboración en la recogida de la información y en la cumplimentación de los cuadernos de recogida de datos, que han hecho posible la creación de la base de datos con la que hemos realizado este trabajo.

A los pacientes que generosamente han dado el consentimiento para poder utilizar sus datos en este trabajo.

ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. ANTECEDENTES	1
1. 1. DEFINICIÓN	2
1. 2. BREVE RESEÑA HISTÓRICA	3
1. 3. ETIOLOGÍA DE LA EPOC	5
1. 3. 1. Tabaquismo	5
1. 3. 2. Contaminantes ambientales	8
1. 3. 3. Susceptibilidad individual	9
1. 3. 4. Asma	11
1. 3. 5. Otros factores de riesgo	11
1. 4. EPIDEMIOLOGIA DE LA EPOC	13
1. 4. 1. Prevalencia	13
1. 5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	17
1. 6. COMPLICACIONES DE LA EPOC	21
1. 6. 1. Las comorbilidades de la EPOC	22
1. 7. DIAGNÓSTICO	25
1. 7. 1. Diagnóstico Clínico	25
1. 7. 2. Caracterización de la gravedad de la EPOC	30
1. 7. 2. 1. Definición del fenotipo agudizador:	33
1. 7. 2. 2. Definición fenotipo bronquitis crónica:	33
1. 7. 2. 3. Definición fenotipo enfisema:	34
1. 7. 2. 4. Definición de fenotipo mixto EPOC-asma	35
1. 7. 2. 5. Proceso de identificación del fenotipo:	36
1. 8. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA EPOC.	39
1. 9. TRATAMIENTO DE LA EPOC	44
1. 9. 1. Medidas Generales	45
1. 9. 1. 1. Abandono del tabaco	45
1. 9. 1. 2. Nutrición adecuada	57
1. 9. 1. 3. Realización de actividad física regular	57
1. 9. 1. 4. Vacunación antigripal	58
1. 9. 1. 5. Vacunación antineumocócica	59
1. 9. 2. Tratamiento farmacológico:	61
1. 9. 2. 1. Tratamiento del fenotipo no agudizador	63
1. 9. 2. 2. Tratamiento del fenotipo mixto EPOC-asma	64
1. 9. 2. 3. Tratamiento fenotipo agudizador con bronquitis crónica	65
1. 9. 2. 4. Tratamiento fenotipo agudizador con enfisema	66
1. 9. 3. Adecuación del tratamiento durante el seguimiento	69
1. 9. 3. 1. La adecuación del tratamiento durante el seguimiento en el fenotipo agudizador	70
1. 9. 3. 2. Adecuación del tratamiento durante el seguimiento en el fenotipo mixto	71
1. 9. 4. Tratamiento no farmacológico	72
1. 9. 5. Tratamiento quirúrgico en la EPOC	77
1. 9. 5. 1. Cirugía de reducción del volumen pulmonar	77
1. 9. 5. 2. Trasplante pulmonar:	77
1. 9. 6. Diagnóstico y tratamiento de las agudizaciones en la EPOC	78
1. 9. 6. 1. Diagnóstico de la agudización	79
1. 9. 6. 2. Tratamiento de la agudización	85
1. 9. 7. Atención al paciente con EPOC al final de la vida. Cuidados paliativos	90
1. 10. VARIABILIDAD Y ADECUACIÓN DE LA PRÁCTICA MÉDICA EN LA EPOC	91
2. JUSTIFICACIÓN	98
3. HIPOTESIS DE TRABAJO	102
4. OBJETIVOS	104
5. MATERIAL Y MÉTODOS	106
5. 1. TIPO DE ESTUDIO	107
5. 2. ÁMBITO GEOGRÁFICO	107
5. 3. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	107
5. 4. PLANIFICACIÓN TEMPORAL	107

Índice	Estudio ADEPOCLE	Ana Beatriz de Abajo Larriba VII
5. 5. DISEÑO MUESTRAL.....	108	
5. 5. 1. Tamaño muestral.....	108	
5. 5. 2. Selección de la muestra	108	
5. 6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	108	
5. 7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	108	
5. 8. VARIABLES A ESTUDIO E INSTRUMENTOS DE MEDIDA.....	109	
5. 9. METODOLOGIA DEL ESTUDIO.....	111	
5. 10. RECURSOS MATERIALES	112	
5. 11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	112	
5. 12. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	113	
5. 13. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	114	
6. RESULTADOS.....	116	
6. 1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	117	
6. 2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO EN LA EPOC	118	
6. 3. PORCENTAJE DE LA MUESTRA QUE REALIZAN ACTIVIDADES PREVENTIVAS...	126	
6. 3. 1. Realización de ejercicio de forma regular	126	
6. 3. 2. Dieta equilibrada.....	127	
6. 3. 3. Vacunación antigripal	128	
6. 3. 4. Vacunación antineumocócica.....	130	
6. 4. ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE FENOTIPOS DE LA EPOC	133	
6. 5. ESTIMACIÓN DEL PORCENTAJE DE PACIENTES ADIESTRADOS EN EL USO DE INHALADORES.....	134	
6. 6. ESTIMACIÓN DE LOS PROFESIONALES QUE REALIZAN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON EPOC	137	
6. 7. ESTIMACIÓN DEL NÚMERO DE REAGUDIZACIONES.....	141	
6. 8. ESTIMACIÓN DEL NÚMERO DE INGRESOS EN EL ÚLTIMO AÑO	145	
6. 9. CONOCIMIENTO DEL NÚMERO DE FÁRMACOS POR PACIENTE.....	148	
6. 10. ESTIMACIÓN DEL PORCENTAJE DE PACIENTES CON EPOC QUE RECIBEN TRATAMIENTO CORRECTO SEGÚN LAS GUIAS GESEPOC Y SU CORRELACIÓN CON LA GRAVEDAD DEFINIDA POR EL INDICE DODEX.	151	
6. 10. 1. Adecuación del tratamiento a las recomendaciones de la guía GesEPOC.	151	
6. 10. 2. Adecuación de la prescripción de LAMA y SAMA.....	152	
6. 10. 3. Adecuación de la prescripción de SABA Y LABA	153	
6. 10. 4. Adecuación de la prescripción de corticoides	155	
6. 10. 5. Adecuación de la prescripción de otros tratamientos.....	157	
6. 10. 6. Estimación de la Gravedad de la EPOC	158	
6. 10. 7. Correlación de la gravedad de la EPOC con la adecuación del tratamiento.....	159	
6. 10. 8. Correlación de la adecuación del tratamiento con el servicio médico que atendió al paciente	160	
6. 10. 9. Correlaciones extraídas del análisis bivariante y del análisis multivariante	161	
7. DISCUSIÓN.....	162	
7. 1. PREVENCIÓN DEL TABAQUISMO.....	163	
7. 2. ACTIVIDADES PREVENTIVAS	166	
7. 3. PREVALENCIA DE FENOTIPOS	167	
7. 4. ADIESTRAMIENTO EN EL MANEJO DE INHALADORES.....	169	
7. 5. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON EPOC	172	
7. 6. NÚMERO DE AGUDIZACIONES.....	174	
7. 7. NÚMERO DE INGRESOS EN EL ÚLTIMO AÑO	176	
7. 8. NÚMERO DE FÁRMACOS PRESCRITOS POR PACIENTE	178	
7. 9. ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO Y CORRELACIÓN CON LA GRAVEDAD	179	
7. 10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	181	
8. CONCLUSIONES.....	183	
9. ANEXOS	186	
10. BIBLIOGRAFÍA.....	189	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mortalidad por EPOC en España. GesEPOC 2012.	16
Figura 2. Espiral de la inactividad-disnea.	19
Figura 3. Disnea y afectación funcional en EPOC.	19
Figura 4. Historia natural de la EPOC.	21
Figura 6. Algoritmo de sospecha diagnóstica y diagnóstico de EPOC.	27
Figura 7. Clasificación de los fenotipos GesEPOC 2012.	31
Figura 9. Criterios diagnósticos del fenotipo mixto EPOC-asma (FMEA).	35
Figura 10. Algoritmo diagnóstico de los fenotipos de la EPOC.	37
Figura 11. Exámenes complementarios a realizar en el 2º nivel asistencial para la determinación del fenotipo.	39
Figura 12. Índice BODE. GesEPOC 2012.	41
Figura 13. Índice BODEX. GesEPOC 2012.	41
Figura 15. Cuestionario CAT para valoración de la calidad de vida en EPOC.	43
Figura 16. Test de Richmond.	46
Figura 17. Escala analógica visual.	47
Figura 18. Test de Fagerström.	47
Figura 19. Test de dependencia Fagerström breve.	48
Figura 20. Test de recompensa.	48
Figura 21. Diagnóstico de tabaquismo en fumadores de reciente comienzo.	49
Figura 22. Diagnóstico de tabaquismo en EPOC previamente diagnosticada.	50
Figura 23. Intervención terapéutica en fumadores con EPOC.	53
Figura 24. Tratamiento integral de la EPOC.	68
Figura 25. Diagnóstico de agudización de EPOC.	80
Figura 26. Diagnóstico ambulatorio de la agudización de EPOC.	82
Figura 27. Diagnóstico hospitalario de la agudización de EPOC.	83
Figura 28. Tratamiento farmacológico de la agudización según la gravedad de la EPOC.	86
Figura 29. Tabaquismo.	119
Figura 30. Clasificación de los fumadores.	119
Figura 31. Comparación de fumadores declarados con fumadores reales (cooximetría).	120
Figura 32. Grado de motivación para dejar de fumar en los pacientes con EPOC.	121
Figura 33. Grado de dependencia del tabaco.	122
Figura 34. Test de recompensa en fumadores diagnosticados de EPOC.	122
Figura 35. Realización de ejercicio físico regular en pacientes con EPOC.	127
Figura 36. Realización de dieta equilibrada en pacientes con EPOC.	127
Figura 37. Número de agudizaciones en función de la tasa de vacunación.	130
Figura 38. Vacunación antineumocócica en función de las agudizaciones.	132
Figura 39. Vacunación antineumocócica e ingresos hospitalarios.	132
Figura 40. Vacunación antineumocócica en función de la gravedad.	133
Figura 41. Clasificación de los fenotipos en función de la gravedad.	134
Figura 42. Adiestramiento en el uso de inhaladores.	135
Figura 43. Adiestramiento en el manejo de inhaladores según el medio.	135
Figura 44. Adiestramiento en el uso de inhaladores en función del tratamiento.	136
Figura 46. Seguimiento de los pacientes con EPOC según su fenotipo.	139
Figura 47. Seguimiento en función del número de agudizaciones.	140
Figura 49. Seguimiento en función de las pautas de tratamiento.	141
Figura 50. Reagudizaciones en función del fenotipo.	143
Figura 51. Agudizaciones medias estimadas en función de los fenotipos.	143
Figura 53. Media de reagudizaciones según la gravedad de la EPOC.	144
Figura 54. Media de ingresos en función de la gravedad.	146
Figura 55. Media de ingresos en función de la media de reagudizaciones.	146
Figura 56. Media de ingresos en función de la oxigenoterapia domiciliaria.	147
Figura 57. Media de ingresos hospitalarios en función del tratamiento.	147
Figura 58. Media de ingresos en función del fenotipo.	148
Figura 59. Media de fármacos prescritos por fenotipo.	149
Figura 60. Media de fármacos prescritos en función de la gravedad.	150
Figura 61. Media de fármacos prescritos por media de ingresos y reagudizaciones.	150
Figura 62. Grado de adecuación a las recomendaciones de la GesEPOC 2014.	151
Figura 63. Prescripción de anticolinérgicos.	152

Figura 64. Prescripción de diferentes tipos de LAMA.	153
Figura 65. Prescripción de LABA.	154
Figura 66. Comparación de prescripción de SABA y LABA.	155
Figura 67. Prescripción de corticoides.	156
Figura 68. Combinación de corticoides inhalados con LABA.	156
Figura 69. Otros tratamientos farmacológicos en la EPOC.	158

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Pruebas complementarias en el estudio del paciente con EPOC.....	29
Tabla 2. Tratamiento de la EPOC en fase estable. GesEPOC 2014.....	61
Tabla 3. Resumen de la medicación inhalada.....	62
Tabla 4. Principales componentes de los programas de rehabilitación respiratoria.....	73
Tabla 5. Índice DECAF para pacientes hospitalizados por agudización de EPOC.....	85
Tabla 6. Recomendaciones sobre el uso de antibióticos en la agudización de EPOC.....	87
Tabla 7. Características sociodemográficas de la muestra.....	117
Tabla 8. Antecedentes personales.....	118
Tabla 9. Valores de la cooximetría.....	120
Tabla 10. Intentos para dejar de fumar en pacientes con antecedentes de tabaquismo.....	123
Tabla 11. Tipo de intervención cognitivo-conductual en función de la motivación.....	123
Tabla 12. Tipo de intervención cognitivo-conductual en función de la dependencia.....	124
Tabla 13. Tipo de intervención antitabáquica.....	124
Tabla 14. Tipo de intervención no farmacológica para dejar de fumar.....	125
Tabla 15. Tratamiento antitabáquico farmacológico.....	125
Tabla 16. Distribución del tratamiento farmacológico en fumadores activos con EPOC.....	125
Tabla 17. Vacunación antigripal.....	128
Tabla 18. Porcentajes de vacunación antigripal por sexo, edad y hábitat.....	129
Tabla 19. Número de ingresos en función de la vacunación antigripal en EPOC.....	129
Tabla 20. Tasa de vacunación antineumocócica en pacientes con EPOC.....	130
Tabla 21. Vacunación antineumocócica por fenotipos.....	131
Tabla 22. Prevalencia de fenotipos.....	133
Tabla 23. Características clínicas medias basales de los pacientes con EPOC.....	137
Tabla 24. Estimación del seguimiento de los pacientes con EPOC.....	138
Tabla 25. Oxigenoterapia domiciliaria.....	139
Tabla 26. Distribución de frecuencias de agudizaciones de la EPOC.....	142
Tabla 27. Distribución de frecuencias del número de ingresos hospitalarios.....	145
Tabla 28. Variables asociadas a ingresos hospitalarios en pacientes con EPOC.....	145
Tabla 29. Adecuación del tratamiento a la guía GesEPOC 2014.....	151
Tabla 30. Forma de prescribir LABA.....	154
Tabla 31. Tratamiento con corticoides inhalados en función del fenotipo.....	157
Tabla 32. Determinación de la gravedad mediante el Índice BODEx.....	158
Tabla 33. Distribución de los niveles de gravedad según el índice BODEx.....	159
Tabla 34. Correlación de la gravedad de la EPOC con la adecuación del tratamiento.....	159
Tabla 35. Adecuación del tratamiento según el servicio médico que atendió al paciente.....	160
Tabla 36. Predictores de la adecuación del tratamiento en función de la gravedad de la EPOC.....	161

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A1P:	alfa-1 proteasa.
ADEPOCLE:	Estudio de la adecuación del tratamiento en la provincia de León.
ADO:	Antidiabéticos orales.
AEPOC:	Agudización de la EPOC.
ATS:	American Thoracic Society.
BDLD:	Broncodilatadores de acción larga.
BODE:	Índice de masa corporal, obstrucción al flujo aéreo y ejercicio.
BODEx:	Índice de masa corporal, obstrucción al flujo aéreo, disnea y exacerbaciones.
BP:	Bupropión
BVS:	Descriptores en ciencias de la salud..
CAD:	Calidad asistencial deficiente.
CAE:	Calidad asistencial global excelente.
CAS:	Calidad asistencial global suficiente.
CAT:	COPD Assessment Test.
CDC:	Centers for Diseases Control and Prevention.
CDR:	Cuaderno de recogida de datos
CI/CIs:	Corticoides inhalados.
CO:	Monóxido de carbono.
CO ₂ :	Dióxido de carbono.
COHb:	Carboxihemoglobina.
CP:	Cuidados paliativos.
CRD:	Cuaderno de recogida de datos.
DECAF:	Disnea, eosinopenia, consolidación, acidemia y fibrilación auricular.
DeCS:	Descriptores de ciencias de la salud.
DLCO:	Test de difusión de monóxido de carbono.
EEUU:	Estados Unidos.
EKG:	Electrocardiograma.
ENI:	Enfermedad neumocócica invasiva.
ENS:	Encuesta Nacional de Salud.
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
ERS:	European Respiratory Society
FEV ₁ :	Volumen espiratorio máximo en el primer segundo.
FEV ₁ /FVC:	Cociente del volumen esperado máximo en el primer segundo del total de la capacidad vital forzada.
FiO ₂ :	Flujo de oxígeno.
FMEA:	Fenotipo mixto EPOC-asma.
FRC:	Capacidad residual funcional.
FVC:	Capacidad vital forzada.
GesEPOC:	Guía para el manejo de la EPOC.
GOLD:	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases.
GPC:	Guías de práctica clínica
IC:	Intervalo de confianza.
IC/TLC:	Cociente capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total.
IECAS:	Enzimas de conversión de la angiotensina.
Ig E:	Inmunoglobulina E.
IMC:	Índice de masa corporal.
IME:	Index médico español.
IPE4:	Inhibidores de fosfodiesterasa 4
KCO:	Capacidad de difusión del monóxido de carbono corregida por la hemoglobina.
LABA:	Beta-2 agonista de larga duración.
LAMA:	Anticolinérgico de larga duración.
LCR:	Líquido cefalorraquídeo.
LOPD:	Ley de protección de datos de carácter personal.
MAP:	Médico de atención primaria.
MeSH:	Palabras claves.
MetHb:	Metahemoglobina.
MG:	Miligramos
MMP12:	Metaloproteasa 12.

mMRC:	Escala de disnea modificada del medical research council.
NPA:	Número de paquetes año.
OCD:	Oxigenoterapia domiciliaria.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
OR:	Odds ratio.
PaO ₂ :	Presión arterial de O ₂ .
pCO ₂ :	Presión arterial de CO ₂ .
PPM:	Partes por millón.
Q 10:	Coenzima Q 10.
SABA:	Beta-2 agonistas de corta duración.
SAMA:	Anticolinérgicos de corta duración.
SCI:	Science Citation Index Expanded.
SEPAR:	Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica.
SpO ₂ :	Saturación de oxígeno.
TAC:	Tomografía axial computerizada.
TACAR:	Tomografía axial computerizada de alta resolución.
TCC:	Terapia cognitivo-conductual.
TEP:	Tromboembolismo pulmonar.
TNF alfa:	Factor de necrosis tumoral alfa.
TSN:	Terapia sustitutiva de nicotina.
UETS:	Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana.
VNC13:	Vacuna antineumocócica conjugada de 13 fenotipos.
VNP23:	Vacuna antineumocócica polisacárida de 23 fenotipos.
VR:	Volumen residual.
VRN:	Vareniclina.

1. ANTECEDENTES

1. 1. DEFINICIÓN

La definición de consenso de la mayoría de las guías como la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*¹ o la *GesEPOC*² se centra en la limitación crónica al flujo aéreo poco reversible como característica común de una alteración de la función pulmonar, pero reconoce tanto el carácter sistémico como la heterogeneidad de la EPOC. En la definición de la guía española además se incluye la asociación al tabaco como factor etiológico más destacado, mientras que en la definición de la GOLD, se hace referencia a aspectos fisiopatológicos, destacando los cambios estructurales resultantes de la inflamación a nivel bronquial y alveolar.

La EPOC es una enfermedad compleja, multicomponente, crónica y progresiva que se puede prevenir y tratar, pero no reversible. Los síntomas más característicos son la disnea, la tos y la expectoración. En su curso clínico influye de forma notable el tratamiento precoz, la prevención de las exacerbaciones y sobre todo el abandono del hábito tabáquico que es lo único que realmente revierte la pendiente de caída de la función pulmonar. Además, los pacientes con EPOC, acaban desarrollando efectos extrapulmonares a nivel del sistema cardiovascular, musculoesquelético, etc., que condicionan de forma importante la calidad de vida y el pronóstico.

La presentación clínica es muy variable, de manera que dentro de los que conocemos como EPOC, en realidad estamos incluyendo distintas variantes o fenotipos que presentan matices clínicos relevantes para el pronóstico y para el tratamiento².

Aunque el tabaco es el factor etiológico más importante, existen otras causas que se analizarán más adelante que explican la heterogeneidad de la enfermedad, junto a factores individuales de susceptibilidad.

Desde el punto de vista epidemiológico se trata de una de las enfermedades con mayor impacto sobre la morbimortalidad general, pues representa la 4ª causa de muerte y sobre el gasto sanitario. Además su tendencia es creciente esperando que pronto ocupe la tercera causa de muerte en los países desarrollados.

En esta introducción, haremos continua referencia a la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Esta Guía es una iniciativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) que, conjuntamente con las sociedades científicas implicadas en la atención a pacientes con EPOC, el Foro Español de Pacientes y la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo, ha puesto al día y

protocolizado lo que debe ser el manejo correcto de los pacientes con esta enfermedad. Publicada en 2012, ha sido actualizada en 2014 incorporando las nuevas evidencias resultantes de los más recientes ensayos clínicos y trabajos publicados desde entonces.

Hasta la publicación de esta Guía a nivel mundial se ha seguido las recomendaciones de la GOLD, publicadas por primera vez en 2001 y actualizadas cada año, así como la Estrategia en EPOC del Sistema nacional de Salud, publicado por el Ministerio de Sanidad en 2009³.

La publicación de la Guía GesEPOC, ha supuesto un nuevo paradigma en el manejo de la EPOC, por cuanto permite identificar tipos de pacientes (fenotipos)⁴ en virtud de determinados atributos con significado clínico como síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte, pasando de las estrategias clásicas basadas en una clasificación por niveles de gravedad a un tratamiento más personalizado e individualizado^{5,6}.

1. 2. BREVE RESEÑA HISTÓRICA

Las enfermedades bronquiales que cursan con obstrucción de la vía aérea se conocen desde muy antiguo. Ya Hipócrates, describió una entidad nosológica que se caracterizaba por tos, expectoración y disnea que denominó asma y que incluía todos los procesos que se caracterizaban por la falta de aire como síntoma principal.

Sería en el siglo XVI cuando se empezó a diferenciar distintos procesos introduciéndose el término enfisema (emphysao, soplar dentro). Con los estudios anatomopatológicos, que siguieron a la práctica de autopsias en el siglo XVII, se introdujo el término genérico de bronquitis en referencia a todos los procesos que cursaban con inflamación del árbol bronquial.

En el siglo XVIII, la escuela francesa relacionó por primera vez los signos clínicos con los hallazgos anatomopatológicos, destacando la aportación del médico parisino Laennec⁷ que describió por primera vez el término bronquitis crónica diferenciándolo del enfisema y diseñó el primer método auscultatorio, de gran utilidad en la exploración pulmonar. De algún modo podría considerarse a Laennec el padre de la Neumología.

En este mismo siglo concretamente en 1789, Antoine L. Lavoisier descubre y da nombre al oxígeno y se llevan a cabo las primeras aplicaciones terapéuticas de la oxigenoterapia. Ya en el siglo XIX, se introducen los primeros espirómetros, atribuyéndose su invención a John Hutchinson (1811-1861), convenientemente

mejorado con las aportaciones de Tiffenau y Pinelli que pudieron objetivar la obstrucción bronquial en forma reproducible y práctica.

Tras la revolución industrial, la bronquitis crónica se sitúa entre las primeras causas de muerte en Europa, siendo objeto de múltiples estudios y de una atención sanitaria y médica más importante, que se redobló con otro gran impulso tras el intenso episodio de “smog” de 1952 en Londres, que causó un incremento epidémico de la mortalidad aguda.

Con todo, y tal como señala Fletcher y col (1976)⁸ el término Bronquitis Crónica parece que fue usado como tal por primera vez por Badham en 1808, diferenciándose de otras entidades nosológicas pulmonares de una manera específica.

También la historia del enfisema procede de antiguo. El agrandamiento de los espacios aéreos respiratorios en la superficie del pulmón humano fue descrito por Ruysch⁹ en 1691 y también Laennec, empleando piezas de pulmón hinchadas y secadas al aire, describió las bullas del enfisema. Sería en el siglo XVIII cuando Matthew Baillie¹⁰ hizo por entonces la descripción más completa de este proceso, con ilustraciones detalladas en su obra sobre anatomía de las enfermedades más importantes del cuerpo humano. Además sugirió que en el enfisema predominaba la obstrucción de las vías aéreas periféricas, destacando el papel fisiopatológico de la pérdida de elasticidad como consecuencia de la disminución del flujo aéreo.

El desarrollo de la Anatomía Patológica permitió el estudio microscópico de los pulmones, destacando como primeros hitos los aportados por Reid, quien describió el aumento del tamaño y número de las glándulas mucosas, que dio pie al desarrollo del “índice de Reid”¹¹ resaltando la base anatómica del síndrome clínico. Otro avance fue el aportado por Gough¹² y sus colaboradores, que practicando cortes de pulmón entero fijado y montado sobre papel, describieron y diferenciaron el enfisema centroacinar del panacinar.

En la segunda mitad del siglo XX y en lo que va de siglo XXI, los avances en el conocimiento científico, el desarrollo de la investigación básica y translacional, la mejora en las técnicas exploratorias del aparato respiratorio, y el mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, han permitido avances trascendentales para el manejo de esta enfermedad, que aun no siendo curable, han permitido disponer de nuevos fármacos sobre nuevas dianas terapéuticas, y sobre todo gracias a los ensayos clínicos, de nuevas guías de las sociedades científicas con consensos de expertos que aportan pautas de actuación y de manejo a los clínicos con relevantes logros para la mejora del pronóstico de la enfermedad.

1. 3. ETIOLOGIA DE LA EPOC

Entre los factores de riesgo asociados a la EPOC, el tabaco es el más importante en nuestro medio, hasta el punto que en las guías españolas GesEPOC a diferencia de las GOLD, se incluye el tabaco en la propia definición de la enfermedad.

Sin embargo, múltiples trabajos epidemiológicos a nivel mundial han señalado la importancia de otros factores de riesgo entre los que cabe señalar la exposición a contaminantes ambientales del aire respirado tanto dentro de las viviendas como en las ciudades o en el ambiente laboral, la historia repetida de infecciones respiratorias durante la infancia, los antecedentes de tuberculosis pulmonar, el asma crónica, el retraso en el crecimiento uterino o el nivel socio económico bajo entre otros.

1. 3. 1. Tabaquismo

El consumo de tabaco es la principal causa de EPOC. Alrededor del 85-90% de los casos de esta enfermedad son debidos al consumo del tabaco^{13,14,15}, observándose también que la prevalencia de la enfermedad en distintos países está relacionada con el consumo de tabaco de su población y a la edad de inicio del hábito¹⁶. Se calcula que entre un 15 y un 20% de los fumadores pueden desarrollar EPOC a lo largo de toda su vida. No se sabe con exactitud, cuales son las causas por las que unos fumadores desarrollan EPOC y otros no lo hacen, aunque se piensa que puede existir cierta predisposición genética al respecto.

El riesgo se incrementa en función de la cantidad de cigarrillos fumados, el número de años de tabaquismo y el hecho de seguir fumando. Estudios de casos y control han permitido estimar que el riesgo relativo de padecer EPOC es 2.6 a 2.8 veces mayor entre los fumadores.

El humo del tabaco produce estrés oxidativo, altera el equilibrio proteasas-antiproteasas y activa la respuesta inflamatoria (polimorfonucleares y macrófagos) en todos los fumadores. Se sabe también que no todos los fumadores desarrollan EPOC clínica, lo que sugiere la existencia de factores genéticos individuales predisponentes. Existen por tanto fumadores susceptibles y no susceptibles al humo del tabaco. En general se considera que entre un 15-25% de ellos desarrollarán la enfermedad,

aunque este dato podría estar infraestimado por el alto porcentaje de infradiagnóstico de la enfermedad¹⁷.

El tabaco influye de forma determinante en el deterioro de la función pulmonar produciéndose un descenso más acusado entre los fumadores susceptibles (100 ml/año) que entre los no fumadores o los fumadores no susceptibles (25 ml/año).

En los estudios de mortalidad por EPOC, se ha comprobado que ésta es 14 veces mayor en los fumadores de cigarrillos que en los no fumadores, y 6 veces superior en los fumadores de pipa y puros. Existe también una gran relación entre la cantidad de cigarrillos fumados y la mortalidad, siendo ésta el doble en aquellos fumadores de más de 25 cigarrillos/día respecto a los que fuman entre 1 y 14 cigarrillos/día, y éstos a su vez, tienen una mortalidad 5 veces mayor a la de los no fumadores. El número de cigarrillos está también asociado al aumento de producción de esputo o hipersecreción bronquial, presente en más del 50% de los fumadores¹⁸.

El abandono definitivo del consumo de tabaco en personas con EPOC es la principal medida terapéutica para modificar el curso clínico de la enfermedad y es la única que permite lograr una ralentización del declive del FEV1¹⁹. A pesar de esto muchos pacientes con EPOC siguen fumando. Múltiples autores han demostrado que casi el 30-70% de las personas con EPOC leve seguían fumando y la mayoría ni se planteaban dejar de fumar^{20,21,22}. Un aspecto importante a destacar es que si el porcentaje de recaídas en el tabaquismo en la población general fumadora es del 70-80% en el primer año, en el grupo de los fumadores con EPOC estas cifras se incrementan significativamente, seguramente por presentar también una mayor dependencia a la nicotina.

En España el consumo de tabaco sigue siendo elevado aunque ha disminuido progresivamente en los últimos años. La ENS de 2013 fija en un 24% de la población mayor de 15 años como fumadora (27,9 % de hombres y 23,95 mujeres).

Es de destacar que un elevado número de pacientes con EPOC consume tabaco, aún cuando saben que padecen este proceso y que el mismo está incidiendo negativamente en la evolución de su enfermedad. Los datos del estudio IBERPOC y, posteriormente, los de otro estudio realizado en Inglaterra, encontraron que entre el 30 y el 70% de los pacientes con EPOC siguen consumiendo tabaco a pesar de estar diagnosticados de ese proceso²³. Es más, un trabajo posterior se ha encontrado que hasta un 20% de pacientes con EPOC que están ingresados en los hospitales españoles consumen tabaco²⁴.

Diferentes estudios han demostrado que los fumadores con EPOC tienen unas características específicas de su tabaquismo que los convierten en un grupo de fumadores con especiales dificultades para dejar de fumar. Entre estas características se han descrito las siguientes:

1. Consumen un mayor número de cigarrillos diarios que los fumadores sin EPOC; y además, los consumen con un patrón específico: inhalan profundamente el humo del cigarrillo y lo retienen más tiempo en el interior de sus pulmones^{Error! Marcador no definido.,24}. Por otro lado, los niveles de monóxido de carbono (CO) en el aire espirado de estos fumadores son más altos que en los fumadores sin EPOC^{Error! Marcador no definido.,24}.
2. Padecen un grado de dependencia física por la nicotina más elevado^{Error! Marcador no definido.,24}.
3. Tienen un grado de motivación para dejar de fumar más bajo, baja auto-eficacia y sus niveles de autoestima están disminuidos²⁵.
4. La depresión y el ánimo deprimido son frecuentes en este grupo de fumadores²⁶.
5. El incremento del peso que normalmente se asocia al abandono del consumo del tabaco puede ser causa de recaída en este grupo de pacientes, ya que esta ganancia de peso pudiera condicionarles una mayor sintomatología.

El abordaje del tabaquismo en pacientes con EPOC es ampliamente tratado en múltiples Guías. Así, la Estrategia Nacional en EPOC del Sistema Nacional de Salud, la normativa 60 de la SEPAR²⁷ y las Guías GOLD y GesEPOC, especialmente esta última insisten en la deshabituación tabáquica como uno de los pilares fundamentales del manejo de los pacientes con EPOC, enfatizando el papel primordial del primer nivel asistencial tanto en la prevención como en el tratamiento del tabaquismo. La Guía española, además incluye la cesación tabáquica como un criterio importante de calidad, lo que debería contribuir a homogeneizar y mejorar la práctica clínica en el manejo de estos pacientes.

El tabaquismo pasivo ha sido también relacionado con un mayor riesgo de padecer EPOC entre personas no fumadoras. Uno de los estudios más demostrativos ha sido el desarrollado por Jin y col.²⁸ en el que se estudiaron 6000 pacientes con un elevado número de fumadores pasivos, demostrándose en estos un incremento del riesgo. En nuestro país, González Barcala y col.²⁹ estudiando la función pulmonar en niños y adolescentes con padres fumadores, demostraron que éstos tenían una mayor afectación de la función pulmonar. Si se tiene en cuenta que en España, según datos de la Encuesta Nacional de Salud, la exposición infantil al humo de tabaco en el domicilio

oscila entre el 24,1% en niños y del 21,8% en niñas de 0 a 4 años, el 32,4 y el 32,7%, respectivamente, en niños y niñas de 5 a 9 años, y del 39,6 y el 42,3% en niños y niñas de 10 a 14, se puede estimar el alcance del problema.

1. 3. 2. Contaminantes ambientales

Una causa importante de EPOC especialmente en los países en desarrollo es la contaminación atmosférica en interiores. El combustible de biomasa (carbón vegetal, madera, estiércol y otras materias vegetales) es ampliamente utilizado en todo el mundo, como la fuente principal de energía doméstica. A nivel mundial se estima que entre el 25 - 40% de los pacientes con EPOC nunca han fumado, calculándose que existen más de 3.000 millones de personas expuestas a este factor de riesgo, frente a 1.100 millones que son fumadores, lo que sugiere que globalmente éste podría ser el factor de riesgo más extendido³⁰.

En una revisión sistemática, Hu y col. analizaron 15 estudios (4 casos y controles y 11 estudios transversales), concluyendo que las personas expuestas a los humos resultantes de la combustión de la biomasa tienen un mayor riesgo de desarrollar EPOC que los no expuestos, independientemente del sexo y de si eran fumadores o no³¹. Existen otros meta-análisis que corroboran esta conclusión y que identifican la biomasa y otros combustibles domésticos como factor de riesgo de la EPOC en áreas rurales y países en vías de desarrollo^{32,33}.

En España, Orozco-Levi y col.³⁴, publicaron un trabajo de casos control realizado en el Hospital del Mar, en el que se estudiaron un grupo mujeres ingresadas que habían estado expuestas de forma significativa en su infancia y su juventud al humo de leña o de carbón, observando un riesgo significativamente mayor e independiente de si habían fumado o no. Esto hace recomendable, incluir en la anamnesis la búsqueda de antecedentes personales de exposición, especialmente en pacientes de ambiente rural y de cierta edad.

La contaminación ambiental sobre todo por partículas y las exposiciones laborales se asocian también a un aumento del riesgo de pérdida acelerada de la función pulmonar. Profesiones en las que hay un gran contacto con polvo como la agricultura o la minería, aumentan de dos a tres veces el riesgo de desarrollar bronquitis crónica, y combinadas con el tabaquismo, este riesgo aumenta hasta seis veces³⁵.

La contaminación atmosférica como causa directa de EPOC es controvertida y se considera que es cuantitativamente mínima. Aunque sí está comprobado que una

elevada contaminación atmosférica, sobre todo asociada al tráfico automovilístico es un factor desencadenante de exacerbaciones de EPOC³⁶. Existen varios indicadores de calidad del aire que respiramos, que se pueden monitorizar de forma continua a tiempo real y en muchos casos a pequeña escala geográfica³⁷, lo que permite alertar a individuos con EPOC susceptibles.

La exposición laboral a contaminantes del aire en el ambiente de trabajo se ha demostrado en determinadas profesiones como trabajadores en minas de carbón y de oro, los trabajadores de fundiciones y los expuestos a sílice y polvos vegetales, granos y algodón, en los que se ha demostrado un mayor descenso del FEV1. Los individuos con EPOC expuestos en su ambiente de trabajo a estos contaminantes, presentan una mayor gravedad de su enfermedad y un mayor número de exacerbaciones³⁸.

1. 3. 3. Susceptibilidad individual

La EPOC es el resultado de una interacción medioambiental y genética. No todos los pacientes con la misma historia tabáquica desarrollan la EPOC. Las diferencias se pueden atribuir a la combinación de distintos factores de riesgo y a la predisposición genética.

En lo que respecta a genes específicos, las mutaciones del inhibidor de serina proteinasa y el inhibidor de alfa1–proteasa (A1PI) constituyen la única anomalía genética para la que se ha demostrado que predispone a la EPOC³⁹. El déficit de alfa-1-antitripsina es una enfermedad autosómica recesiva que afecta principalmente al hígado y al pulmón. Se estima que es responsable del 1% de los casos de EPOC y del 2-4% de los casos de enfisema. Su diagnóstico precoz (mediante la medición de la concentración plasmática de alfa-1-antitripsina) es importante ya que permite el tratamiento específico con infusión intravascular de alfa-1-antitripsina previniendo/frenando el deterioro tanto pulmonar como hepático. Todo paciente con diagnóstico de EPOC deberá tener al menos una determinación de la concentración plasmática de alfa-1-antitripsina⁴⁰. Genes individuales, tales como la matriz genética que codifica la metaloproteinasa 12 (MMP12) se han relacionado con el deterioro de la función pulmonar⁴¹. A pesar de los múltiples estudios sobre este tema, sigue existiendo una discrepancia entre los resultados de los análisis de la EPOC y la función pulmonar, así como entre los estudios analíticos de la asociación genoma y de los genes candidatos^{42,43} de inflamación circulantes a nivel sistémico, destacando el papel del TNF alfa, que se ha demostrado asociado a un gran número de comorbilidades. Del mismo

modo, la mayor presencia de exacerbaciones se ha visto asociada a aumento de niveles de interleucina 6⁴⁴.

En algunos casos puede asociarse a efectos secundarios de la medicación como es el caso de la asociación entre los anticolinérgicos y el glaucoma, o los corticoides y las cataratas, la osteoporosis, la diabetes, la hipertensión, las miopatías o la insuficiencia adrenal, especialmente cuando se administran por vía sistémica, por poner algunos ejemplos. Determinados factores genéticos y el fenotipo de cada paciente, influyen también en la aparición de las comorbilidades.

La presencia de comorbilidades ha hecho que en la valoración del paciente y concretamente en la clasificación de éste, en función de la gravedad de la EPOC, los parámetros estrictamente pulmonares evaluados mediante espirometría sean insuficientes, siendo ya una recomendación de las Guías desde la actualización GOLD 2011 la evaluación e identificación de las comorbilidades en la valoración integral del paciente con EPOC. La actualización GesEPOC 2014, cita distintos trabajos en los que se han utilizado diferentes índices para medir y evaluar las comorbilidades. Así, se hace referencia al índice de Charlson, aunque se advierte de su limitación al no considerar algunas enfermedades concomitantes frecuentes en pacientes con EPOC. Desarrollado por el “grupo de colaboración BODE”, se propone la utilización del índice COTE⁴⁵. Utilizando una metodología parecida a la del índice BODE, se podría estimar el riesgo de fallecer o sobrevivir en un determinado intervalo de tiempo. Las patologías que puntúan en dicho índice, en orden de relevancia sobre el empeoramiento del pronóstico son las siguientes: determinados cánceres (pulmón, esófago, páncreas o mama), ansiedad, cualquier otro cáncer, cirrosis hepática, fibrilación o flutter auricular, diabetes mellitus con neuropatía, fibrosis pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, úlcera péptica y cardiopatía isquémica.

La actualización de la Guía GesEPOC 2014, señala la utilidad del uso de algunos fármacos utilizados para tratar las comorbilidades por su efecto directo positivo sobre el curso clínico de la EPOC, sugiriendo posibles beneficios de las estatinas o de los IECAS.

Así, se citan trabajos de investigación básica en ratones a los que se exponía a concentraciones altas de humo de tabaco y se trataban con simvastatina, observándose una menor presencia de leucocitos, neutrófilos y macrófagos en el parénquima pulmonar y en los espacios subepitelial e intersticial de la vía aérea⁴⁶. Se cita también los resultados del estudio ERGO⁴⁷, en el que se pudo demostrar que el uso de estatinas durante más de 2 años podría reducir la mortalidad en un 78% en los pacientes con un

nivel de PCR de alta sensibilidad superior a 3 mg/l. Estos resultados apoyan la hipótesis de la vía inflamatoria para explicar el efecto de las estatinas, sugiriendo además la existencia de un grupo de pacientes en el que serían más útiles.

Es importante destacar el resumen/revisión que presenta en forma de tabla, la actualización GesEPOC 2014 con los aspectos destacados de las principales comorbilidades en pacientes con EPOC.

1. 3. 4. Asma

Los pacientes asmáticos presentan una pérdida acelerada de la función pulmonar. A pesar de que no existen evidencias concluyentes sobre si el Asma supone un factor de riesgo para el desarrollo del EPOC, existen varios artículos que afirman que los pacientes asmáticos tienen un mayor riesgo de desarrollar la EPOC que los pacientes no asmáticos^{48,49}. La limitación crónica del flujo aéreo en los no fumadores asmáticos y los fumadores no asmáticos es marcadamente diferente, lo que sugiere que las dos entidades de la enfermedad pueden ser diferentes a pesar de presentarse de manera similar con la reducción de la función pulmonar. A pesar de eso la diferenciación clínica de ambas entidades: Asma y EPOC, puede no siempre ser fácil.

En la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea, la hiperreactividad bronquial, responsable del 15 % del riesgo atribuible poblacional, fue sólo superada por el tabaquismo como el factor de riesgo principal para la EPOC⁵⁰. La hiperreactividad bronquial puede existir sin un diagnóstico clínico de asma y ha demostrado ser un predictor independiente de la EPOC, así como un indicador de riesgo de exceso de disminución de la función pulmonar en pacientes con EPOC leve⁵¹.

1. 3. 5. Otros factores de riesgo

Respecto del sexo, históricamente ha existido una mayor prevalencia en los varones, a menudo relacionado con las características demográficas de la exposición a los cigarrillos o a otras sustancias tóxicas inhaladas. En la actualidad, una vez eliminados los factores de confusión se ha observado que la prevalencia es igual para ambos sexos en muchas poblaciones⁵². Sin embargo, hombres y mujeres tienen diferente prevalencia en cuanto a comorbilidades, por ejemplo las mujeres tienen una mayor

prevalencia en insuficiencia cardíaca congestiva, osteoporosis y diabetes y sin embargo menor prevalencia en cardiopatía isquémica⁵³.

En cuanto a la posición socioeconómica del individuo, las clases más desfavorecidas están a menudo más expuestas a factores de riesgo de la EPOC, como tabaquismo, inhalación de productos tóxicos a nivel laboral, menos recursos sanitarios y mayor número de infecciones respiratorias en la infancia, peores condiciones higiénicas en sus viviendas, o empleo doméstico de combustible de biomasa, lo que podría explicar un mayor riesgo que otros estratos poblacionales.

Las infecciones respiratorias en la infancia, el bajo peso al nacer, el crecimiento y desarrollo pulmonar a lo largo de la infancia constituyen factores que predisponen a la EPOC. El desarrollo de la enfermedad de EPOC es directamente proporcional a la edad del individuo.

Las revisiones recientes concluyen que los factores de riesgo para el desarrollo de EPOC son cada vez mejor identificados e incluyen también muchas otras exposiciones ambientales, como la exposición ocupacional o ambiental al polvo y humos, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo⁵⁴. Los contaminantes específicos estudiados en su relación con EPOC son el ozono, las partículas en suspensión (PM), el monóxido de carbono (CO), el dióxido de sulfuro (SO₂), el dióxido de nitrógeno (NO₂) y otros gases⁵⁵. La alta contaminación atmosférica, sobre todo asociada al tráfico rodado, es un factor desencadenante de exacerbaciones de EPOC en individuos susceptibles⁵⁶.

Diversos estudios de cohortes de trabajadores han identificado que la exposición ocupacional a diversos polvos, gases y humos tóxicos se asocia a un mayor riesgo de EPOC, incluso después de tener en cuenta los factores de confusión como el tabaco⁵⁷. Los individuos con EPOC que están expuestos en su lugar de trabajo a polvos minerales o de todo tipo, gases o humos presentan una mayor gravedad de su EPOC que los que no tienen una exposición profesional significativa⁵⁸. Estos hallazgos justifican la investigación de la exposición profesional en todos los pacientes y la adopción de medidas preventivas en el lugar de trabajo siempre que sea posible.

La tuberculosis pulmonar se asocia a EPOC. En un estudio realizado en China en 8.784 personas mayores de 50 años, los pacientes con radiografías de tórax que demostraban que habían tenido una tuberculosis pulmonar presentaron un incremento de la obstrucción al flujo aéreo, independientemente de que fueran fumadores, estuvieran expuestos a biomasa o tuvieran antecedentes de asma⁵⁹. En el estudio epidemiológico de EPOC en América Latina (PLATINO), el antecedente de tuberculosis

se asociaba a un riesgo entre 2 y 4 veces mayor de desarrollar una EPOC, de forma independiente de otros factores de riesgo, en particular el tabaquismo⁶⁰.

1. 4. EPIDEMIOLOGIA DE LA EPOC

1. 4. 1. Prevalencia

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad por enfermedad crónica a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud en los años 1990⁶¹, alrededor de 210 millones de personas en el mundo padecerían esta enfermedad constituyendo la quinta causa de muerte en el mundo. En la actualización de 2010, ya se estima que la cifra a nivel mundial alcanzaría los 328.615.000 de personas con EPOC (168 millones en varones y 160 millones en mujeres). El estudio *The Global Burden of Disease*, publicado en 1996, la OMS cifraba las tasas de prevalencia mundial de la EPOC en el año 1990 en 9,3 casos/1000 habitantes, en los hombres, y en 7,3 casos/1.000 habitantes en las mujeres⁶². En la actualización del informe de 2010⁶³ se recoge que las enfermedades respiratorias crónicas representaron el 6,3% de los YLD (años vividos con enfermedad, o *years lived with disease*) mundiales, y su mayor contribuyente es la EPOC (29,4 millones de YLD), seguida por el asma con 13,8 millones de YLD y ya se muestra que La EPOC subió del cuarto puesto en 1990 al tercero en 2010, justo por detrás de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular.

La relación directa entre el incremento de la EPOC y el consumo de tabaco que se generalizó a principios de los años 20 y se extendió entre las mujeres en la segunda mitad del siglo pasado, apunta a que mientras la enfermedad en los varones puede estar estabilizándose, continuará aumentando entre las mujeres por su adicción progresiva al tabaco. Diferentes estudios epidemiológicos observacionales y experimentales han puesto de manifiesto que la prevalencia de la EPOC aumenta con el tabaquismo y el envejecimiento de la población, y en este sentido, hay que destacar que España está a la cabeza de Europa en tabaquismo en adolescentes y ocupa uno los primeros puestos del mundo por lo que se refiere al consumo de tabaco en mujeres, siendo además uno de los países con mas esperanza de vida y por tanto con mayor número de personas mayores^{64,65}. No obstante hay que tener en cuenta que aunque el tabaco es el principal causante de la enfermedad, hasta en un 25% de los pacientes no

se encuentra como antecedente, existiendo otros factores de riesgo asociados etiológicamente a la enfermedad. Para la OMS la contaminación ambiental producida por el uso de combustibles sólidos representa el 2,7% del peso global de la enfermedad.

La revisión de la literatura muestra una gran variabilidad de la prevalencia de unos países a otros y así, Atsou K y col.⁶⁶ muestran para diferentes países europeos cifras que van desde el 2,1% hasta el 26%, aunque advierten del sesgo derivado de la utilización de distintos criterios diagnósticos.

En España, la prevalencia de la EPOC en la población general se estima en torno al 1%, y crece hasta el 8-10% en los adultos mayores de 40 años, aunque más de un 70% permanece sin diagnosticar, especialmente entre las mujeres, sobre todo si se asocia a hiperreactividad bronquial. Por otra parte, la edad a la que empieza a manifestarse es cada vez menor^{67,68}. El estudio epidemiológico mas importante y completo, ha sido sin duda el estudio IBERPOC^{69,70} publicado en 1999 bajo los auspicios de la SEPAR. En él, utilizando únicamente como criterio diagnostico el entonces en vigor, es decir el basado en los resultados espirométricos (cociente pos broncodilatador FEV1/FVC < 88% del teórico en hombres y < 89% en mujeres), la prevalencia fue del 9,1% (el 14,3% en hombres y el 3,9% en mujeres), mostrando además importantes diferencias según área geográfica, con variaciones de hasta 4 veces mas de prevalencia en algunas regiones (Manlleu, Barcelona) con respecto a otras como Cáceres⁷¹. En total se estimaba que en España habría alrededor de 1.228.000 personas de 40–69 años con EPOC y en relación con la exposición al tabaco se comprobó que la prevalencia fue del 15% en fumadores, del 12,8% en exfumadores y del 4,1% en no fumadores. Es relevante destacar una de las conclusiones del estudio, respecto del alto grado de infradiagnóstico, pues el 78,2% de los casos confirmados por espirometría no tenían diagnóstico previo de EPOC.

Otros estudios posteriores, mas parciales realizados en España han dado cifras similares a las del estudio IBERPOC. Así, en el realizado en la comarca del Valles por Jaén y col.⁷², la prevalencia fue del 7,2% (un 10,4% en varones y un 4,1% en mujeres), superior en personas de mayor edad y en fumadores y ex-fumadores. Estudios locales y regionales de base poblacional realizados en Valencia, Guipúzcoa, Castellón y Toledo arrojan cifras similares^{73 74,75}.

Mas recientemente se han publicado datos del estudio EPI-SCAN (*EPI*demio*logic Study of COPD in Spain*)⁷⁶. Utilizando para el diagnóstico el criterio GOLD como un cociente FEV1/FVC < 0,70 postbroncodilatador, EPI-SCAN estima una prevalencia

global del EPOC del 10,2% (el 15,1% en hombres y el 5,7% en mujeres), que proyectado a la población española actual, entre los 21,4 millones de españoles con una edad entre 40 y 80 años, existen 2.185.764 de personas que presentan EPOC. Por sexos, las cifras corresponden a 1.571.868 varones y 628.102 mujeres. El 73% permanecen sin diagnosticar, por lo que puede decirse que más de 1.595.000 españoles aún no lo sabe y, por tanto, no recibe ningún tratamiento para su enfermedad. Como en estudios anteriores, de nuevo se constata una importante variabilidad geográfica en el infradiagnóstico de la EPOC, aunque con un marcado predominio en mujeres⁷⁷. Comparado con el estudio IBERPOC, el infradiagnóstico de EPOC en España se redujo sólo levemente del 78 al 73%, aunque sí se apreció una gran reducción del infratratamiento de la EPOC dentro de este marco de 10 años, del 81 al 54% ($p < 0,05$).

1. 4. 2. MORBIMORTALIDAD

Según datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria de 2012, las enfermedades respiratorias constituyen el 11,2% del total de las altas hospitalarias, situándose en el cuarto lugar con un total de 3.568.000 estancias y una estancia media por paciente de 6,86 días. De todas ellas, la EPOC supone de forma global, el 9,3% del total de altas por enfermedades del aparato respiratorio en mujeres y el 28,2% en varones, siendo en estos últimos la principal causa de alta hospitalaria por enfermedad del aparato respiratorio en el grupo entre 55 y 89 años, alcanzando el 6,5% de todas las altas hospitalarias y el 42,5% de todas las altas relacionadas con enfermedades del aparato respiratorio.

Respecto de la mortalidad, en España, la EPOC se sitúa en el cuarto lugar entre las causas de muerte siendo responsable del 11,4% del total de defunciones, después del cáncer (26,1%), las enfermedades del corazón (20,8%) y las enfermedades cerebrovasculares (18,2%)⁷⁸.

Para evaluar la evolución y tendencia de la mortalidad se usan las tasas ajustadas por reflejar mejor la evolución que las tasas brutas. En este sentido, la tasa específica de mortalidad por EPOC ajustada para población mundial se situaba el año 2008 en 449,22 en hombres y 238,47 en mujeres, por cien mil habitantes (Figura1).

Figura 1. Mortalidad por EPOC en España. GesEPOC 2012.

Es de destacar que en el periodo 2001-2011 se ha producido un descenso del 21,7%, situándose en 17,8 por 100.000 habitantes en el año 2010, con una razón de tasas varón/mujer de 4,7, la más alta entre las primeras causas de muerte en 2010, datos que contrastan positivamente con el incremento de la mortalidad del 71% entre los años 1966 y 1999, por tanto se puede afirmar que la tendencia se ha controlado incluso ha disminuido levemente en la última década⁷⁹.

Por su carácter crónico e incurable y por su repercusión sobre la calidad de vida general y la capacidad laboral, la EPOC, supone una importante carga económica para el país, tanto en costes directos, derivados de la asistencia a los pacientes, como en costes indirectos, por la pérdida de productividad y de años de vida.

La Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud, estima en unos 750-1000 millones de euros/año, los costes directos, indirectos e intangibles derivados de la enfermedad⁸⁰. El coste medio directo por paciente con EPOC se estima entre 1.712 y 3.238 euros/año, siendo los gastos derivados de los ingresos hospitalarios los mas importantes (40-45% del total), seguido de los fármacos (35-40%) y de las pruebas diagnósticas (15- 5%). Estos serian los costes sanitarios a los que habría que añadir los costes indirectos antes descritos. Globalmente, los gastos totales asociados a la EPOC equivalen al 0,2% del Producto Interior Bruto español⁸¹.

Otro aspecto epidemiológico de interés es evaluar la carga de enfermedad que representa la EPOC para la población española. Para ello se usan indicadores sintéticos como los AVAD, que miden tanto los años de vida perdidos por muertes anticipadas como los años de vida vividos con discapacidad producida por la enfermedad. En España, las enfermedades respiratorias suponen la cuarta causa de carga de enfermedad (7,5% del total de AVAD), destacando sobre todo el peso de la discapacidad. De los 365.114 AVAD que se perdieron en 2000, el 62,7% lo son por discapacidad o mala salud (AVD) y el 37,3% lo son por muerte prematura (AVP). Dentro de este grupo de enfermedades, destaca la EPOC con 138.491 AVAD perdidos (2,9% sobre el total de AVAD). De cada 100 AVAD perdidos por EPOC, un 49,9% lo son por mortalidad prematura (69.064 AVP) y un 50,1% lo son por discapacidad o mala salud (69.427 AVD)⁸².

1. 5. MANIFESTACIONES CLINICAS

La tos y la disnea son los síntomas cardinales de la EPOC. Respecto de la tos suele ser de predominio matutino y mas o menos productiva, de comienzo insidioso, no tiene relación directa con el estadio evolutivo ni con la gravedad o el grado de obstrucción bronquial.

En los primeros estadios, la disnea es apenas percibida con el esfuerzo, de modo que durante mucho tiempo, la enfermedad permanece silente o con manifestaciones clínicas leves, lo que explica que en la mayoría de los casos cuando se diagnostica, generalmente se encuentra ya en estadios avanzados. Desde el punto de vista fisiopatológico la disnea se debe a una hiperinsuflación dinámica que se agrava al aumentar la frecuencia respiratoria. La evaluación de la disnea mediante escalas validadas es uno de los métodos ineludibles para la evaluación de los pacientes y para estudiar la gravedad según todas las guías. La disnea se debe valorar al principio de la enfermedad y durante todas las fases de la enfermedad utilizando la escala modificada del *British Medical Research Council* (mMRC), que establece 5 grados de disnea:

1. Grado 0: No existe disnea o sólo ante un ejercicio extenuante.
2. Grado 1: Aparece disnea al andar de prisa, o subir una cuesta poco pronunciada.

3. Grado 2: Incapacidad para mantener el paso de otras personas de su misma edad, aminando en llano, porque presenta disnea o se tiene que parar al subir un piso.
4. Grado 3: Disnea al andar por terreno llano unos 100 metros o después de caminar pocos minutos.
5. Grado 4: Disnea intensa al vestirse o desvestirse, no puede salir de casa, o disnea en reposo.

Un objetivo de la valoración del grado de disnea será conocer el grado basal del paciente que nos servirá de referencia cuando la disnea aumente en grado en las agudizaciones. Uno de los objetivos del tratamiento será revertir el grado de disnea hasta el valor basal previo que tenía el paciente en fase estable de la enfermedad. El otro objetivo en la valoración de la disnea será para evaluar la gravedad del EPOC en escala multidimensional, para el cálculo de los Índices BODE y/o BODEX como se observará posteriormente.

De todas las manifestaciones clínicas, la disnea es la que mas afecta a la calidad de vida⁸³, es persistente y avanza de forma progresiva dependiendo del fenotipo, el número de exacerbaciones, el tratamiento aplicado, etc. También se han desarrollado métodos para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EPOC. En este sentido se han utilizado ampliamente dos instrumentos, el *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ)⁸⁴ y el *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRDQ)⁸⁵. Estas medidas indican que el estado de salud muestra una correlación, limitada con el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) y se correlaciona mejor con la capacidad de ejercicio. El estado de salud está correlacionado también con la supervivencia, con independencia del FEV1⁸⁶.

El hecho de que los pacientes no consulten hasta que la enfermedad no tiene repercusión funcional importante y que los médicos tampoco piensen siempre en ella, explica el alto índice de infradiagnóstico. Esto debería inducir a la reflexión, especialmente entre los médicos de Atención Primaria que son los que primeros que suelen ver a estos pacientes y sospechar la enfermedad en pacientes mayores de 35 años ante la existencia de una tos persistente⁸⁷, antecedentes de tabaquismo y disnea, indicando la práctica de una espirometría para el diagnóstico precoz.

La figuras 2 y 3 muestran de forma gráfica la dinámica por la que la disnea se establece de forma silente y lentamente progresiva, condicionando por un lado inactividad, pues los pacientes se inhiben de la práctica de ejercicio al hacerse éste desagradable por la disnea, lo que puede llevar a la aparición de consecuencias

sistémicas como sarcopenia, osteoporosis, obesidad, etc., a través de un círculo vicioso y perverso que contribuye al deterioro de la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Figura 2. Espiral de la inactividad-disnea.

Figura 3. Disnea y afectación funcional en EPOC

Otro de los síntomas frecuentes es la expectoración, aunque su presencia es mas inconsistente en el fenotipo enfisematoso o en el mixto EPOC-asma. Por el contrario es mas frecuente en el fenotipo bronquitis crónica, siendo en estos casos el cambio de aspecto o el aumento en la producción de moco, o cuando se hace purulento, uno de los indicadores de exacerbación o de presencia de bronquiectasias. La presencia de hemoptisis, puede ser otro indicador clínico que obliga a descartar la presencia de bronquiectasias, carcinoma broncopulmonar, tuberculosis, etc. También la producción de esputo está mas asociada al tabaquismo, de tal manera que los fumadores presentan una producción de moco mayor. Tras dejar de fumar, la tos y la expectoración pueden ser transitoriamente más intensas, pero en general los síntomas mejoran cuando se abandona el tabaco⁸⁸.

Los pacientes con EPOC, pueden presentar también otros síntomas inespecíficos, como sibilancias u opresión torácica, y en los estadios avanzados de la enfermedad son comunes la pérdida de peso, la anorexia y síntomas específicos asociados a las comorbilidades que acompañan a la enfermedad en los estadios avanzados^{89 90}.

Respecto del curso clínico de la EPOC, cabe destacar su carácter crónico, irreversible, progresivo e inexorable. De manera que una vez instaurada la enfermedad, la progresión es la regla, variando únicamente según la idiosincrasia de cada paciente la velocidad en el avance de la enfermedad.

Como se muestra en la figura 4 tomada de Fletcher y col.⁸, la caída del FEV1 es constante. La imagen es muy ilustrativa por cuanto permite visualizar como habitualmente cuando se hace el diagnóstico, ya existe una afectación importante de la caída del FEV1, coincidiendo con el momento en que los síntomas se hacen ya manifiestos. Al respecto destacar la importancia del diagnóstico precoz y del tratamiento subrayando que sólo la cesación tabáquica es capaz de modificar la pendiente de la caída de la curva del FEV1.

Figura 4. Historia natural de la EPOC.

1. 6. COMPLICACIONES DE LA EPOC

Además de las comorbilidades y de las manifestaciones sistémicas de la EPOC, en ocasiones los pacientes pueden desarrollar complicaciones directamente asociadas a la afectación pulmonar. Aunque existen muchas complicaciones, entre las mas frecuentes e importantes se encuentran: los neumotórax, el cor pulmonale, las neumonías y los trastornos del sueño.

El neumotórax espontaneo aparecido como complicación de una EPOC puede desencadenar una disnea grave y una insuficiencia respiratoria aguda y puede poner en peligro la vida del paciente. Un neumotórax, incluso pequeño, puede causar un deterioro respiratorio grave en los pacientes con EPOC que tienen una reserva pulmonar tan solo marginal, y puesto que a menudo se acompaña de una fuga de aire persistente entre el pulmón afectado y el espacio pleural (fístula broncopleural), puede ser difícil de tratar. Los neumotórax, pueden ser mas frecuentes en pacientes enfisematosos, en el curso de la ruptura de una bulla al espacio pleural.

El cor pulmonale aparece en muchos pacientes tras años de evolución como consecuencia del aumento sostenido de la presión arterial pulmonar que puede aumentar hasta 30 a 40 mmHg, mas de tres veces el valor considerado normal de 10 a 18 mmHg. Como consecuencia de esto, se aumenta la postcarga del ventrículo derecho y tras un periodo adaptación con hipertrofia o dilatación, acaban por entrar en insuficiencia cardíaca derecha con sus consecuencias^{91,92}.

Otra complicación que pueden presentar los pacientes con EPOC es la neumonía. Actualmente existe la controversia de si el uso de corticoides inhalados puede aumentar su incidencia y si los pacientes con EPOC presentan un riesgo aumentado. Los estudio epidemiológicos no son del todo concluyentes^{93,94}.

Otras de las complicaciones frecuentes de la EPOC son las alteraciones del sueño. Así, se ha podido demostrar que al hacer una respiración mas superficial, los pacientes con EPOC tienen una ventilación alveolar disminuida con el consiguiente aumento de la presión arterial de dióxido de carbono (PCO₂) y una disminución de la presión arterial de oxígeno (PO₂)⁹⁵.

1. 6. 1. Las comorbilidades de la EPOC

Como ya se ha expuesto anteriormente, hoy sabemos que la EPOC no es una enfermedad exclusivamente pulmonar relacionada con la inflamación y la obstrucción bronquial. Los pacientes con EPOC, presentan comúnmente gran cantidad de comorbilidades asociadas muchas de ellas desde el inicio de la enfermedad⁹⁶ y otras que van apareciendo con la progresión de la enfermedad⁹⁷. Su presencia se relaciona con el pronóstico, y predice la morbimortalidad⁹⁸ y los ingresos hospitalarios, muchas veces causados por una descompensación de la enfermedad concomitante, y por tanto los costes.

La prevalencia de comorbilidades en los pacientes con EPOC varía de unos estudios a otros. Van Manen y col. (2009), en una serie de 1145 pacientes encontraron que el 50% tenían una o dos comorbilidades, el 15,8% presentaban 3 o mas y un 6,8% mas de 5⁹⁹. En otro estudio sobre 1522 pacientes Mapel y col. (2010) reportaron una media de 3,7 comorbilidades por pacientes, y solo un 6% no tenían ninguna¹⁰⁰. Más recientemente en 2013, se ha publicado un nuevo trabajo, realizado en el ámbito de la

Atención Primaria de Madrid en el que ha participado 129 médicos de familia¹⁰¹. concluyendo que un 90% de los pacientes presentan comorbilidades asociadas a la EPOC, con una media de 4 enfermedades crónicas por paciente. Tras ajustar por edad y sexo, se observó una prevalencia mayor de la esperada de 10 enfermedades crónicas: insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática crónica, asma, arteriosclerosis, osteoporosis, cardiopatía isquémica, ansiedad/depresión, arritmias y obesidad.

Entre las comorbilidades mas frecuentes cabe destacar las enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca o ictus y arritmias), la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la sarcopenia, la osteoporosis, problemas oculares como glaucoma y cataratas, enfermedades psiquiátricas como depresión y ansiedad, deterioro cognitivo, anemia o neoplasias, en especial, el cáncer de pulmón¹⁰².

Respecto de las enfermedades cardiovasculares, la EPOC, puede considerarse como un factor de riesgo cardiovascular independiente mas, junto al tabaco, la dislipemia y el resto de los factores de riesgo conocidos. De hecho, la probabilidad de hacer un infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca se multiplica entre 2 y 4 veces respectivamente en los pacientes con EPOC¹⁰³. En la población de 35-44 años, la incidencia de infarto de miocardio es 10 veces mayor en los pacientes con EPOC, y la de tener un accidente cerebrovascular aumenta 2,5 veces, siendo la incidencia mas alta en las semanas siguientes a padecer una agudización^{104,105}. La insuficiencia cardíaca se asocia de forma independiente y también en muchas ocasiones como comorbilidad secundaria, en los casos de cor pulmonale. Su presencia aumenta la disnea, modifica de forma importante la calidad de vida y empeora el pronóstico.

Algunas de ellas tienen relación directa con la etiopatogenia de la EPOC como se verá mas adelante. Otras están mas relacionadas con el tabaco como denominador común, y la inflamación. Son bien conocidos los fenómenos inflamatorios que acontecen en el parénquima pulmonar, y está también bien documentado que los pacientes con EPOC, presentan datos de inflamación sistémica. Así en una interesante revisión al respecto de Sindén y col (2010)¹⁰⁶, se demuestra como los pacientes con EPOC, presentan marcadores de inflamación circulantes a nivel sistémico, destacando el papel del TNF alfa, que se ha demostrado asociado a un gran número de comorbilidades. Del mismo modo, la mayor presencia de exacerbaciones se ha visto asociada a aumento de niveles de interleucina 6¹⁰⁷.

En algunos casos puede asociarse a efectos secundarios de la medicación como es el caso de la asociación entre los anticolinérgicos y el glaucoma, o los corticoides y las cataratas, la osteoporosis, la diabetes, la hipertensión, las miopatías o la insuficiencia adrenal especialmente cuando se administran por vía sistémica, por poner algunos ejemplos. Determinados factores genéticos y el fenotipo de cada paciente, influyen también en la aparición de las comorbilidades.

La presencia de comorbilidades, ha hecho que en la valoración del paciente y concretamente en la clasificación de éste, en función de la gravedad de la EPOC, los parámetros estrictamente pulmonares evaluados mediante espirometría sean insuficientes, siendo ya una recomendación de las Guías desde la actualización GOLD 2011 la evaluación e identificación de las comorbilidades en la valoración integral del paciente con EPOC. La actualización GesEPOC 2014, cita distintos trabajos en los que se han utilizado diferentes índices para medir y evaluar las comorbilidades. Así se hace referencia al índice de Charlson, aunque se advierte de su limitación al no considerar algunas enfermedades concomitantes frecuentes en pacientes con EPOC. Desarrollado por el “grupo de colaboración BODE”, se propone la utilización del índice COTE¹⁰⁸. Utilizando una metodología parecida a la del índice BODE, se podría estimar el riesgo de fallecer o sobrevivir en un determinado intervalo de tiempo. Las patologías que puntúan en dicho índice, en orden de relevancia sobre el empeoramiento del pronóstico son las siguientes: determinados cánceres (pulmón, esófago, páncreas o mama), ansiedad, cualquier otro cáncer, cirrosis hepática, fibrilación o flutter auricular, diabetes mellitus con neuropatía, fibrosis pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, úlcera péptica y cardiopatía isquémica.

La actualización de la Guía GesEPOC 2014, señala la utilidad del uso de algunos fármacos utilizados para tratar las comorbilidades por su efecto directo positivo sobre el curso clínico de la EPOC, sugiriendo posibles beneficios de las estatinas o de los IECAS.

Así, se citan trabajos de investigación básica en ratones a los que se exponía a concentraciones altas de humo de tabaco y se trataban con simvastatina, observándose una menor presencia de leucocitos, neutrófilos y macrófagos en el parénquima pulmonar y en los espacios subepitelial e intersticial de la vía aérea¹⁰⁹. Se cita también los resultados del estudio ERGO¹¹⁰, en el que se pudo demostrar que el uso de estatinas durante más de 2 años podría reducir la mortalidad en un 78% en los pacientes con un nivel de PCR de alta sensibilidad superior a 3 mg/l. Estos resultados

apoyan la hipótesis de la vía inflamatoria para explicar el efecto de las estatinas, sugiriendo además la existencia de un grupo de pacientes en el que serían más útiles.

Es importante destacar el resumen, que presenta en forma de tabla, la actualización GesEPOC 2014 con los aspectos destacados de las principales comorbilidades en pacientes con EPOC.

1. 7. DIAGNOSTICO

1. 7. 1. Diagnóstico Clínico

Como en todo proceso asistencial, la valoración del paciente debe ser integral y basada en el método clínico, lo que comporta hacer una buena historia clínica, una buena exploración física y la realización de pruebas complementarias indicadas al efecto.

Por su uso generalizado y sus recientes actualizaciones, en este apartado así como en el que se trata las pautas de tratamiento nos ceñiremos fundamentalmente al contenido de la Guía GesEPOC 2012 y la actualización 2014, que suponen una clarificación muy completa de las recomendaciones que a día de hoy se pueden hacer en base a la evidencia.

En este sentido, la guía contempla tres pasos a seguir en la valoración de los pacientes con EPOC. Aunque los criterios son comunes, existen actuaciones específicas de cada nivel asistencial (figura 5):

1. Establecer el diagnóstico.
2. Caracterizar el fenotipo.
3. Valorar el estadio evolutivo en que se encuentra el paciente evaluando la gravedad.

Figura 5. Pasos a seguir en la valoración de los pacientes con EPOC.

En cuanto al diagnóstico, pasa por la sospecha de la enfermedad ante todo paciente fumador mayor de 35 años que presente tos crónica persistente, y/o disnea, y/o expectoración. En el apartado de manifestaciones clínicas de la EPOC, se hizo un mas detallado análisis de estos síntomas. Con la sospecha de la enfermedad (Figura 6), la prueba fundamental para el diagnóstico de la EPOC es la realización de una espirometría forzada con prueba broncodilatadora realizada en la fase estable de la enfermedad. La espirometría es una prueba objetiva que permitirá establecer el grado de obstrucción al flujo aéreo y la reversibilidad de la misma. Para que sea válida es preciso que la técnica este correctamente ejecutada cumpliendo con las recomendaciones de calidad al efecto, lo que exige una adecuada formación de los profesionales y la disponibilidad de equipos validados y fiables^{111,112,113}.

Será criterio diagnóstico de la EPOC la presencia de un patrón respiratorio obstructivo con un cociente FEV1/FVC postbroncodilatación inferior a 0,7. Además de la confirmación del diagnóstico la espirometría nos aportará información para definir la gravedad junto a otros criterios que se analizan en un apartado posterior. La Guía

advierte de las limitaciones de la prueba en personas jóvenes y en personas muy mayores donde puede darse un infradiagnóstico en el primer caso y un sobrediagnóstico en el segundo^{114,115}.

La definición de la EPOC exige además como criterio diagnóstico demostrar la no reversibilidad o reversibilidad escasa de la obstrucción tras la administración de un broncodilatador estandarizado. Se considera una prueba postbroncodilatadora positiva un aumento en el FEV₁ superior a 200 ml y al 12% del valor basal. La guía advierte no obstante, de la variabilidad de la respuesta a la prueba broncodilatadora a lo largo del tiempo, y señala que en el fenotipo EPOC-asma la reversibilidad puede ser mayor, considerándose uno de los criterios para el diagnóstico del fenotipo mixto una prueba broncodilatadora muy positiva, es decir un aumento del 15% y 400 ml. Por lo que esta prueba no excluyente para el diagnóstico de EPOC.

Figura 6. Algoritmo de sospecha diagnóstica y diagnóstico de EPOC.

La tabla 1 recoge la relación de pruebas complementarias propuesta por la Guía. Respecto de la radiografía de tórax, debe hacerse notar su baja sensibilidad diagnóstica, pudiendo ser normal en muchos casos especialmente en los estadios iniciales de la enfermedad^{116,117}. Ha de tenerse en cuenta que el diagnóstico de EPOC es sobre todo funcional y, por consiguiente, las radiografías de tórax sólo pueden

sugerir dicho diagnóstico. El aumento de grosor de las paredes bronquiales y el aumento de la prominencia de las marcas pulmonares pueden sugerir el diagnóstico de bronquitis crónica, pero no son signos específicos ni sensibles. En casos de enfisema puede ser mas útil, al visibilizar signos de hiperinsuflación pulmonar (aplanamiento de diafragma, horizontalización de las costillas, aumento del espacio retroesternal etc.), atenuación vascular, radiotransparencia, o detectarse bullas y zonas radiolucientes o signos de hipertensión arterial pulmonar¹¹⁸. Se debe solicitar para la valoración inicial y para descartar complicaciones: disnea inexplicada de origen brusco (neumotórax), cambio en el patrón de la tos o esputo hemoptoico (neoplasia), o sospecha de neumonía. En todos los casos la placa de tórax, deberá evaluarse en el contexto clínico del paciente, buscando la correlación clínico–radiológica.

Otra prueba complementaria es la tomografía computarizada de tórax. A diferencia de la placa de tórax, esta prueba es mas sensible y puede aportar información complementaria de interés. Su limitación radica en la disponibilidad en Atención Primaria y la restricción de uso en este nivel asistencial en la mayoría de los casos. Especialmente útil también en los casos de enfisema, permite estimar la gravedad y la extensión de la enfermedad y diferenciar los diversos fenotipos de la EPOC, especialmente en los agudizadores para descartar bronquiectasias y definir mejor la extensión y la gravedad¹¹⁹. Además distintos trabajos han demostrado una aceptable correlación entre la gravedad de la disnea, la tos y las sibilancias y la extensión del grado de enfisema o el grosor de la vía aérea así como entre las vías aéreas engrosadas y los síntomas de bronquitis crónica y agudizaciones frecuentes^{120, 121}. Por último, la extensión del enfisema medido por TC cuantitativa se correlaciona con la pérdida de función pulmonar¹²² y con mayor mortalidad¹²³.

La guía GesEPOC recomienda realizar la TC de tórax en el segundo ámbito asistencial en pacientes con fenotipo enfisema si se plantea algún tipo de tratamiento quirúrgico y en pacientes con fenotipo agudizador, sea enfisematoso o bronquítico crónico.

Respecto de la analítica, es poco útil para el diagnóstico. Distintos trabajos han tratado de identificar biomarcadores que reflejen aspectos específicos de la EPOC. Sin embargo, aun siendo un campo que despierta interés en el ámbito de la investigación, todavía no hay aplicaciones concretas para la clínica^{124, 125}. Los datos de laboratorio mas significativos que pueden aparecer en el hemograma son la leucocitosis en los casos de agudización, o cierto grado de eosinofilia en los casos de fenotipo mixto

EPOC-asma, por su origen alérgico. Por este mismo motivo en estos casos se puede encontrar alteraciones de las inmunoglobulinas con incremento de las Ig E. También en pacientes en estadios avanzados, pueden encontrarse anemia de procesos crónicos, relacionados con la presencia de comorbilidades por inflamación sistémica. Se estima que hasta un 12,6% de los hombres y un 18,5% de las mujeres con EPOC pueden presentar anemia¹²⁶. La guía recomienda también hacer al menos una vez una determinación de alfa-1-antitripsina, especialmente en aquellos pacientes que debutan a edades mas tempranas¹²⁷.

Tabla 1. Pruebas complementarias en el estudio del paciente con EPOC.

Prueba	Indicaciones
Gasometría arterial	Obstrucción grados III y IV o FEV ₁ < 1L Disnea MRC 3-4 Signos de hipertensión pulmonar y/o cor pulmonale Indicación y seguimiento de pacientes con OCD Hematocrito >55% Cianosis y/o pulsioximetria<92%
Volúmenes pulmonares estáticos	Sospecha de componente restrictivo Obstrucción grados III y IV (hiperinsuflación pulmonar)
Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)	Obstrucción grados III y IV Hipoxia o disnea intensa, no proporcionada al grado de obstrucción Estudio de enfisema
Alfa-1 antitripsina sérica	En todo paciente con EPOC al menos en una ocasión
TC torácica	Fenotipo agudizador para diagnóstico de bronquiectasias Descartar otras neumopatías asociadas Diagnóstico y evaluación del enfisema
Prueba de marcha de 6 minutos	Calcular el índice BODE Obstrucción grados III y IV Valoración previa a rehabilitación pulmonar
Presiones máximas insp/espíroira	Sospecha de miopatía-neuropatía asociada Valoración previa a rehabilitación respiratoria

La pulsioximetria puede dar información sobre la saturación de oxígeno de la hemoglobina de la sangre arterial. Si bien no sustituye la gasometría arterial, puede ser de utilidad para conocer indirectamente el grado de hipoxemia. Al tratarse por otro lado de una prueba sencilla y accesible debe utilizarse con normalidad.

Otras pruebas pueden estar indicadas y aportar información complementaria (Figura 9), de todas ellas es importante citar la utilidad de la prueba de los 6 minutos, en el ámbito hospitalario, necesaria para calcular el índice BODE y establecer la gravedad de cada caso. Esta prueba mide la tolerancia a esfuerzos submáximos y ha demostrado

ser un buen predictor de supervivencia y de la tasa de reingresos hospitalarios por exacerbación¹²⁸.

El examen microscópico y bacteriológico del esputo puede aportar información complementaria de utilidad en determinados casos, así en la bronquitis estable, la expectoración es mucoide, y el examen microscópico muestra un predominio de macrófagos con las bacterias son escasas, pero durante una exacerbación, la expectoración pasa a ser a menudo manifiestamente purulenta, a causa de la llegada de neutrófilos. Los eosinófilos, pueden indicar que estamos ante un fenotipo EPOC-asma, lo que nos puede ayudar a predecir una buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides inhalados¹²⁹. En casos de exacerbación, el cultivo de esputo puede aportar información de utilidad, aunque en la práctica clínica no es necesario hacer el cultivo y antibiograma para iniciar tratamiento con antibióticos a menos que el paciente haya sufrido una exacerbación durante la administración de una tanda de tratamiento antibiótico o poco después de ella. Los patógenos mas comunes son el *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. También pueden identificarse otros componentes de la flora comensal orofaríngea como *Moraxella catarrhalis*. El aumento del número de microorganismos se asocia a un aumento de la inflamación en la EPOC estable¹³⁰.

1. 7. 2. Caracterización de la gravedad de la EPOC

Reiteradamente se ha puesto de manifiesto que la EPOC es una enfermedad heterogénea, con una gran variabilidad en su presentación clínica, su evolución y su pronóstico. Tradicionalmente las pruebas funcionales y concretamente el FEV1 era el parámetro guía para el diagnóstico y el tratamiento, sin embargo la presencia habitual de comorbilidades y la sintomatología derivada de la afectación extrapulmonar hace que los parámetros pulmonares sean insuficientes para clasificar y tratar correctamente a todos los pacientes. El estudio ECLIPSE¹³¹, puso de manifiesto que la clasificación por gravedad siguiendo los criterios de la GOLD y en función del porcentaje de caída del FEV1, no se correspondía con perfiles de pacientes homogéneos. Por el contrario en cada grupo, existía una gran variabilidad en la sintomatología, en la tolerancia al ejercicio, en el número de exacerbaciones y en la calidad de vida.

En base a esta evidencia, surge la necesidad de caracterizar y diferenciar los distintos tipos de pacientes, en orden a asegurar el mejor manejo y tratamiento¹³². Así surgen los llamados fenotipos de la EPOC, con el fin de caracterizar las distintas formas clínicas de presentación de la enfermedad. Según la definición de consenso internacional se entiende por fenotipo en la EPOC “aquellos atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad, o muerte)”¹³³.

Muchos trabajos se han publicado para caracterizar los fenotipos de la EPOC¹³⁴, y son variadas las propuestas. Algunos autores consideran subgrupos a los denominados declinadores rápidos, los pacientes con bronquiectasias o los sistémicos^{135,136,137,138}. En este apartado nosotros nos referiremos a la clasificación de la GesEPOC que propone cuatro grupos con clínica, pronóstico y tratamiento diferenciados¹³⁹. Los distintos fenotipos se exponen en la figura 7:

Figura 7. Clasificación de los fenotipos GesEPOC 2012.

1. *Fenotipo A*: No agudizador, con enfisema o bronquitis crónica.
2. *Fenotipo B*: Mixto EPOC-asma.
3. *Fenotipo C*: Agudizador con enfisema.
4. *Fenotipo D*: Agudizador con bronquitis crónica.

En la actualización de las Guías GesEPOC de 2014, los aspectos más novedosos de esta actualización son:

1. Para evitar confusión con la nomenclatura utilizada en otras guías, como las GOLD, GesEPOC ha decidido suprimir la letra que acompañaba a los fenotipos clínicos. De la misma forma, al fenotipo no agudizador, con enfisema y/o bronquitis crónica, se le ha cambiado la denominación a fenotipo no agudizador. Por tanto, los 4 fenotipos clínicos propuestos por GesEPOC son los siguientes (Figura 8):

- a. Fenotipo no agudizador.
- b. Fenotipo mixto EPOC-asma (FMEA).
- c. Fenotipo agudizador con enfisema.
- d. Fenotipo agudizador con bronquitis crónica.

2. Contribuir a la difusión de la normativa SEPAR de tratamiento del tabaquismo en la EPOC¹⁴⁰.

3. Incorporación de 2 nuevos fármacos al tratamiento de la EPOC estable: aclidinio y glicopirronio.

4. Eliminar de la lista de tratamientos sugeridos la combinación LAMA + corticoides inhalados (CI), por falta de evidencia, tal como sugiere la actualización del documento GOLD¹⁴¹.

Figura 8. Fenotipos clínicos de la guía GesEPOC 2014.

1. 7. 2. 1. Definición del fenotipo agudizador

Se define como agudizador a todo paciente que tenga dos o mas agudizaciones moderadas o graves al año, que deben estar separadas al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento o 6 desde el inicio^{142,143}, evitando no confundir los casos de fracaso terapéutico con las nuevas exacerbaciones reales.

La identificación de este grupo de pacientes, es por tanto sencilla y se basa en hacer una buena historia clínica. Distintos trabajos han probado que la anamnesis bien hecha es fiable para definir el número de agudizaciones. La integración de un paciente en este grupo, va a marcar la intensidad del tratamiento, y los pacientes agudizadores pueden corresponder a cualquiera de los otros fenotipos, mixto EPOC-asma, enfisematosos o bronquíticos crónicos siguiendo los criterios clínicos/radiológicos clásicos.

1. 7. 2. 2. Definición fenotipo bronquitis crónica

El rasgo característico de este grupo es la presencia de tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos, según la definición clásica de Bronquitis Crónica de la OMS¹⁴⁴.

Distintos autores han demostrado que la presencia de hiperproducción de moco en el árbol bronquial se corresponde con mayores niveles de inflamación y remodelación del árbol bronquial, lo que explica porque este grupo es el que suele presentar mayor número de exacerbaciones por sobreinfección¹⁴⁵. Estudios recientes demuestran que la presencia de microorganismos en las vías respiratorias inferiores induce una inflamación de bajo grado que favorece presentar agudizaciones y un mayor deterioro de la función pulmonar y, por tanto, deberá ser considerada como una infección crónica y no como una mera colonización¹⁴⁶. Otros autores han reportado que la presencia de carga bacteriana en las vías aéreas en fase estable se asocia a una mayor gravedad de la obstrucción¹⁴⁷, y el aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* en esputo tras una hospitalización por una agudización de la EPOC se asocia a una mayor

mortalidad a largo plazo, de forma independiente a la gravedad de la EPOC, medida por BODE, y a la comorbilidad¹⁴⁸.

Es en este grupo en el que la asociación de bronquitis crónica con bronquiectasias es mas frecuente. Por ello será preciso sospechar su existencia en aquellos pacientes con agudizaciones frecuentes y con broncorrea abundante, lo que exigirá la realización de pruebas diagnósticas complementarias como el TAC de alta resolución (TACAR) si es preciso. Algunos autores propugnan diferenciar a los pacientes con bronquiectasias en otro fenotipo diferente, aunque la actualización GesEPOC, sigue considerando representados a estos pacientes en el fenotipo bronquitis crónica.

1. 7. 2. 3. Definición fenotipo enfisema

El enfisema se define como la afección de los pulmones caracterizada por un aumento del tamaño de los espacios aéreos situados más allá del bronquiolo terminal y que se acompaña de cambios destructivos en sus paredes. Debido a que el diagnóstico de enfisema es anatómico, el diagnóstico del fenotipo enfisema es un diagnóstico clínico, radiológico y funcional. Incluye a los pacientes con EPOC con diagnóstico clínico/radiológico/funcional de enfisema, que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes. Los pacientes presentan una tendencia a un IMC reducido. Si en el fenotipo bronquitis crónica el síntoma predominante era la secreción bronquial, y los pacientes tienen tendencia a ser obesos y azulados, en el enfisema los síntomas característicos son la disnea y la intolerancia al ejercicio, caracterizándose mas por el bajo índice de masa corporal y ser de color mas rosado. El diagnóstico es sobre todo clínico radiológico y funcional.

Desde el punto de vista funcional, se van a objetivar datos de hiperinsuflación, por la objetivación de las bullas en el TACAR y/o por un test de difusión inferior al valor de referencia, medido mediante el cociente DLCO/VA ajustado para la hemoglobina¹⁴⁹.

En cuanto a las agudizaciones, si bien distintos autores han demostrado que son menos frecuentes que en los otros fenotipos, se pueden producir sobre todo en los casos de enfermedad avanzada y en los estadios de mas gravedad, donde la tasa de agudizadores puede superar el 30%. También se ha observado que los pacientes enfisematosos presentan una mayor pendiente en la caída del FEV1¹⁵⁰ y una mayor mortalidad como se deduce del análisis de la cohorte del estudio COPD-Gene. Estudios

recientes han demostrado también una mayor asociación de cáncer de pulmón en fenotipos enfisematosos¹⁵¹. Podría resumirse diciendo que los pacientes enfisematosos se caracterizan por una mayor mortalidad y una mayor caída de la función pulmonar, en definitiva con un peor pronóstico.

1. 7. 2. 4. Definición de fenotipo mixto EPOC-asma

La característica principal de este grupo es la presencia de una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo, acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada de la obstrucción¹⁵². La identificación de este fenotipo surge al comprobar que algunos pacientes resultaba difícil catalogarlos como EPOC o asma. La GesEPOC, nos indica unos criterios para su diagnóstico, debiendo cumplirse 2 criterios mayores o uno mayor y dos menores para su diagnóstico (Figura 9).

Figura 9. Criterios diagnósticos del fenotipo mixto EPOC-asma (FMEA).

Criterios diagnósticos del fenotipo mixto EPOC-asma (consenso)	% consenso	
Prueba broncodilatadora muy positiva (aumento del FEV ₁ ≥ 15% y ≥ 400ml)	94 %	M a y o r
Eosinofilia en esputo	94 %	
Historia de asma (diagnóstico antes de los 40 años de edad)	78 %	
Niveles séricos de IgE elevados	78 %	M e n o r
Historia de atopia	78 %	
Dos o más pruebas broncodilatadoras positivas (aumento del FEV ₁ ≥ 12% y ≥ 200ml)	89 %	

Criterios diagnósticos

↓

2 criterios mayores
o
1 mayor + 2 menores

Miravittles y col.¹⁵³ contabilizaban en un estudio descriptivo hecho en el ámbito de la Atención Primaria que alrededor de un 11% de los pacientes eran difíciles de catalogar. En el mismo sentido Jamieson y col.¹⁵⁴, identifican un grupo de pacientes con EPOC, al que definen como fenotipo alérgico, que se caracteriza por tener una sensibilización a neumoaergenos positiva y síntomas alérgicos de la vía respiratoria superior. Estos pacientes presentaban una sintomatología mas florida y un mayor riesgo

de desarrollar agudizaciones. En el estudio EPISCAN el 17% de los sujetos se clasifica como fenotipo EPOC-asma, utilizando como criterio presentar más disnea, sibilancias, peor calidad de vida, menor actividad física y agudizaciones frecuentes. Es importante señalar que en estos tres estudios el criterio utilizado para identificar al fenotipo mixto EPOC-asma fue solamente tener un diagnóstico previo de asma.

En este grupo se incluyen pacientes asmáticos fumadores que desarrollan obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo y fumadores sin antecedentes conocidos de asma cuyo patrón inflamatorio bronquial tiene un predominio de eosinófilos y se manifiesta clínicamente por un aumento de la reversibilidad al flujo aéreo. En algunos trabajos se denominaba a estos “pacientes con EPOC con componente asmático prominente” o como “asma que complica la EPOC”¹⁵⁵. Se trataría en realidad de dos procesos de características similares pero diferentes por cuanto un grupo serían pacientes claramente asmáticos en la juventud, con antecedentes de rinitis alérgica, hiperreactividad bronquial inespecífica y presencia de sibilantes, y con mayores las concentraciones plasmáticas de Ig E. La asociación del tabaco sería en estos casos el factor causal mas relevante en la evolución a EPOC.

No se dispone de datos fiables respecto de la prevalencia de este fenotipo. En el estudio COPD Gene se estimaba que un 13% los pacientes con EPOC comparten un diagnóstico de asma. En un trabajo similar Soriano y col. comunicaron que aproximadamente un 23% de pacientes con EPOC entre 50 y 59 años podían tener un fenotipo mixto, cifra que aumentaba con la edad hasta el 52% de los casos de EPOC entre los 70 y los 79 años¹⁵⁶.

La caracterización del fenotipo de cada paciente será por tanto clave para establecer el mejor tratamiento y pronóstico, y para individualizar el enfoque terapéutico, por lo que será un paso imprescindible en la clínica, una vez se haya establecido el diagnóstico. En un apartado posterior se describirá el proceso siguiendo los algoritmos y las recomendaciones de la GesEPOC.

1. 7. 2. 5. Proceso de identificación del fenotipo

Para la identificación del fenotipo, lo primero es saber el número de agudizaciones al año (Figura 10). El paciente con fenotipo no agudizador se caracteriza por presentar

como máximo una agudización al año. Tiene menor riesgo de deterioro de la calidad de vida, de pérdida de función pulmonar o de mortalidad que el agudizador y presenta peculiaridades en el tratamiento.

Si el paciente no es agudizador, debemos plantearnos si presenta un fenotipo mixto (FMEA). Para caracterizar el fenotipo mixto se ha llegado a un consenso para establecer criterios mayores y menores. Los más importantes son la historia previa de asma, la positividad de la prueba broncodilatadora y la eosinofilia en esputo. Esta clasificación es muy restrictiva debido a la falta de pruebas científicas concluyentes de la relación de los distintos criterios y la respuesta al tratamiento en la EPOC. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con fenotipo mixto pueden tener agudizaciones frecuentes. Si cursan con escasa expectoración o con expectoración blanca o mucoide es probable que sean agudizaciones no infecciosas, de tipo inflamatorio-eosinofílico. Si cumple criterios del fenotipo mixto se clasificará como FMEA con o sin reagudización. Si el paciente no cumple criterios de FMEA se clasificará como fenotipo no agudizador. Los pacientes con fenotipo agudizador tienen mayor riesgo de hospitalización y mortalidad; debido a la diferente respuesta a los tratamientos farmacológicos es importante diferenciar los que tienen un fenotipo enfisematoso o bronquítico crónico.

Figura 10. Algoritmo diagnóstico de los fenotipos de la EPOC.

FMEA: fenotipo mixto EPOC-asma

En el primer ámbito asistencial, el diagnóstico de enfisema será clínico/funcional y radiológico. Serán paciente con escasa o sin expectoración crónica, con disnea de esfuerzo y hábito enfisematoso (bajo IMC, debilidad muscular, signos de atrapamiento aéreo en la inspección o en la radiografía de tórax). Si en el paciente predomina la disnea y presenta síntomas clínicos, radiológicos y funcionales de enfisema se trataría de un fenotipo enfisema. Clínicamente serán pacientes delgados, con disnea de esfuerzo, escasa o nula expectoración, y hábito enfisematoso y signos de atrapamiento aéreo en la placa de tórax.

La confirmación de este fenotipo, puede hacerse mediante pruebas funcionales en las que se demuestre la existencia de atrapamiento aéreo (capacidad residual funcional [FRC] > 120%, volumen residual [RV] > 140% del teórico o cociente capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total [IC/TLC] < 25%) o demostración de enfisema por técnicas de imagen (TC) o alteración significativa de la capacidad de difusión del monóxido de carbono corregida por la hemoglobina (KCO < 80%). Estas pruebas serían específicas del sector hospitalario, pues no están accesibles en Atención Primaria.

En un paciente con fenotipo agudizador debemos saber si coexiste con el fenotipo de bronquitis crónica, por lo que preguntamos por la presencia de tos con expectoración al menos 3 meses al año 2 años consecutivos. En el caso del fenotipo agudizador con bronquitis crónica debemos realizar un TACAR para comprobar si el paciente tiene bronquiectasias ya que puede requerir un tratamiento diferenciado como se expone en las normativas de tratamiento de bronquiectasias no debidas a fibrosis quística^{157,158}. En pacientes agudizadores con bronquitis crónica y bronquiectasias en fase estable se debe realizar un cultivo de esputo para determinar si tiene infección bronquial crónica y requiere un tratamiento específico y especializado.

En el segundo ámbito asistencial nos podemos ayudar con la medición del atrapamiento aéreo mediante los volúmenes estáticos y la prueba de transferencia de monóxido de carbono. La realización del TAC de forma habitual para el diagnóstico de enfisema no se recomienda y puede ser necesaria sólo cuando se piense en cirugía o presenta agudizaciones frecuentes (Figura 11).

La guía prevé la posibilidad de casos donde la casuística sintomática puede hacer difícil la clasificación en un fenotipo o en otro. La recomendación es atender y dar prioridad a los síntomas más predominantes para orientar el tratamiento. También se

hace referencia a casos en los que un paciente pueda cambiar de fenotipo, especialmente en los casos de pacientes agudizadores que tras el tratamiento se hagan no agudizadores. En estos casos la recomendación es continuar con el mismo tratamiento.

Figura 11. Exámenes complementarios a realizar en el 2º nivel asistencial para la determinación del fenotipo.

1. 8. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA EPOC

La capacidad de objetivar de forma sencilla y asequible el grado de limitación al flujo aéreo mediante la realización de una espirometría y la medición del FEV1 postbroncodilatador, y su buena correlación con la morbilidad y mortalidad por EPOC¹⁵⁹, ha hecho que durante muchos años, este indicador fuera además del principal criterio diagnóstico, el instrumento adecuado para medir la severidad de la afectación pulmonar.

Así hemos venido utilizando la clasificación de la GOLD en 4 grados de severidad en función del % del FEV1 sobre el predicho.

Sin embargo en los últimos años, múltiples trabajos¹⁶⁰ han puesto de manifiesto la débil correlación entre el FEV1, la intensidad de los síntomas, la repercusión extrapulmonar y la calidad de vida de los pacientes, observándose que si bien el FEV1 es un buen indicador para la evaluación clínica, no predice de forma adecuada el pronóstico, ni permite diferenciar los distintos tipos de pacientes, una vez que se ha reconocido que la EPOC, es una enfermedad heterogénea¹⁶¹ con componente sistémico extrapulmonar muy importante y que no es igual en todos los pacientes.

En este contexto, muchos trabajos han tratado de buscar otros indicadores que junto que al FEV1, pudieran servir para clasificar mejor la situación clínica y no solo funcional de los pacientes, permitiendo diferenciar mejor y personalizar las terapias de forma más precisa. Así, se han desarrollado y validado distintos instrumentos para medir disnea, resistencia al ejercicio, calidad de vida, incluso marcadores bioquímicos de inflamación etc.

En la actualidad se emplea el FEV1 postbroncodilatador para el cálculo de los Índices BODE y BODEX, para valorar la respuesta al tratamiento, valorar el pronóstico y para calcular la gravedad de la obstrucción bronquial, clasificando ésta en:

1. Obstrucción Leve: FEV1 $\geq$ 80%.
2. Obstrucción Moderada: FEV1 50 - 79%
3. Obstrucción Grave: FEV1 30 - 49%
4. Obstrucción Muy grave: FEV1 < 30%.

En este sentido las nuevas guías (GesEPOC 2012¹⁶², y GOLD 2013, incorporan interesantes y nuevas propuestas para clasificar mejor la gravedad de la enfermedad, incluyendo índices multicomponente o multidimensionales de la gravedad.

La guía española propone la utilización del índice BODE (Figura 12)¹⁶³ como instrumento que mide cuatro dimensiones consideradas fundamentales y que se correlacionan con el pronóstico de la EPOC, como son el IMC (Índice de masa corporal), el grado de obstrucción de la vía aérea medido con el FEV1, la disnea evaluada mediante el MRC o mMRC¹⁶⁴ y la capacidad de resistencia al ejercicio medido mediante la prueba de marcha de 6 minutos. Dejando la espirometría para la valoración de la severidad de la obstrucción y para el cálculo de los Índices BODE Y BODEX.

Figura 12. Índice BODE. GesEPOC 2012.

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
B	IMC	>21	≤21		
O	FEV ₁ (%)	≥65	50-64	36-49	≤35
D	Disnea (MRC)	0-1	2	3	4
E	6MWT (m)	≥350	250-349	150-249	≤149

B: índice masa corporal (bode mass index); O: FEV₁ (airflow obstruction); D: disnea;
E: capacidad de ejercicio (6MWT)

Este índice que se puntúa entre 0 y 10 agrupa a los pacientes en cuatro cuartiles, según la puntuación (cuartil 1: 0-2 puntos, cuartil 2: 3-4 puntos, cuartil 3: 5-6 puntos y cuartil 4: 7-10 puntos) y ha demostrado en distintos trabajos una excelente correlación con el pronóstico.

La GesEPOC, que trata de adaptarse al contexto de práctica clínica tanto de Atención Primaria como de Especializada y ante la dificultad que pudiera haber para realizar la prueba de marcha de 6 minutos en Atención Primaria propone el uso del índice BODEx (Figura 13)¹⁶⁵ que sustituye esta última prueba por el registro del número de exacerbaciones graves y que resulta mas sencillo. El BODEx puntúa de 0-9 agrupando a los pacientes en 4 cuartiles (Cuartil 1: 0-2 puntos, cuartil 2: 3-4 puntos, cuartil 3: 5-6 puntos, cuartil 4: 7-9 puntos). La GesEPOC, acepta el BODEx como opción válida para niveles de gravedad I y II, recomendando para puntuaciones por encima de 5, realizar la Prueba de Marcha de 6 minutos.

Figura 13. Índice BODEX. GesEPOC 2012.

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
B	IMC	>21	≤21		
O	FEV ₁ (%)	≥65	50-64	36-49	≤35
D	Disnea (MRC)	0-1	2	3	4
Ex	Ex.graves	0	1-2	≥3	

B: índice masa corporal (bode mass index); O: FEV₁ (airflow obstruction); D: disnea;

Con el índice BODEx, en Atención Primaria obtenemos tres niveles de gravedad de la EPOC: Leve (0-2 puntos), Moderada (3-4 puntos) y Grave (≥ 5 puntos). Cuando se clasifique a un paciente de Grave, en el ámbito de la atención primaria, se debe derivar al paciente al Servicio de Neumología en atención especializada para clasificar correctamente los niveles de gravedad con el Índice BODE. En el 2º nivel asistencial se clasifica la gravedad en 5 estadios: Leve (0-2 puntos), moderada (3-4 puntos), Grave (5-6 puntos), Muy Grave (≥ 7 puntos) y Final de la vida (≥ 7 puntos con más de 3 ingresos hospitalarios, disnea grados 3-4/4, disminución de la actividad física, dependencia o insuficiencia respiratoria), según se muestra en la figura 14.

Figura 14. Clasificación de la EPOC por niveles de gravedad. GesEPOC 2012.

Al tratarse de una valoración multidimensional, en cada nivel de gravedad se puede realizar una valoración complementaria de la gravedad clínica valorando el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud del paciente mediante el cuestionario CAT (Figura 15) y el número y gravedad de las agudizaciones.

Mientras no se disponga de ensayos clínicos que prueben que el uso de estos índices se corresponde con mejores resultados clínicos, la GesEPOC sigue aceptando como aproximación válida y orientativa para la evaluación de la gravedad de la EPOC la utilización de variables como el FEV1, la escala de disnea medida por el mMRC, el número de hospitalizaciones en los 2 últimos años o el cuestionario CAT.

Figura 15. Cuestionario CAT para valoración de la calidad de vida en EPOC.

CAT (COPD Assessment Test) Día: 00 / 00 / 0000

Este cuestionario les ayudará a usted y al profesional sanitario encargado de tratarle a medir el impacto que la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) está teniendo en su bienestar y su vida diaria.

Ejemplo: Estoy muy contento	0 1 2 3 4 5	Estoy muy triste	Puntuación
Nunca toso	0 1 2 3 4 5	Siempre estoy tosiendo	0
No tengo flemas (mucosidad) en el pecho	0 1 2 3 4 5	Tengo el pecho completamente cargado de flema (mucosidad)	0
No siento ninguna opresión en el pecho	0 1 2 3 4 5	Siento mucha opresión en el pecho	0
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta aire	0 1 2 3 4 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta aire siempre	0
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0 1 2 3 4 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	0
Me siento seguro al salir de casa, a pesar de la afección pulmonar que padezco	0 1 2 3 4 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	0
Duermo sin problemas	0 1 2 3 4 5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	0
Tengo mucha energía	0 1 2 3 4 5	No tengo ninguna energía	0
Totalidad:			00 Puntos

Finalmente, citar las guías GOLD 2013, que incorporan el cálculo combinado de la gravedad de la EPOC, tomando en consideración el grado de obstrucción al flujo aéreo, la valoración de los síntomas utilizando las escalas CAT o la mMRC y la historia de exacerbaciones, contemplando 4 grupos de pacientes:

1. A: GOLD 1-2, y/o 0-1 exacerbación/año y pocos síntomas (mMRC 0-1).
2. B: GOLD 1-2, y/o 0-1 exacerbación/año y más síntomas (mMRC ≥ 2).
3. C: GOLD 3-4, y/o ≥ 2 exacerbaciones/año y pocos síntomas (mMRC 0-1).
4. D: GOLD 3-4 y/o ≥ 2 exacerbaciones/año y más síntomas (mMRC ≥ 2).

En los dos últimos años, se ha tratado de validar en estudios epidemiológicos las escalas antes referidas. En este sentido el estudio COCOMICS (*Collaborative Cohorts to assess Multicomponent Indices of COPD in Spain Study*)¹⁶⁶ realizado en España, ha seguido a 3.633 pacientes, totalizando un seguimiento de 15.878 personas-año. En él se comparó la fiabilidad pronóstica de los índices existentes (BODE, BODEx, ADO y DOSE) respecto a mortalidad, tanto a corto (6 meses) como a medio y largo plazo (10 años), concluyendo que ninguno de los índices es capaz de evaluar de forma fiable la mortalidad a corto término, mientras que a medio y largo plazo el ADO fue superior al resto de índices, aunque tras ajustar por edad, los que conservaban mejor fiabilidad pronóstica fueron el BODE y el BODEx.

Otra escala multicomponente que ha demostrado utilidad para predecir el riesgo de exacerbaciones y en la valoración del riesgo de mortalidad y de deterioro de la calidad de vida, es el índice DOSE¹⁶⁷. Frente al BODE y ADO, esta escala demostró ser superior en la capacidad de predecir el riesgo de exacerbaciones¹⁶⁸. Mas recientemente Punhan y col¹⁶⁹ han publicado y validado una adaptación del ADO, con 15 puntos que mejora la versión anterior, aunque en opinión de los autores de la actualización de GesEPOC, sobre estima el peso relativo de la edad.

En conclusión, las nuevas propuestas de clasificación de la EPOC incorporando nuevos parámetros al habitual FEV1, evalúan mejor la heterogeneidad de la EPOC permitiendo clasificar mejor a los pacientes y personalizar y graduar el tratamiento de forma mas precisa.

1. 9. TRATAMIENTO DE LA EPOC

El objetivo en el tratamiento de la EPOC se basa en los siguientes puntos: Controlar los síntomas, prevenir la progresión de la enfermedad, prevenir las complicaciones y las exacerbaciones, mejorar la tolerancia al ejercicio, y mejorar la calidad y la expectativa de vida reduciendo la mortalidad¹⁷⁰.

El plan de tratamiento irá por tanto dirigido a eliminar los factores de riesgo especialmente el tabaquismo, tratar los síntomas de la enfermedad fundamentalmente con broncodilatadores y prevenir las exacerbaciones, incluirá por tanto tres grupos de medidas terapéuticas:

- 1.- De carácter general.
- 2.- Tratamiento farmacológico.
- 3.- Tratamiento no farmacológico.

1. 9. 1. Medidas Generales

Entre las medidas generales hay que destacar el abandono del tabaco, una adecuada nutrición, la realización de actividad física regular, la vacunación antigripal y antineumocócica en todos los pacientes y la educación sanitaria de los pacientes para favorecer el autocuidado. La rehabilitación forma parte del tratamiento integral del paciente con EPOC.

1. 9. 1. 1. Abandono del tabaco

El abandono del consumo del tabaco es la intervención sanitaria más eficaz para frenar el deterioro progresivo de la EPOC. El profesional sanitario tendrá siempre una actitud empática, comprensiva, a la vez que firme y determinante, para proporcionar intensa ayuda al fumador.

La determinación del grado de tabaquismo, la valoración de la motivación, la determinación del grado de dependencia y el estudio de los intentos previos son actividades obligadas para diagnosticar a fumadores con EPOC de reciente diagnóstico. El diagnóstico de los fumadores con EPOC previa requiere, además, de la valoración de la auto-eficacia y del estado de ánimo.

El tratamiento del tabaquismo en estos fumadores consiste en la combinación de terapia cognitivo-conductual (TCC) y tratamiento farmacológico. La utilización de terapia sustitutiva con nicotina (TSN), Bupropión y Vareniclina en estos pacientes es una recomendación consistente con calidad de evidencia alta. En los fumadores más dependientes o que hayan tenido fracasos previos la utilización de estos tratamientos de forma más intensa estaría indicada como recomendación consistente con calidad de evidencia moderada. Es imprescindible incluir el tratamiento del tabaquismo como una parte insustituible en los programas de tratamiento integral de la EPOC.

Recientemente se han publicado las recomendaciones SEPAR del tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC¹⁷¹, que constituyen la novedad destacable más importante en este apartado. Esta nueva normativa aporta la originalidad de un nuevo enfoque diagnóstico y terapéutico, según se trate de pacientes con diagnóstico reciente de su EPOC o de enfermos que están diagnosticados desde hace tiempo.

A) Diagnóstico en fumadores con EPOC de reciente diagnóstico

Para realizar un correcto diagnóstico de tabaquismo se debe seguir el siguiente protocolo: averiguar número de paquetes/año (NPA), identificar grado de motivación para dejar de fumar mediante el test de Richmond (Figura 16) o mediante la escala analógica-visual (Figura 17), estudiar grado de dependencia física por la nicotina mediante el test de Fagerström¹⁷² (Figura 18), test de recompensa (Figura 20), analizar intentos previos de abandono del tabaco y determinar los valores de CO en el aire espirado del sujeto mediante cooximetría. Niveles de 10 o más ppm de CO en el aire espirado corresponden a sujetos fumadores. Niveles de 5 a 10 ppm a individuos fumadores esporádicos o consumidores diarios de muy escasa cantidad de cigarrillos y cifras por debajo de 5 ppm a personas no fumadoras. En ocasiones, y si hay disponibilidad, sería conveniente la determinación de valores de cotinina en líquidos corporales, especialmente en suero.

Figura 16. Test de Richmond.

CUESTIONARIO	RESPUESTA	PUNTOS
1. ¿Le gustaría dejar de fumar si pudiera hacerlo fácilmente?	NO	0
	SÍ	1
2. ¿Cuánto interés tiene en dejarlo?	Nada	0
	Algo	1
	Bastante	2
	Mucho	3
3. ¿Intentará dejar de fumar en las próximas 2 semanas?	Definitivamente NO	0
	Quizás	1
	SÍ	2
	Definitivamente SÍ	3
4. ¿Cabe la posibilidad de que sea un "No fumador" en los próximos seis meses?	Definitivamente NO	0
	Quizás	1
	SÍ	2
	Definitivamente SÍ	3

Interpretación:

0-3 puntos: Bajo nivel de motivación.

4-5 puntos: Dudoso nivel de motivación.

6-7 puntos: moderado nivel de motivación.

8-10 puntos: alto nivel de motivación.

Figura 17. Escala analógica visual.

Figura 18. Test de Fagerström.

Pregunta	Respuesta	Puntuación
¿Cuánto tiempo después de despertarse fuma su primer cigarrillo?	Menos de 5 minutos	3
	6-30 minutos	2
	31-60 minutos	1
	Más de 60 minutos	0
¿Encuentra dificultad para no fumar en los sitios donde está prohibido (cine...)?	Sí	1
	No	0
¿Qué cigarrillo le desagrada más dejar de fumar?	El primero	1
	Otros	0
¿Cuántos cigarrillos fuma cada día?	Más de 30	3
	21-30	2
	11-20	1
	Menos de 11	0
¿Fuma más durante las primeras horas tras levantarse que durante el resto del día?	Sí	1
	No	0
¿Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que guardar cama la mayor parte del día?	Sí	1
	No	0

Interpretación:

0-3 puntos: Dependencia baja.

4-6 puntos : Dependencia moderada.

7 o más puntos: Dependencia grave.

Se puede utilizar la versión abreviada del test de Fagerström, más útil para la consulta y que consta de 2 preguntas (Figura 19)

Figura 19. Test de dependencia Fagerström breve.

TEST DE DEPENDENCIA FAGERSTRÖM BREVE				
¿Cuántos cigarros fumas?	0-10	11-20	21-30	Más de 30
¿Cuánto tiempo pasa desde que te levantas hasta que fumas el primer cigarro?	Más de 60 minutos	31-60 minutos	6-30 minutos	Menos de 5 minutos
Puntos	0	1	2	3

Se suma la puntuación de las dos preguntas y el resultado se valora así: de 5 a 6 puntos dependencia alta, de 3 a 4 puntos dependencia moderada y de 0 a 2 puntos dependencia baja.

Figura 20. Test de recompensa.

— ¿Cuando intenta dejar de fumar, cuál de estas situaciones es la que le causa mayor dificultad? Debe elegir entre una de estas dos respuestas. Señale la que es más determinante para usted:

- A. Se muestra continuamente ansioso, irritable, nervioso.
- B. No le gusta no poder fumar en aquellos momentos en los que auténticamente disfruta del placer de consumir un cigarrillo.

Valoración: Respuesta A: Recompensa Negativa. Respuesta B: Recompensa Positiva.

Teniendo en cuenta todos los datos obtenidos al analizar las diferentes variables se puede realizar el diagnóstico de tabaquismo del paciente de acuerdo a 4 aspectos (Figura 21):

1. Grado de tabaquismo.
2. Motivación para dejar de fumar.
3. Grado de dependencia física por la nicotina.
4. Tipo de recompensa.

Figura 21. Diagnóstico de tabaquismo en fumadores de reciente comienzo

DIAGNÓSTICO

1. Grado de Tabaquismo

Leve: 5 ó ↓ PA y ↓ 15 ppmCO

Moderado: 6-15 PA y 15-20 ppmCO

Severo: ↑ 15 PA y ↑ 20 ppmCO

2. Grado de dependencia

Leve: 0-3 puntos

Moderado: 4-6 puntos

Severa: 7-10 puntos

3. Motivación

Preparado

No preparado

4. Recompensa

Positiva

Negativa

B) Diagnóstico en fumadores con EPOC previamente diagnosticada

Hasta un 30-70% de los pacientes con EPOC continúa fumando, a pesar de estar diagnosticados de este proceso y de haber sido advertidos por su médico en diversas ocasiones sobre la conveniencia de abandonar el consumo del tabaco. En este grupo de pacientes, la aproximación al fumador tiene características específicas y se debe realizar con empatía, respeto y comprensión por parte del médico hacia su paciente (Figura 22).

Los aspectos más importantes que se deben abordar en este grupo de sujetos son los siguientes:

1. Identificación del consumo de tabaco.
2. Cooximetría.
3. Determinación de concentración de cotinina en líquidos corporales, sobre todo en suero.
4. Análisis del grado de dependencia física por la nicotina.
5. Análisis del grado de motivación para dejar de fumar.
6. Análisis de autoeficacia.
7. Valoración del estado de ánimo.
8. Análisis de intentos previos de abandono del tabaco.

Figura 22. Diagnóstico de tabaquismo en EPOC previamente diagnosticada.

		DIAGNÓSTICO	
1.	Grado de Tabaquismo		
	Valoración N° cigarrillos/día		
	Valoración niveles de CO		
	Valoración cotinina		
2.	Grado de dependencia		
	Leve: ↑ 60'		
	Moderado: 31' - 60'		
	Severo: 6' - 30'		
	Muy severo: 5' o ↓		
3.	Grado de motivación y autoeficacia		
		Motivación Alta	Motivación Baja
	Autoeficacia Alta	Tratamiento	Educación
	Autoeficacia Baja	Tratamiento	Entrevista motivacional
4.	Valoración estado de animo		
	¿Ha tenido sentimiento de tristeza?		
	¿No se ha sentido con ganas de hacer cosas que antes le gustaban?		
	Respuestas afirmativas sugerentes de depresión		

C) Intervención terapéutica del tabaquismo en fumadores con EPOC

La intervención terapéutica sobre el tabaquismo de estos pacientes está constituida por la combinación de terapia cognitivo-conductual (TCC) y tratamiento farmacológico.

D) Terapia cognitivo-conductual^{173, 174}:

La Terapia cognitivo-conductual en fumadores con EPOC de reciente diagnóstico debe contener los siguientes aspectos:

– Explicación de la íntima relación entre tabaquismo y EPOC. Los sujetos deben ser informados que el consumo de tabaco es la causa directa de su enfermedad. Igualmente deben ser informados de:

1. Que el abandono del consumo de tabaco es la única medida terapéutica que se ha mostrado eficaz para mejorar su enfermedad.
2. Que la utilización de tratamientos farmacológicos para su enfermedad será de muy baja eficacia si continúa fumando.
3. Que, por el contrario, el abandono del consumo de tabaco se seguirá de una franca mejoría de la evolución de su enfermedad y de la respuesta al tratamiento

de la EPOC.

– En los fumadores que se muestren dispuestos a realizar un serio intento de abandono del consumo de tabaco, la intervención irá dedicada a la elección del día de abandono (día D), la identificación de situaciones de alto riesgo, el desarrollo de conductas alternativas, la explicación de los síntomas del síndrome de abstinencia y de su evolución, así como la entrega de folletos con información sanitaria sobre el tabaquismo y la EPOC y folletos de autoayuda para dejar de fumar.

– En los fumadores que no se muestran dispuestos a realizar un intento serio de abandono en el momento actual se insistirá en la necesidad de dejar de fumar en cada una de las visitas que el sujeto realice a su médico o enfermera. La insistencia se realizará con empatía, cordialidad, comprensión, a la vez que con firmeza y acompañada de oferta de todo tipo de ayuda.

La Terapia cognitivo-conductual en fumadores con EPOC previamente diagnosticada que se preste a estos pacientes debe ser igual a la expresada en el apartado anterior, pero la correcta intervención sanitaria sobre estos pacientes, que ya han estado en contacto previamente con los profesionales sanitarios, exige que no solo cambiemos nuestro mensaje sino que, además, cambiemos la forma de ofrecerlo. Por ello, la intervención sobre estos sujetos debe hacerse con empatía, respeto y comprensión, tratando de incrementar la motivación, la autoeficacia y la autoestima del paciente.

E) Tratamiento farmacológico del tabaquismo.

El tratamiento farmacológico del tabaquismo en fumadores con EPOC es obligatorio. Las características del tabaquismo en este tipo de fumadores y la necesidad perentoria que tienen de abandonar el consumo del tabaco, obligan a utilizar siempre tratamiento farmacológico y en ocasiones, a hacerlo de forma intensiva. A continuación se comentan cuáles son las características del tratamiento farmacológico del tabaquismo que se puede ofertar a estos pacientes dependiendo de su motivación para realizar un serio intento de abandono.

F) Tratamiento farmacológico del tabaquismo en fumadores con EPOC que quieren realizar un intento serio de abandono del consumo del tabaco.

En este grupo de pacientes los tratamientos recomendados son: terapia sustitutiva con nicotina (TSN), bupropión y vareniclina Figura 23)

Figura 23. Intervención terapéutica en fumadores con EPOC.

TSN: terapia de sustitución con nicotina. BP: Bupropión. VRN: vareniclina

a) Terapia sustitutiva con nicotina.

Todos los tipos de TSN se han mostrado eficaces y seguros para ayudar a dejar de fumar a estos sujetos en los diferentes ensayos clínicos que se han realizado^{175, 176}. La utilización de este tipo de tratamiento es una recomendación consistente con una calidad de evidencia alta. A continuación se expresan unas recomendaciones para la utilización de TSN. Teniendo en cuenta que en nuestro país sólo se dispone de chicles, comprimidos y parches de nicotina, las recomendaciones que se exponen sólo se ciñen a este tipo de tratamientos.

1. En aquellos que consumen menos de 20 cigarrillos diarios o que fuman su primer cigarrillo 30 minutos después de levantarse o que tienen 5 o menos puntos en el test de Fagerström es muy recomendable la siguiente pauta de tratamiento: parches de 16 horas de liberación a dosis de 25 mg al día durante 6 semanas, después reducción de dosis a 15 mg al día durante 4 semanas, después reducción de dosis a 10 mg al día durante otras 4 semanas y después reducción de dosis a 5 mg al día durante 2 semanas. También se pueden prescribir parches de 24 horas de liberación a dosis de 21 mg al día durante 6 semanas, después reducción de dosis a 14 mg al día durante 4 semanas y después reducción de dosis a 7 mg al día durante 1 semana. En ambos casos es muy conveniente prescribir chicles de 2 mg de nicotina o comprimidos de 1 mg de nicotina para ser utilizados de forma puntual cuando el sujeto tenga *craving* o antes de que se vaya a enfrentar a una situación de alto riesgo en la que prevea que va a padecer este síntoma¹⁷⁷.

2. En aquellos que consumen 20 o más cigarrillos diarios o que fuman su primer cigarrillo antes de los 30 minutos de levantarse o que tienen más de 5 puntos en el test de Fagerström o que han utilizado TSN previamente a dosis estándar y no han tenido éxito, o que utilizando TSN a dosis estándar no controlan los síntomas del síndrome de abstinencia, es muy recomendable la siguiente pauta: parches de 16 horas de liberación a dosis de 30 mg al día durante 6 semanas, después reducción de dosis a 25 mg al día durante 4 semanas, después reducción de dosis a 15 mg al día durante otras 4 semanas y después reducción de dosis a 10 mg al día durante 2 semanas. También se pueden prescribir parches de 24 horas de liberación a dosis de 42 mg al día durante 6 semanas, después reducción de dosis a 21 mg al día durante 4 semanas, después reducción de dosis a 14 mg al día durante 4 semanas y después reducción de dosis a 7 mg al día durante 2 semanas. En ambos casos es muy conveniente prescribir chicles de

4 mg de nicotina o comprimidos de 2 mg de nicotina para ser utilizados de forma puntual cuando el sujeto tenga *craving* o antes de que el sujeto se vaya a enfrentar a una situación de alto riesgo en la que prevea que va a padecer este síntoma. En este grupo de sujetos la utilización de chicles o comprimidos de nicotina se puede prolongar durante 6 a 12 meses o más tiempo si fuese necesario¹⁷⁸.

En este grupo, sobre todo en aquellos en los que la utilización de TSN a dosis estándar no funcionó en intentos previos, es recomendable la utilización de TSN en el período previo al abandono del consumo del tabaco. Un reciente meta-análisis ha encontrado que utilizar parches de nicotina a dosis estándar durante los 15 días previos al día D, se acompaña de un incremento de la eficacia de los mismos en comparación cuando son utilizados con la pauta habitual. (OR: 2.17, 95% CI 1.46–3.22)¹⁷⁹. No obstante esta es una recomendación consistente con calidad de evidencia baja.

b) Bupropión.

La utilización de este tratamiento en fumadores con EPOC es una recomendación consistente con una calidad de evidencia alta¹⁷⁵. No obstante, hay que tener en cuenta que los resultados disponibles sólo alcanzan 6 meses de seguimiento. A continuación se expresan unas recomendaciones para la utilización de bupropión en estos pacientes:

1. En aquellos sujetos que consumen menos de 20 cigarrillos diarios o que fuman su primer cigarrillo después de los 30 minutos de levantarse o que tienen 5 o menos puntos en el test de Fagerström es muy recomendable la prescripción de bupropión a dosis de 150 mg cada 12 horas durante un periodo de 12 semanas. La primera semana bupropión deberá ser utilizado a dosis de 150 mg una vez al día y el sujeto deberá seguir consumiendo tabaco^{177, 178}.

2. En aquellos que consumen 20 o más cigarrillos diarios o que fuman su primer cigarrillo antes de transcurrir 30 minutos de levantarse o que tienen más de 5 puntos en el test de Fagerström o que han utilizado bupropión previamente a dosis estándar y no han tenido éxito, o que utilizando bupropión a dosis estándar no controlan los síntomas del síndrome de abstinencia, es recomendable la prolongación del tratamiento hasta cumplir 6 meses, además la combinación de bupropión con parches y/o chicles de nicotina a dosis estándar puede ser recomendada. No obstante, esta es una recomendación consistente con calidad de evidencia moderada^{176, 177, 178}.

c) Vareniclina.

Hasta el momento se han realizado dos estudios que demuestran la eficacia y seguridad de uso de esta medicación para ayudar a dejar de fumar a estos pacientes¹⁸⁰. La utilización de este tipo de tratamiento en estos sujetos es una recomendación consistente con una calidad de evidencia alta¹⁷⁵. Los estudios con vareniclina muestran datos hasta los 12 meses de seguimiento. A continuación se expresa unas recomendaciones para la utilización de vareniclina en estos pacientes:

1. En aquellos fumadores que consumen menos de 20 cigarrillos diarios o que fuman su primer cigarrillo después de los 30 minutos de levantarse o que tienen 5 o menos puntos en el test de Fagerström es recomendable la utilización de vareniclina a dosis de 1 mg cada 12 horas durante 12 semanas. Durante la primera semana el fármaco debe ser utilizado a dosis progresivas desde 0,5 mg al día durante los tres primeros días, hasta 0,5 mg cada 12 horas durante los cuatro días siguientes, para comenzar con 1 mg cada 12 horas al octavo día de tratamiento. Durante esta primera semana el sujeto deberá seguir consumiendo tabaco^{175, 180}.

2. En fumadores que consumen 20 o más cigarrillos diarios o que fuman su primer cigarrillo antes de transcurrir 30 minutos de levantarse o que tienen más de 5 puntos en el test de Fagerström o que han utilizado vareniclina previamente a dosis estándar y no han tenido éxito o que estando utilizando vareniclina a dosis estándar no controlan los síntomas del síndrome de abstinencia, es recomendable la prolongación del tratamiento hasta cumplir 6 meses¹⁸¹.

En estos pacientes la combinación con parches y/o chicles de nicotina a dosis estándar puede ser recomendada¹⁸². Otra posibilidad terapéutica es la combinación de vareniclina con bupropión. Se ha publicado un único estudio abierto y no controlado en el que se ha encontrado que la combinación de estos dos fármacos es segura y se puede seguir de un ligero incremento de la eficacia¹⁸³. La utilización de esta combinación es una recomendación consistente con calidad de evidencia muy baja.

G) Tratamiento farmacológico del tabaquismo en fumadores con EPOC que no quieren realizar un intento serio de abandono del consumo del tabaco en el momento actual.

En este grupo se debe insistir en todas las consultas de seguimiento en la necesidad de realizar un serio intento de abandono del tabaco. La utilización de fármacos como la TSN y la vareniclina se han mostrado en algunos estudios eficaces y seguros para ayudar a dejar de fumar a pacientes que, aun no queriendo dejarlo en el momento, se mostraban dispuestos a reducir su consumo.

1. 9. 1. 2. Nutrición adecuada

En los pacientes con EPOC es muy importante la valoración del estado nutricional en el contexto del examen físico, mediante las técnicas habituales (IMC, pliegues, impedanciometría etc.), pues está bien demostrado, que la malnutrición condiciona un peor pronóstico^{184, 185}. Así mismo, la obesidad es una consecuencia frecuente de la inactividad, como se puso de manifiesto en otro apartado anterior. Una buena planificación dietética y la práctica de ejercicio físico son esenciales.

Las recomendaciones de la GesEPOC 2012 relativas a la alimentación y nutrición de los pacientes son las siguientes:

1. Se deben realizar 5-6 comidas al día, repartidas en pequeñas cantidades, comer despacio y masticar bien.
2. Consumir 3-4 raciones de fruta para asegurarse de la ingesta de vitaminas y minerales.
3. Consumir pescado 2-3 veces a la semana, considerando que al menos dos sean de pescado azul.
4. Disminuir el consumo de grasa animal.
5. Usar preferentemente aceite de oliva virgen.
6. No consumir alimentos muy fríos o muy calientes que pueden inducir sensación de ahogo y/o tos.
7. Tomar abundantes líquidos (aproximadamente 1,5-2 litros) si no existen contraindicaciones

1. 9. 1. 3. Realización de actividad física regular

La actividad física, ha demostrado ser relevante en cuanto a la evolución y pronóstico de la enfermedad. Existen estudios que indican que cuanto mayor es la actividad física, menor era la disminución de la función pulmonar, tanto en fumadores activos como en antiguos fumadores. Además, el ejercicio físico reduce el estrés oxidativo, tiene efecto antiinflamatorio, reduce la frecuencia de las infecciones de vías respiratorias¹⁸⁶ (mecanismos atenuadores de los efectos nocivos del tabaco) y facilita a los fumadores dejar de fumar. Aun siendo difícil modificar los hábitos y conseguir que los pacientes que hacían ejercicio comiencen a hacerlo, está demostrado que el consejo individualizado es eficaz para aumentar la actividad física en las personas inactivas¹⁸⁷.

1. 9. 1. 4. Vacunación antigripal

La vacunación antigripal es considerada la medida de prevención primaria más eficaz para prevenir la agudización de la EPOC¹⁸⁸ y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Atlanta la recomiendan a todos los pacientes con enfermedades crónicas¹⁸⁹. En algunos estudios la vacunación antigripal se ha asociado a la disminución en el número de ingresos hospitalarios por agudización de la enfermedad^{190, 191, 192}. El 80% de la mortalidad en estos pacientes se atribuye directamente a complicaciones de la gripe. Sin embargo, en Estados Unidos siguen sin vacunarse entre el 40 y el 50% de las personas de alto riesgo¹⁹³, y en el Reino Unido, el 52%. En España, la tasa de vacunación tampoco es la deseada¹⁹⁴. La vacunación antigripal reduce la mortalidad en un 41% en los individuos de alto riesgo. Sin embargo, las tasas de vacunación en pacientes de riesgo, como los que padecen EPOC, son muy heterogéneas, por lo que hay estudios que concluyen que todavía son necesarios más trabajos para tratar de determinar la efectividad de la vacunación en diferentes áreas geográficas y en distintos subgrupos de pacientes.

La Guía GesEPOC recomienda la vacunación antigripal a todos los pacientes con EPOC, para evitar las exacerbaciones durante la época epidémica. Sin embargo no se ha demostrado con claridad su efecto reduciendo la mortalidad, quizá debido a que los estudios son pequeños y breves^{195 196}. La guía, hace una recomendación fuerte a favor de vacunar a todos los pacientes a pesar de la baja evidencia.

1. 9. 1. 5. Vacunación antineumocócica

La infección neumocócica y en especial la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. La ENI se puede presentar en diferentes formas clínicas entre las que la neumonía bacteriémica es la más frecuentemente comunicada. Los pacientes con EPOC tienen aumentado el riesgo de ENI y su evolución. La prevención de la infección neumocócica mediante vacunación puede contribuir positivamente en la disminución de las resistencias de *Streptococcus pneumoniae* a los antibióticos que se venía constatando antes de la introducción de la vacunación conjugada.

La vacuna polisacárida (VNP23) es la que mayor número de serotipos incluye (23), pero no genera memoria inmunitaria, los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, provoca un fenómeno de tolerancia inmunitaria, no actúa sobre la colonización nasofaríngea y no ha mostrado efectividad vacunal en estos grupos de riesgo en Reino Unido a pesar de coberturas vacunales del 75%.

La vacuna conjugada (VNC13) genera memoria inmunitaria y una respuesta inmunitaria más potente que la vacuna polisacárida. Aunque actualmente aún son deseables un mayor número de estudios sobre el efecto protector para la infección neumocócica en los adultos con patología de base de ambas vacunas, es predecible un claro beneficio, especialmente con la vacuna conjugada (VNC13).

Probablemente, la medida más costo-efectiva en los países de nuestro entorno para prevenir la morbilidad y mortalidad asociada a la infección neumocócica en los adultos con patología de base sea la que se obtiene vacunando a los niños (protección indirecta). En ausencia de una vacunación sistemática de la población infantil, la utilización de la VNC13 parece estar justificada en sujetos con inmunodeficiencias y en alguna otra patología de base.

Entre los grupos de riesgo se consideró susceptibles de vacunación los sujetos con asplenia anatómica o funcional, fístulas de LCR, implantes cocleares e inmunodeprimidos: enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad renal crónica estadio 4-5 y estadio 3 con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, diabetes mellitus o tratamiento con inmunosupresores), trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, tratamiento quimioterápico o inmunosupresor, infección por VIH, enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune y enfermedad inflamatoria intestinal (incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

También se consideró susceptibles de vacunación a los sujetos inmunocompetentes con otras patologías de base, o factores de riesgo, como: enfermedad respiratoria crónica (incluye EPOC, asma grave y patología intersticial difusa pulmonar), enfermedad hepática crónica (incluye cirrosis), enfermedad cardiovascular crónica (incluye cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular), diabetes mellitus en tratamiento con ADO o insulín dependientes, tabaquismo y abuso del alcohol.

Respecto de la vacunación antineumocócica en pacientes con EPOC, cabe señalar una revisión sistemática Cochrane que incluye 7 estudios, dos con la vacuna de 14 serotipos y otros cinco con la vacuna neumocócica polisacárida de 23 serotipos (PPV23)¹⁹⁷. Los resultados indican que puede haber una protección contra la morbilidad en los pacientes con EPOC, pero los resultados no eran significativos, aunque advierten que la evaluación de los efectos de una vacuna requiere estudios en poblaciones mas grandes y durante mas tiempo. Con un nivel de evidencia baja, la mayor parte de las guías y protocolos hacen una recomendación fuerte a favor de la vacunación antineumocócica^{198,199,200}. Recientemente se ha podido demostrar que la vacuna de 23 serotipos, fue efectiva en la reducción del riesgo de neumonía en pacientes con EPOC grave.

Un consenso reciente sobre la vacunación antineumocócica en el adulto con patología de base²⁰¹ recomienda en los pacientes inmunodeprimidos no vacunados previamente iniciar vacunación con VNC13 y después de un intervalo mínimo de 8 semanas vacunar con VNP23. En los pacientes previamente vacunados con VNP23 se aconseja revacunación con VNC13 al año de la vacuna con VNP23 y revacunación con VNP23 si han pasado más de 5 años de la primera dosis. En los pacientes inmunocompetentes con otras patologías de base, EPOC entre ellas, se aconseja la VNC13 en no vacunados y en los vacunados previamente con VNP23 un año después.

La VNC13 aporta una mayor respuesta inmunológica, incluso en mayores de 70 años que han sido previamente vacunados con la vacuna neumocócica polisacárida²⁰². Esto es especialmente relevante para la EPOC, ya que confiere un riesgo elevado de enfermedad neumocócica invasiva²⁰³ y la mayoría de pacientes son de edad avanzada, por lo que se debe recomendar la vacunación. El grupo de trabajo del área de tabaquismo de la SEPAR recomienda la vacunación antineumocócica utilizando una sola dosis de VNC13 en todos los fumadores, independientemente de su edad e

intensidad y/o carga de consumo, que padecen enfermedades respiratorias como la EPOC²⁰⁴.

1. 9. 2. Tratamiento farmacológico

Las nuevas guías GesEPOC, establecen el trato diferenciado y personalizado para cada paciente, teniendo en cuenta dos criterios fundamentales como es el fenotipo al que corresponde cada uno y el estadio de gravedad en que se encuentra como se ha comentado anteriormente.

La base del tratamiento farmacológico de la EPOC en la fase estable son los broncodilatadores de larga duración (BDLD), a los que se añadirán otros en función del fenotipo del paciente y de la gravedad. La GesEPOC nos ofrece diferentes recomendaciones (Tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento de la EPOC en fase estable. GesEPOC 2014.

Fenotipo	Estadio de Gravedad			
	I	II	III	IV
No agudizador	LAMA ó LABA	LAMA ó LABA	LAMA + LABA	LAMA LABA + Teofilina
	SABA ó SAMA **	LAMA + LABA		
Agudizador con Enfisema	LAMA ó LABA	LABA + CI	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA +CI +/- Teofilina
		LAMA + LABA		
		LAMA ó LABA		
Agudizador con Bronquitis Crónica	LAMA ó LABA	LABA + CI	LAMA + LABA + (CI ó IPE4)	LAMA + LABA + (CI ó IPE4)
		LAMA + LABA	(LAMA ó LABA) + CI + IPE4	LAMA + LABA + CI ó IPE4
			Valorar Carbocisteína	Valorar Carbocisteína
Mixto EPOC - ASMA	LABA + CI	LABA + CI	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI +/- Teofilina ó IPE4

**En caso de síntomas intermitentes. LAMA: anticolinérgico de larga duración. LABA: Beta-2 agonista de larga duración. SAMA: anticolinérgico de corta duración. SABA: Beta-2 agonista de corta duración. IPE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4. CI: corticoides inhalados.

Respecto a los LABA, en un análisis combinado de múltiples ensayos clínicos, la dosis de indacaterol de 150 µg se mostró más eficaz en mejorar la función pulmonar, la disnea y la calidad de vida en pacientes con un FEV₁ > 50% y que no estaban tomando CI, mientras que la dosis > 300 µg fue más eficaz que la de 150 µg en pacientes más graves (FEV <50%) y/o con medicación concomitante con CI²⁰⁵. En la tabla 3 se hace un resumen de la medicación inhalada para el tratamiento del paciente con EPOC.

Tabla 3. Resumen de la medicación inhalada.

FÁRMACOS BRONCODILADORES			ANTELACIÓN RECOMENDADA	ANTELACIÓN MÍNIMA ADMISIBLE
B₂ ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CORTA (SABA)	SALBUTAMOL	BUTO ASMA [®] , VENTOLIN [®] , SALBUTAMOL ALDO UNION EFG [®] , SALBUTAMOL SANDOZ EFG EFG [®] , VENTILASTIN NOVOLIZER [®]	AL MENOS 6 HORAS	
	TERBUTALINA	TERBAMIN TURBOHALER [®]		
B₂ ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN LARGA (LABA)	INDACATEROL	HIROBRIZ [®] , ONBREZ [®] , OSLIF [®] , BREEZHALER [®]	AL MENOS 24 HORAS	
	FORMOTEROL	BRONCORAL [®] , FORADIL [®] , BRONCORAL [®] AEROLIZER [®] , FORADIL [®] AEROLIZER [®] , FORMOTEROL ALDO UNION EFG [®] , FORMOTEROL STADA EFG [®] , OXIS [®] TURBOHALER [®]		
	SALMETEROL	BEGLAN [®] , BETAMICAN [®] , INASPIR [®] , SEREVENT [®] , BEGLAN [®] , BETAMICAN [®] , INASPIR [®] , SEREVENT [®] , ACCUHALER [®]	AL MENOS 24 HORAS	AL MENOS 12 HORAS
ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN CORTA (SAMA)	BROMURO DE IPATROPIO	ATROVENT [®] , INHALATOR INGELHEIM [®]	AL MENOS 6 HORAS	
ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN LARGA (LAMA)	BROMURO DE TIOTROPIO	SPIRIVA [®] RESPIMAT [®] , SPIRIVA [®] HANDIHALER [®]	AL MENOS 36 HORAS	AL MENOS 24 HORAS
	ACLIDINIO	BRETARIS [®] GENUAIR [®] , EKLIRA [®] , GENUAIR [®]	AL MENOS 24 HORAS	AL MENOS 12 HORAS
	GLICOPIRRONIO	SEEBRI [®] BREEZHALER [®] , ENUREV [®] BREEZHALER [®]	AL MENOS 36 HORAS	AL MENOS 24 HORAS
B₂ ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN LARGA = ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN LARGA	INDACATEROL + GLICOPIRRONIO	ULTIBRO [®] BREEZHALER [®] , XOTERNA [®] BREEZHALER [®] , ULUNAR [®] BREEZHALER [®]	AL MENOS 36 HORAS	AL MENOS 24 HORAS
CORTICOIDES INHALADOS	BECLOMETASONA	BECCO ASMA [®] , BECOTIDE [®] , BECCO ASMA [®] , BECCOFORTE [®] , BECCOMET [®] EASYHALER [®]	NO INFLUYEN (Tampoco los corticoides orales o parenterales)	
	BUDESONIDA	BUDESONIDA ALDO UNION [®] , PULMICORT [®] , PULMICTAN [®] , OLFEY BUCAL EASY-BREATH [®] , BUDESONIDA EASYHALER [®] , MIFLONIDE [®] , NOVOPULM NOVOLIZER [®] , PULMICORT TURBUHALER [®]		
	FLUTICASONA	FLIXOTIDE [®] , FLUSONAL [®] , INHALACOR [®] , TRIALONA [®] , FLIXOTIDE [®] , FLUSONAL [®] , INHALACOR [®] , TRIALONA [®] ACCUHALER [®]		
	CICLESONIDA	ALVESCO [®]		
	MOMETASONA	ASMANEX [®]		
COMBINACIÓN DE B₂ ADRENÉRGICOS Y CORTICOIDES	FUORATO DE FLUTICASONA / VILANTEROL	RELVAR [®] ELLIPTA [®]	AL MENOS 36 HORAS	AL MENOS 24 HORAS
	FORMOTEROL/ BUDESONIDA	SYMBICORT [®] , RILAST [®] TURBUHALER [®] , DUORESP [®] SPIROMAX [®]	AL MENOS 24 HORAS	AL MENOS 12 HORAS
	SALMETEROL/ FLUTICASONA	ANASMA [®] , INHALADUO [®] , SERETIDE [®] , BRISAIR [®] , PLUSVENT [®] , ANASMA [®] , INHALADUO [®] , SERETIDE [®] , BRISAIR [®] , PLUSVENT [®] ACCUHALER [®]		
	FORMOTEROL/ BECLOMETASONA	FOSTER [®] , FORMODUAL [®] , FOSTER [®] , NEXTHALER [®]	AL MENOS 24 HORAS	AL MENOS 12 HORAS
METILXANTINAS	TEOFILINA ORAL	ELIXIFILIN [®]	AL MENOS 6 HORAS	
	TEOFILINA RETARD ORAL	TEROMOL [®] , THEO DUR [®] , THEOLAIR [®]	AL MENOS 24 HORAS	AL MENOS 12 HORAS

Siguiendo la guía GesEPOC 2014, es necesario realizar un tratamiento por fenotipos:

1. 9. 2. 1. Tratamiento del fenotipo no agudizador

El tratamiento de elección en estos pacientes consistirá en pautar broncodilatadores de acción larga de forma escalonada en monoterapia o en asociación en los casos mas graves.

Tanto los LAMA como los LABA, han demostrado su efectividad en el control de los síntomas y un claro beneficio tanto la calidad de vida como la función pulmonar^{206, 207} (evidencia alta, recomendación fuerte a favor). Además de su efectividad en la mejoría significativa del grado de obstrucción (cambios en el FEV₁), estos fármacos han demostrado también ser útiles al mejorar la capacidad inspiratoria, el grado de disnea y la tolerancia al ejercicio por su capacidad para disminuir la hiperinsuflación dinámica, mejorando de forma indirecta la función cardíaca^{208,209}.

El estudio UPLIFT, demostró que tanto los LABA como el bromuro de tiotropio, reducen el número de exacerbaciones y de hospitalizaciones e insuficiencia respiratoria con tiotropio frente a tratamiento habitual durante 4 años²¹⁰.

Los estudios INTRUST 1 y 2, que investigaron la eficacia y seguridad de la combinación de Indacaterol y tiotropio en monoterapia con un diseño doble ciego durante 12 semanas de tratamiento. Los resultados mostraron que la administración de ambos fármacos mejoró la función pulmonar medida mediante el área bajo la curva del FEV₁ (130 y 120 ml para cada estudio; $p < 0,001$) y el FEV₁ valle (80 y 70 ml; $p < 0,001$). También se observó una mejoría significativa de la capacidad inspiratoria con la administración de ambos broncodilatadores (130 y 100 ml sobre tiotropio; $p < 0,001$). No hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos. Estos resultados apoyan la recomendación de combinar diversos broncodilatadores de larga duración de diferente mecanismo de acción en pacientes sintomáticos a pesar del tratamiento en monoterapia²¹¹.

GesEPOC recomienda como segundo escalón de tratamiento en pacientes no agudizadores la asociación de 2 broncodilatadores de larga duración de distinto

mecanismo de acción (LABA + LAMA). Esta elección de tratamiento viene refrendada por los resultados del estudio ILLUMINATE, que ha comparado el tratamiento con indacaterol/glicopirronio administrado 1 vez al día en un mismo dispositivo (Breezhaler®) frente a salmeterol/fluticasona (50/500) administrado 2 veces al día mediante Accuhaler® en pacientes con EPOC moderada o grave que no habían sufrido ninguna agudización durante el año previo a su inclusión en el ensayo²¹². En base a estos resultados se concluye con la recomendación de usar broncodilatadores sin antiinflamatorios en pacientes de fenotipo no agudizador y sugieren que no hay un efecto significativo de aumento del riesgo de agudización en los pacientes a los que se les retiró los corticoides inhalados.

El uso de broncodilatadores de acción corta (SAMA O SABA) puede ser eficaz en el control de los síntomas, en pacientes con síntomas ocasionales. Su uso ha demostrado que mejoran la tolerancia al ejercicio, lo que puede hacerles útiles para el tratamiento de los síntomas a demanda, sea cual sea el nivel de gravedad de la enfermedad²¹³.

Finalmente, se pueden asociar las teofilinas a los broncodilatadores en los casos mas graves. A pesar de su débil acción broncodilatadora, estos fármacos tienen un efecto positivo sobre la fuerza del diafragma, aumentando de rendimiento de los músculos respiratorios y reduciendo el atrapamiento aéreo y mejorando del aclaramiento mucociliar. También han demostrado tener efectos antiinflamatorios en la EPOC. Aun con todo, estos fármacos han de considerarse fármacos de tercera línea para niveles de gravedad IV o V, por su limitada eficacia y su margen de tolerancia estrecho²¹⁴.

1. 9. 2. 2. Tratamiento del fenotipo mixto EPOC-asma

Los pacientes con este fenotipo presentan similitudes con el asma, por cuanto predomina el componente inflamatorio en la pared bronquial. Esto explica que los corticoides inhalados estén especialmente indicados por su efecto antiinflamatorio incluso en los niveles de gravedad mas inferiores. Por tanto el tratamiento estándar incluirá la asociación de CI + LABA, desde el los primeros estadios, pudiendo variar la dosis según respuesta. Se sabe además que la mayor parte de estos pacientes presentan un mayor grado de inflamación eosinofílica, lo que explica la buena respuesta

a los CI que además de mejorar la función pulmonar y los síntomas respiratorios han demostrado reducir las agudizaciones.

Por otro lado sabemos que los pacientes incluidos en este grupo, si son agudizadores suelen hacer también agudizaciones eosinófilas y de hecho no suelen cursar con expectoración purulenta como otros, sino con síntomas como sibilancias, rinitis y expectoración blanquecina, lo que explica también la mejor respuesta y la indicación de uso de los CI²¹⁵.

En el escalón siguiente de tratamiento se contempla la asociación en triple terapia de los LAMA y en el caso de existir expectoración crónica y agudizaciones frecuentes se puede ensayar añadir teofilina o roflumilast al régimen anterior. El tiotropio ha demostrado además eficacia en pacientes solo con asma²¹⁶.

1. 9. 2. 3. Tratamiento fenotipo agudizador con bronquitis crónica

La propuesta de GesEPOC para estos pacientes incluye el uso de los broncodilatadores de acción larga (BDLD) que han demostrado reducción de agudizaciones, pero se advierte que en muchos de estos pacientes con bronquitis crónica puede ser necesario plantear su uso combinado con un fármaco antiinflamatorio como los CI o roflumilast. El uso de la carbocisteína puede ser otra opción en caso de contraindicaciones para los antiinflamatorios. En el paciente agudizador con bronquitis crónica se debe investigar la existencia de bronquiectasias y de infección bronquial crónica, especialmente si éstas son frecuentes y si la expectoración es purulenta.

En el primer escalón de tratamiento, nivel de gravedad I, la indicación serían los BDLD en monoterapia, pasando en el nivel de gravedad II a la doble terapia con dos BDLD o con un BDLD más un antiinflamatorio, sea un CI o roflumilast.

Roflumilast ha demostrado frente a los CI, ser más eficaz en las exacerbaciones neutrofilicas versus las eosinofílicas donde los CI son eficaces. En un ensayo clínico reciente ²¹⁷ demostró eficacia en convertir a los exacerbadores frecuentes en infrecuentes y evitar que los infrecuentes sufrieran agudizaciones con mayor frecuencia. Este efecto fue independiente de la administración concomitante de LABA o CI.

Otro de los fármacos habitualmente usados en las bronquitis crónica con expectoración son los mucolíticos. Ya se ha comentado su utilidad incluso en el lugar de

los antiinflamatorios. Una revisión sistemática de la Cochrane²¹⁸ en la que se revisaron 30 estudios que incluyeron 7.430 pacientes para demostrar la eficacia del tratamiento con mucolíticos en la prevención de las agudizaciones de la EPOC, concluyó que el tratamiento con mucolíticos se asoció a una discreta pero significativa reducción en la frecuencia de agudizaciones. En general, un paciente de cada 7 evitaría una agudización si se tratara al menos durante 10 meses. Los autores concluyen que los mucolíticos se deben considerar especialmente en pacientes que no son candidatos a otras terapias, como los CI. A la luz de estos estudios se mantiene la recomendación de considerar el tratamiento con mucolíticos en pacientes agudizadores, especialmente si presentan bronquitis crónica.

1. 9. 2. 4. Tratamiento fenotipo agudizador con enfisema

Los BDLT constituyen el primer escalón terapéutico en pacientes con agudizaciones y fenotipo enfisema. En el segundo escalón, cuando no existe un buen control de los síntomas o existen agudizaciones, estará indicado asociar un CI y en casos de mala respuesta o estadios de gravedad avanzados estaría indicado el uso de la teofilina.

Ha de tenerse en cuenta que uno de los objetivos fundamentales en estos pacientes debe ser la prevención de las exacerbaciones, y los BDLT solos o combinados, han demostrado ser eficaces en este sentido. Del mismo modo los CI han probado disminuir de manera significativa el número de agudizaciones y una mejoría en la calidad de vida, si bien no han mostrado un efecto beneficioso sobre la mortalidad (evidencia alta, recomendación fuerte a favor). Las guías recomiendan usar siempre los CI en terapia combinada con otros BDLT, y parece que su efectividad podría estar mas en relación con la capacidad de reducir las exacerbaciones que con la mejoría del grado de obstrucción.

En relación con los CI se ha comentado en muchos ensayos sus posibles efectos secundarios, habiéndose demostrado un incremento de aftas orales, disfonía y hematomas²¹⁹ o una reducción en la densidad mineral ósea²²⁰, sin embargo, no se ha detectado un incremento significativo del riesgo de fracturas óseas en estudios de hasta 3 años de seguimiento. Los resultados del TORCH y otros estudios a largo plazo han demostrado un mayor riesgo de neumonía en los pacientes tratados con fluticasona sola o en combinación con broncodilatadores de larga duración, pero sin aumento de la

mortalidad²²¹. Otros estudios que incluyeron a pacientes con niveles de gravedad importantes y triple terapia, han demostrado una disminución en el número de agudizaciones y de hospitalizaciones²²².

Respecto del uso de mucolíticos, si bien la evidencia es baja, algunos trabajos han podido demostrar su utilidad en la reducción del número de exacerbaciones^{223, 224, 225}. En concreto en un ensayo clínico realizado con carbocisteína y comparado con placebo, Zheng y col.²²⁶ demostraron un menor número de exacerbaciones, un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad y una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Otro estudio similar hecho con acetilcisteína²²⁷ demostró también diferencias significativas en reducción de exacerbaciones. Aun con todo el nivel de evidencia, no permite hacer una recomendación fuerte en este sentido, aunque la GesEPOC, incluye la carbocisteína con tratamiento de segunda línea en pacientes con niveles de gravedad III y IV que tengan agudizaciones frecuentes.

En cuanto al uso de antibióticos en la fase estable, fue una práctica habitual durante muchos años usarlos en tandas como prevención de la progresión de la enfermedad y de las agudizaciones. En los últimos años se han llevado a cabo ensayos clínicos con dos grupos de antibióticos, las quinolonas y los macrólidos, estos últimos intentando aprovechar también sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores²²⁸. Tres estudios han probado que los macrólidos a dosis bajas pautados de forma continua son capaces de reducir de forma significativa el número de exacerbaciones, en pacientes con EPOC grave²²⁹. No obstante, la dificultad para comparar los estudios por usar pautas y antibióticos distintos y ser poblaciones no comparables hace difícil hacer una recomendación fuerte en ese sentido, máxime cuando en algún trabajo²³⁰ se ha demostrado que este tratamiento puede inducir resistencias bacterianas o generar problemas auditivos. La GesEPOC reserva estas prácticas para su uso en medios especializados, y en pacientes concretos con estadios de gravedad avanzada y agudizaciones bacterianas frecuentes.

Respecto de las quinolonas, el estudio PULSE²³¹, demostró que el tratamiento con Moxifloxacino durante 5 días cada dos meses durante un año, reducía hasta un 45% el número de agudizaciones, sin generar resistencias en pacientes con esputo purulento o mucopurulento. Las GesEPOC advierte que no hay evidencia suficiente para hacer recomendaciones en este sentido y que el uso de antibióticos debe indicarse en pacientes con bronquiectasias o en estadios de gravedad avanzada en pacientes agudizadores con expectoración mucopurulenta.

A modo de resumen, la figura 24 muestra el tratamiento integral del paciente con EPOC, con todas las medidas generales para todos los fenotipos, es decir, el abandono del hábito tabáquico, la actividad física regular, la vacunación antitetánica, antineumocócica, los broncodilatadores de acción corta a demanda y el tratamiento de las comorbilidades.

Adicionalmente, en función de los fenotipos y de los niveles de gravedad, el impacto en la calidad de vida y/o de la presencia de agudizaciones, se establecen las recomendaciones para cada fenotipo y nivel de gravedad.

Figura 24. Tratamiento integral de la EPOC.

BD-AC: broncodilatadores de acción corta. LAMA: anticolinérgico de larga duración. LABA: Beta-2 agonista de larga duración. SAMA: anticolinérgico de corta duración. SABA: Beta-2 agonista de corta duración. IPE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4. CI: corticoides inhalados. BQ: bronquiectasias. IBC: infección bacteriana. *Triple combinación: LABA+LAMA+CI. *Cuádruple combinación: LABA+LAMCI+CI+IPD4 o Teofilina.

A modo de resumen, se puede concluir que los pacientes candidatos a tratamiento crónico o cíclico con antibióticos son pacientes con alta probabilidad de ser portadores de bronquiectasias. La presencia de bronquiectasias debe ser investigada mediante TC en los pacientes con fenotipo agudizador.

Se debe tener mayor cautela al prescribir CIs para la prevención de agudizaciones de tipo infeccioso, en pacientes con expectoración purulenta. Estos pacientes pueden ser candidatos a inhibidores de la PDE4, mucolíticos, antioxidantes y, en casos muy seleccionados, antibióticos de forma crónica o cíclica.

1. 9. 3. Adecuación del tratamiento durante el seguimiento

El tratamiento broncodilatador ejerce su efecto solamente durante su administración, por lo que es muy probable que la retirada o cambio por otro de menor potencia o duración de acción produzca un empeoramiento.

En los pacientes con EPOC en fase estable que precisen un broncodilatador de acción prolongada en monoterapia se indica basar la elección final del broncodilatador en criterios como la preferencias de los pacientes individuales, las respuesta individual al fármaco y/o aspectos económicos como indicador de buena práctica clínica. El tratamiento con broncodilatadores de acción corta (beta-2 agonistas de acción corta o bromuro de ipratropio) debería utilizarse a demanda para el alivio inmediato de los síntomas en los pacientes con EPOC, sea cual sea el nivel de gravedad.

En pacientes con EPOC estable y que hayan presentado al menos una exacerbación previa que haya requerido hospitalización y/o tratamiento con glucocorticoides sistémicos y/o antibióticos durante el año anterior, y que precisen un broncodilatador de acción mantenida en monoterapia, se sugiere que el tiotropio puede ser preferido frente al salmeterol. En pacientes con EPOC y síntomas permanentes, los LABA o los LAMA son más convenientes y más efectivos que los de acción corta ya que permiten un mejor control de los síntomas y mejoran la calidad de vida y la función pulmonar.

Para la elección del tratamiento combinado se recomienda realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento combinado (LAMA/CI o LABA/CI) frente al doble tratamiento broncodilatador (LAMA+LABA) en pacientes con EPOC en fase estable, dado que la evidencia identificada es insuficiente para recomendar una de estas opciones frente a la otra.

Se ha sugerido que el Roflumilast puede ser una alternativa a la utilización de corticoides inhalados como terapia adicional al tratamiento de mantenimiento en

pacientes con EPOC. El roflumilast es un antiinflamatorio inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4) que se administra por vía oral. Ha sido autorizado por la EMA restringiendo su uso al tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC grave asociada a bronquitis crónica con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional al tratamiento broncodilatador. No tiene ensayos comparativos frente a corticoides inhalados o teofilina y los ensayos frente a placebo tienen numerosas limitaciones. La mejora del FEV1 conseguida no es clínicamente relevante y en cuanto a la disminución de la tasa de exacerbaciones los datos no son consistentes más allá de los 8 meses. Tampoco hay ensayos en que se compare roflumilast añadido a la terapia doble o triple en pacientes con EPOC grave. El roflumilast tiene más efectos adversos que la terapia inhalada. Los efectos adversos gastrointestinales y cefaleas son frecuentes. Además de la ausencia de datos de seguridad a más de un año, presenta efectos adversos preocupantes como el incremento del riesgo de suicidio y la pérdida de peso, por lo que hay que monitorizar el peso en los pacientes tratados. No se recomienda el uso concomitante con teofilina. Por todo ello, su lugar en terapéutica es muy incierto, y no se puede recomendar su uso. Es sorprendente que en la guía GesEPOC se proponga su uso en pacientes con fenotipo agudizador con bronquitis crónica a la vez que recoge la recomendación de la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) de la Agencia Laín Entralgo de que en pacientes con EPOC en fase estable en tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores, la terapia adicional con roflumilast como alternativa a la terapia adicional con CI sólo se utilice en el contexto de ensayos de investigación.

1. 9. 3. 1. La adecuación del tratamiento durante el seguimiento en el fenotipo agudizador

No es posible especificar una pauta de reducción de tratamiento en caso de estabilidad. Para plantear una reducción deberá haber transcurrido al menos un año sin agudizaciones. Deberá realizarse según juicio clínico, empezando la retirada de los fármacos que probablemente son menos activos o que presentan mayor probabilidad de efectos adversos. En pacientes con exacerbaciones frecuentes y FEV1 < 50% es adecuado utilizar los LABA + corticoides inhalados (CI). La teofilina no debería utilizarse como tratamiento de primera línea debido a su limitada eficacia clínica y su estrecho margen terapéutico. Los corticoides inhalados en monoterapia no deben utilizarse en la EPOC. Aunque la triple terapia (LAMA+LABA+CI) es un tratamiento potencialmente eficaz, la evidencia es demasiado limitada como para recomendarla de rutina en todos

los pacientes con FEV1 < 50%. En general, se recomienda en EPOC grave o muy grave con mal control de síntomas y riesgo elevado de exacerbaciones. No existen ensayos clínicos que comparen esta opción, por lo que dicha combinación no se suele recoger en las recomendaciones de las GPC. La guía GOLD afirma que esta ausencia de ensayos se debe más a la falta de interés de la industria farmacéutica que a dudas sobre la racionalidad de la asociación.

1. 9. 3. 2. Adecuación del tratamiento durante el seguimiento en el fenotipo mixto

Se puede ensayar la reducción de dosis de corticoides inhalados hasta encontrar la dosis mínima eficaz. No se recomienda dejar a los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma con tratamiento con broncodilatadores de larga duración sin corticoides inhalados. Aunque se debe individualizar la indicación, no se debe intentar retirar los CI a los pacientes con prueba broncodilatadora positiva o con eosinofilia en esputo durante el tratamiento con CI.

Las recomendaciones sobre la retirada de los CI en los pacientes que no tengan el fenotipo mixto son:

1. Reevaluar la indicación en pacientes leves o moderados sin fenotipo mixto.
2. Criterios para valorar la retirada:
3. Pacientes en fase estable.
4. Sin agudizaciones al menos en un año.
5. Fuera de las temporadas de mayor incidencia de agudizaciones.
6. Reducción progresiva de la dosis con seguimiento clínico y espirométrico estrecho.

El tratamiento más adecuado del fenotipo agudizador con enfisema se basa en broncodilatadores de acción larga a los que se pueden añadir los CI y la teofilina según el nivel de gravedad.

El tratamiento más adecuado del fenotipo agudizador con bronquitis crónica se basa en los broncodilatadores de acción larga a los que según la gravedad se pueden añadir CI, inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (roflumilast) o mucolíticos o, en casos especiales, antibióticos de forma preventiva.

Las intervenciones no farmacológicas en pacientes con EPOC en fase estable no difieren de las recomendaciones generales. La rehabilitación respiratoria mejora la disnea, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. La aplicación de programas domiciliarios de mantenimiento es una alternativa válida a la rehabilitación realizada en el hospital desde las fases iniciales de la enfermedad. Evitar el sedentarismo y estimular la actividad y el ejercicio cotidiano es beneficioso y debe recomendarse. La oxigenoterapia y la ventilación no invasiva tiene indicaciones precisas en pacientes con diversos grados de insuficiencia respiratoria.

1. 9. 4. Tratamiento no farmacológico

Además de las medidas generales, y del tratamiento farmacológico ya expuesto, los pacientes con EPOC, pueden necesitar y beneficiarse de otras medidas como:

1. La rehabilitación respiratoria, que puede iniciarse en el hospital y continuar en el domicilio.
2. La oxigenoterapia a domicilio y la ventilación no invasiva que tienen también indicaciones precisas.

Respecto de la rehabilitación respiratoria, todas las sociedades científicas, recomiendan su práctica desde los inicios de la enfermedad, considerándola una herramienta fundamental e imprescindible por cuanto es una de las que mas influyen en el curso clínico de la enfermedad^{232,233}. La *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* (ATS/ERS)²³⁴, la definen como una intervención multidisciplinaria y global que debe formar parte del tratamiento individualizado del paciente, dirigida a reducir los síntomas, optimizar la capacidad funcional, incrementar la participación y reducir los costes sanitarios, estabilizando o revirtiendo las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, ha demostrado mejorar la disnea, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, mejorar la capacidad de esfuerzo y reducir los factores psicosociales que modulan la evolución de la enfermedad, lo que hace que se recomiende en grado fuerte con nivel de evidencia alta^{235,236}. Además de la fisioterapia, la educación y concienciación del paciente, etc., los programas de rehabilitación respiratoria se centraran sobre todo en el entrenamiento al ejercicio como componente fundamental; la tabla 4 muestra los principales componentes de la rehabilitación respiratoria.

Tabla 4. Principales componentes de los programas de rehabilitación respiratoria.

1. Entrenamiento físico
Extremidades inferiores/superiores
Músculos respiratorios
2. Educación e intervención psicosocial/conductual
Educación en el autocuidado
Psicoterapia
3. Fisioterapia respiratoria
Técnicas de permeabilización de la vía aérea (en pacientes hipersecretores)
Ejercicios respiratorios
4. Terapia ocupacional
5. Intervención nutricional
6. Terapias coayudantes

La GesEPOC 2012, recomienda iniciar las sesiones de forma guiada por un fisioterapeuta en 3 sesiones a la semana durante 8 semanas, para que posteriormente el paciente continúe en su domicilio. Las evidencias actuales recomiendan aplicar un entrenamiento muscular de baja intensidad (40% intensidad máxima), así como medidas para evitar el desacondicionamiento físico, ya durante el ingreso, especialmente en ingresos prolongados²³⁷.

En la actualización de GesEPOC 2014, se apunta la posible utilidad de otras estrategias terapéuticas dentro de los programas de rehabilitación, en concreto la estimulación eléctrica neuromuscular, que ha demostrado mejorar la debilidad muscular o la vibración mecánica útil en pacientes con enfermedades crónicas progresivas, especialmente cuando no es posible el entrenamiento físico convencional²³⁸. En concreto se citan dos ensayos clínicos aleatorizados que demuestran un mayor incremento en la prueba de caminar 6 min y en el *sit-to-stand test* en el grupo de pacientes que realizaban el ejercicio en una plataforma vibratoria^{239,240}.

Además del entrenamiento muscular específico, la intervención nutricional se ha incorporado de manera sistemática en los programas de rehabilitación respiratoria. La desnutrición proteínica se relaciona con la pérdida de masa muscular y, consecuentemente, con la percepción de disnea, intolerancia al ejercicio y afectación en la calidad de vida. Un ensayo clínico reciente ha demostrado que la suplementación dietética con creatina y coenzima Q10 no solo mejora la disnea, capacidad de ejercicio y calidad de vida, sino también el desempeño de las actividades básicas y reduce el número de exacerbaciones²⁴¹.

Actualmente sabemos que existe una relación entre la actividad física y el riesgo de hospitalización por EPOC, de tal manera que los pacientes con EPOC que menos actividad física realizan son los que presentan más riesgo de hospitalización²⁴².

La reducción de la actividad física comienza temprano en la historia natural de la enfermedad, incluso cuando los sujetos no están todavía diagnosticados de EPOC. La inactividad es más pronunciada en sujetos con síntomas leves de disnea, con niveles más bajos de capacidad de difusión del CO y con menor capacidad de ejercicio. En particular, parece que incluso en la EPOC leve se reduce la actividad física diaria, lo que indica la necesidad de una intervención temprana y la inclusión de los pacientes en programas de rehabilitación en fases más precoces. De manera concordante con una menor actividad física, los pacientes tienden a presentar un tiempo de marcha más corto y a pasar menos horas al aire libre. En el análisis de regresión multifactorial, la actividad física autodeclarada permitió predecir la hospitalización en los pacientes con EPOC de la población general y el reingreso en los pacientes hospitalizados por una agudización²⁴³. Los datos existentes en favor de una asociación entre la actividad física y el riesgo de hospitalización por esta enfermedad se limitan a unos pocos estudios prospectivos de cohortes. Se precisan nuevos estudios encaminados a cuantificar el grado de actividad física que se asocia con la disminución del riesgo de hospitalización.

La oxigenoterapia domiciliaria (OCD) constituye también una herramienta terapéutica determinante en pacientes con insuficiencia respiratoria grave. Consigue aumentar la supervivencia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria grave. Ha demostrado reducir el número de exacerbaciones y hospitalizaciones, y mejorar la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida y aumentar la supervivencia en estos pacientes^{244,245}. El objetivo es mantener una buena oxigenación tisular con PaO₂ > 60 mmHg o una saturación de oxígeno (SpO₂) >90%. Para ello será preciso mantener la administración del oxígeno al menos 16-18 horas diarias. Las indicaciones de la oxigenoterapia domiciliaria, que precisan de la determinación de una gasometría arterial, son las siguientes:

1. Paciente con EPOC estable, en reposo y a nivel del mar, respirando aire ambiente
2. PaO₂ < 55 mmHg
3. PaO₂ 55-60 mmHg con repercusión por hipoxemia
4. Hipertensión arterial pulmonar/cor pulmonale
5. Insuficiencia cardíaca congestiva/arritmia

6. Hematocrito > 55%

La indicación de la OCD, debe hacerse siempre en fase estable de la enfermedad y puede estar indicada durante el sueño si, además de desaturaciones prolongadas, hay poliglobulia o signos de insuficiencia cardíaca derecha²⁴⁶. La oxigenoterapia en la deambulación mejora la capacidad para realizar ejercicio en pacientes con EPOC moderada-grave (indicación: desaturación < 88% en el test de marcha).

La gasometría es el método de elección para establecer la indicación de la oxigenoterapia. En la actualidad, en el ámbito de la atención primaria, el empleo de la pulsioximetría en la EPOC es una medida incruenta de la oxigenación arterial, mide la saturación de la sangre arterial (SpO_2). Una $SpO_2 > 95\%$ indica una PaO_2 por gasometría > 80%. La pulsioximetría es una alternativa a la gasometría en la EPOC moderada, pero cuando la $SpO_2 < 92\%$ está indicada la gasometría. Existen una serie de equivalencias entre la gasometría arterial (PaO_2) y la pulsioximetría (SpO_2), según la *American Thoracic Society*:

1. PaO_2 55 mmHg = 88% SpO_2 .
2. PaO_2 55-59 mmHg = 89% SpO_2 .
3. PaO_2 60 mmHg = 90% SpO_2 .
4. PaO_2 80 mmHg = 95% SpO_2 .
5. PaO_2 100 mmHg = 98,4% SpO_2 .

El punto crítico que debe dar la señal de alarma es el de saturaciones inferiores al 95% (inferiores al 90 ó 92% en reposo), cuando existe patología pulmonar crónica previa, estos pacientes deben recibir tratamiento inmediato. Sin embargo, en la práctica médico-deportiva observamos como deportistas de alto nivel y sin patología cardiopulmonar manejan Saturaciones inferiores al 88%, sin clínica respiratoria aparente.

La oximetría del pulso o pulsioximetría es la medición, no invasiva, del oxígeno transportado por la hemoglobina en el interior de los vasos sanguíneos, valora la saturación de oxígeno, expresando la cantidad de oxígeno que se combina en sentido químico, con la hemoglobina para formar oxihemoglobina, que es la molécula encargada de transportar el oxígeno hacia los tejidos.

Al medir la saturación de oxígeno estamos midiendo la cantidad de oxígeno que se encuentra combinado con la hemoglobina, es por eso que esta medida es una

medida relativa y no absoluta, ya que no indica la cantidad de oxígeno en sangre que llega a los tejidos, sino la relación existente entre la cantidad de hemoglobina presente y la cantidad de hemoglobina combinada con oxígeno (oxihemoglobina).

Se basa en que el color de la sangre varía dependiendo de lo saturada de oxígeno que se encuentre, como consecuencia de las propiedades ópticas del grupo hemo de la molécula de hemoglobina. Cuando la molécula de hemoglobina libera oxígeno, pierde su color rosado, adquiriendo un tono más azulado y deja pasar menos luz roja. Así pues, el pulsioxímetro determina la saturación de oxígeno midiendo espectrofotométricamente el "grado" de azules de la sangre arterial y expresa esta "azulez" en términos de saturación. Dado que la cantidad de oxihemoglobina está relacionada con la coloración roja de la sangre, siendo ésta más fuerte cuánto más oxihemoglobina contiene la sangre, y más tenue cuanto menos oxihemoglobina hay presente. Debido a que la absorción de luz de los tejidos y de la sangre venosa es constante, cualquier cambio en la absorción de la luz, entre un tiempo dado y uno posterior, se debe exclusivamente a la sangre arterial. Los pulsioxímetros miden la relación, en un intervalo de tiempo, entre las diferencias de absorción de las luces rojas e infrarrojas. Esta relación se vincula directamente con la saturación de la oxihemoglobina. Para la medición se precisa de un aparato de pulsioximetría, con un sensor en forma de pinza. En la pinza tiene un productor de luz que se refleja en la piel del pulpejo del dedo, este mide la cantidad de luz absorbida por la oxihemoglobina circulante en el paciente. Se debe masajear el pulpejo del dedo del paciente (en mujeres interfiere la laca de uñas, recomendándose su retirada), luego se coloca la pinza con el sensor y se espera a recibir la información en una pantalla del aparato en la que aparecerá la siguiente información: Índice de saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca.

El empleo de la pulsioximetría tiene una serie de limitaciones:

1. Alteraciones de la hemoglobina (MetHb o COHb).
2. Colorantes y pigmentos en la zona de lectura (uñas pintadas).
3. Fuentes de luz externa.
4. Hipoperfusión periférica.
5. Anemia.
6. Aumento del pulso venoso.
7. No detecta hiperoxia.
8. No detecta hipo ventilación.

1. 9. 5. Tratamiento quirúrgico en la EPOC

La cirugía para tratar o controlar la EPOC puede ser una opción para trastornos severos en pacientes muy seleccionados. Los dos tratamientos más usados para la EPOC son la cirugía de reducción del volumen pulmonar y el trasplante de pulmón.

1. 9. 5. 1. Cirugía de reducción del volumen pulmonar

Esta cirugía se utiliza para extraer las porciones enfermas de uno o ambos pulmones. La bullectomía puede ser necesaria en casos de bullas gigantes o neumotórax de repetición y cuando la bulla comprime el tejido pulmonar circundante lo que sucede en casos en los que las bullas ocupan más del 50% del hemitórax²⁴⁷. En los últimos años se han desarrollado técnicas endoscópicas de reducción de volumen aunque parece que por el momento los resultados son inferiores a las técnicas quirúrgicas convencionales.

1. 9. 5. 2. Trasplante pulmonar

Respecto del trasplante pulmonar, la EPOC es la indicación más frecuente. Un trasplante de pulmón reemplaza uno o ambos pulmones enfermos por aquellos de un donante. Por lo general, para ser considerado como candidato a un trasplante de pulmón, la actual normativa SEPAR recomienda considerar la indicación de trasplante en los siguientes casos²⁴⁸:

1. Remitir a un paciente para trasplante si el BODE > 5 puntos
2. Indicación de trasplante si el BODE es de 7-10 puntos y está presente alguno de los siguientes criterios:
 - a. Hospitalización con hipercapnia ($pCO_2 > 50$ mmHg) documentada.
 - b. Cor pulmonale.
 - c. $FEV_1 < 20\%$ y $DLCO < 20\%$ o enfisema homogéneo difuso.
 - d. Tener dependencia de una bomba de oxígeno

El trasplante de pulmón conlleva muchos riesgos y los donantes de pulmones no están disponibles fácilmente. A veces, esperar por un donante de pulmón puede llevar 2

años o más. Además, luego de la cirugía, necesitará tomar diferentes medicamentos durante el resto de su vida para prevenir el rechazo de los pulmones trasplantados y posibles infecciones. La mejor supervivencia de estos pacientes se obtiene en receptores menores de 50 años a los que se realiza un trasplante bipulmonar (48% a los 5 años).

1. 9. 6. Diagnóstico y tratamiento de las agudizaciones en la EPOC

Las agudizaciones en la EPOC (AEPOC), constituyen un importante problema, tanto por el impacto que tienen en la evolución y pronóstico de la enfermedad como en los costes sanitarios. El diagnóstico de las agudizaciones es clínico, pero a veces puede resultar difícil, dada la variabilidad de presentación de los síntomas por pacientes. Por este motivo un grupo de expertos ha definido la AEPOC como un deterioro mantenido en la situación clínica basal del paciente, más allá de la variabilidad diaria habitual, que aparece de forma aguda, y cursa con un aumento de la disnea, un aumento de la expectoración y un cambio en el aspecto del esputo, o cualquier combinación de estos tres síntomas, y que precisa un cambio terapéutico²⁴⁹.

En la historia natural de la enfermedad, las exacerbaciones son frecuentes y distintos estudios han demostrado que de promedio, los pacientes afectados pueden presentar una media de 1-4 al año²⁵⁰. La mayor parte de ellas pueden ser resueltas mediante tratamiento ambulatorio, pero aproximadamente una de cada 5 ó 6 necesitarán ingreso hospitalario. La probabilidad de desarrollar una agudización está relacionada con la gravedad y el estadio evolutivo, pero hoy sabemos que hay pacientes no agudizadores, con caídas importantes de la función pulmonar. Otro aspecto importante a destacar es que algunos pacientes presentan episodios agrupados, lo que plantea la duda de si realmente son nuevas exacerbaciones o son resoluciones incompletas del episodio precedente. Para distinguir estas situaciones, GesEPOC establece las definiciones de fracaso terapéutico, recaída y recurrencia.

Las repercusiones de las exacerbaciones son muy importantes. Más del 60% de los costes asistenciales son imputables a los ingresos por AEPOC, y hasta el 10% de las hospitalizaciones o el 2% de las urgencias son explicados por las AEPOC²⁵¹. También para los pacientes, pues está bien estudiado que después de una exacerbación, el FEV1 puede caer al menos 10 ml pudiendo atribuirse a las AEPOC el

25% de la caída total en la función pulmonar. Además, cada AEPOC incrementa el riesgo de fallecimiento en un 16%, y repercute de forma clara sobre determinados aspectos extrapulmonares, sobre la progresión de la enfermedad y sobre el pronóstico^{252,253,254}. A este respecto, Suissa et al.²⁵⁵, demostraron un pico de mortalidad durante los 3 primeros meses tras el episodio, reduciéndose el riesgo a partir de esa fecha. Además, los autores también observaron que la mortalidad aumenta de forma dramática si el episodio se repite, especialmente a las pocas semanas, acortándose el intervalo de tiempo entre hospitalizaciones a medida que aumenta su frecuencia.

1. 9. 6. 1. Diagnóstico de la agudización

Muchos de estos episodios se observan agrupados en racimos, lo que plantea la duda de si realmente son nuevas exacerbaciones o son resoluciones incompletas del episodio precedente. Para distinguir estas situaciones GESEPOC establece las siguientes definiciones:

- 1) Fracaso terapéutico: empeoramiento de los síntomas que sucede durante la propia agudización y que requiere un tratamiento adicional. La recuperación media es de aproximadamente 2 semanas.
- 2) Recaída: cuando se produce un nuevo empeoramiento de síntomas entre la finalización del tratamiento de la agudización y las 4 semanas posteriores.
- 3) Recurrencia: se produce cuando los síntomas reaparecen en un plazo inferior a un año desde la agudización precedente, después de un periodo de relativo buen estado de salud. Las recurrencias se consideran tempranas si aparecen entre las 4 y 8 semanas del episodio anterior y tardías si aparecen después de este periodo.

La mayoría de los autores definen la exacerbaciones agudas de la EPOC como la presencia de alguno de los siguientes hallazgos:

1. Aparición o aumento de la disnea.
2. Aumento de la tos.
3. Incremento de la expectoración.
4. Cambios en las características del esputo.

Habitualmente estos cambios se acompañan de variaciones en la medicación. En los registros diarios de síntomas se ha observado que más de la mitad de las agudizaciones no se notifican al médico.

Para la correcta evaluación primero se debe confirmar el diagnóstico previo de EPOC por la existencia de una espirometría previa (Figura 25).

Figura 25. Diagnóstico de agudización de EPOC.

Para documentar el empeoramiento de los síntomas se deberá conocer y describir cual es la situación basal del paciente, valorar el grado de disnea respecto a la situación basal y el incremento del volumen del esputo y/o cambios en su coloración. Si el paciente ha recibido tratamiento en las últimas 4 semanas de otra agudización no se puede etiquetar de nueva agudización sino de recaída o fracaso terapéutico. Existen otras enfermedades que también producen aumento de los síntomas en pacientes con EPOC, sin embargo la fisiopatología es distinta y el tratamiento también, por lo que no se deben contemplar como causa de agudización sino como diagnósticos alternativos.

Las causas de las reagudizaciones son las siguientes:

1. Infecciones:

- a. Las infecciones virales representan casi el 30-50% de todas las exacerbaciones de causa infecciosa: Rinovirus, Influenza, Parainfluenza, coronavirus, Adenovirus y Virus Respiratorio Sincitial.
 - b. Las bacterias identificadas con más frecuencia son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis* los gérmenes implicados en el 80-90% de las exacerbaciones bacterianas, y en reagudizaciones graves, Enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* pueden ser frecuentes. En pacientes más jóvenes, la *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* son frecuentes.
 - c. La coinfección por bacterias y virus se ha descrito hasta en un 25% de los pacientes hospitalizados.
2. Descompensación de patología concomitante (Insuficiencia cardíaca, cor pulmonale, hipertensión pulmonar, anemias o enfermedades sistémicas graves).
 3. Etiología desconocida, hasta un 30% de los casos.
 4. 5-10% de los casos la contaminación ambiental: Ozono, Partículas $\leq 10 \mu\text{m}$ de diámetro, dióxido de sulfuro y dióxido de nitrógeno.

También hay que señalar al respecto que debe diferenciarse lo que es una exacerbación de la EPOC de otros procesos nosológicos que pueden cursar con síntomas parecidos como neumonía, la insuficiencia cardíaca congestiva, el neumotórax, el derrame pleural, la tromboembolia pulmonar, las arritmias, etc. Por este motivo, la Guía GesEPOC, establece tres criterios diagnósticos de sospecha de AEPOC que serían, la existencia de un diagnóstico previo de EPOC, el empeoramiento mantenido de síntomas respiratorios, especialmente el aumento de la disnea respecto a la situación basal, incremento del volumen del esputo y/o cambios en su coloración y no haber recibido tratamiento para otra agudización en las últimas 4 semanas, pues en ese caso se debería considerar la posibilidad de un fracaso terapéutico o de recaída. Descartadas otras causas y cumpliendo estos tres criterios, se definiría el diagnóstico de agudización.

La sospecha de una agudización de la EPOC va a ser diferente según el nivel asistencial en el que nos encontremos. Por todo ello, y según que el ámbito asistencial en el que el paciente es atendido sea ambulatorio u hospitalario, se proponen distintos protocolos para la aproximación diagnóstica y terapéutica. La guía recoge en forma de algoritmo la sistematización de los pasos para afinar el diagnóstico y descartar otras causas.

En el nivel ambulatorio, se pone énfasis en la historia clínica detallada y pormenorizada, explorando los síntomas de la agudización, la historia de agudizaciones previas, la existencia de comorbilidades, la gravedad de la EPOC y los tratamientos previos. Además, se recoge la sistemática de la exploración física y de las exploraciones complementarias a seguir, donde se ha de considerar la realización de pulsioximetría, ECG, radiografía de tórax o bacteriología de esputo si procede, etc. (Figura 26).

Figura 26. Diagnóstico ambulatorio de la agudización de EPOC.

También en el ámbito hospitalario el algoritmo GesEPOC, hace recomendaciones del proceso a seguir añadiendo las pruebas especiales que puedan hacer al caso como analítica de sangre, gasometría arterial, TACAR, etc.

Completada la valoración inicial, se han de descartar otras causas del incremento de la disnea, teniendo en consideración que como se ha señalado muchos pacientes presentan comorbilidades que pueden explicar muchos de los síntomas de la AEPOC, especialmente la disnea.

En este sentido puede estar indicado realizar pruebas especiales como angio-TAC, o marcadores como dímero D, troponina o BNP si se sospecha la existencia de un TEP, de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca respectivamente, aunque existen trabajos que muestran que estos marcadores también pueden estar elevados en AEPOC, lo que se asocia a peor pronóstico²⁵⁶ (Figura 27).

Figura 27. Diagnóstico hospitalario de la agudización de EPOC.

Una vez establecido el diagnóstico, la guía GesEPOC, recomiendan establecer el grado de gravedad de la AEPOC, en este sentido frente al sistema tradicional basado en el consumo de recursos, los expertos relacionados con la Guía clasifican la gravedad de la agudización en leve, moderada, grave o muy grave siguiendo una serie de criterios clínicos, espirométricos, analíticos como gasometría, escalas de disnea etc. Los criterios de agudización grave o muy grave identifican riesgo de muerte, mientras que los criterios que se utilizan para identificar la agudización moderada están relacionados con el riesgo de fracaso terapéutico.

Para establecer la gravedad de la agudización nos basamos en los criterios de Anthonisen junto a otra serie de criterios que van apareciendo según aumenta la

gravedad de la reagudización. De esta forma clasificamos la gravedad de las agudizaciones en:

1. **Agudización Leve:** cuando aparece uno de los tres síntomas cardinales de Anthonisen:

- a. Aumento de disnea.
- b. Aumento de la purulencia del esputo.
- c. Aumento del volumen del esputo.

Y además uno de los siguientes hallazgos:

- a. Infección de las vías respiratorias altas en los tres últimos días.
- b. Fiebre sin otra causa aparente.
- c. Aumento de las sibilancias.
- d. Aumento de la tos.
- e. Aumento de la frecuencia respiratoria o cardíaca en un 20% sobre los valores basales.

2. **Reagudización moderada:** cuando aparecen dos de los tres síntomas cardinales.

- a. FEV1 basal < 50%.
- b. Comorbilidad cardíaca no grave.
- c. Historia de 2 o más agudizaciones en el último año.

3. **Reagudización Grave:** cuando aparecen los tres síntomas cardinales y algunos de los siguientes signos de alarma:

- a. Marcado aumento de la disnea (grados 3-4 mMRC).
- b. Cianosis de nueva aparición.
- c. Taquipnea > 25 respiraciones por minuto.
- d. Taquicardia o bradicardia.
- e. Uso de la musculatura accesoria en reposo.
- f. Confusión mental aguda.
- g. Edemas periféricos de reciente aparición.
- h. Disminución marcada de las actividades de la vida diaria.
- i. $\text{SpO}_2 < 90\%$ o $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$.
- j. Acidosis respiratoria moderada ($\text{pH } 7,30\text{-}7,35$)
- k. Comorbilidad grave y/o presencia de complicaciones (arritmias graves, IC..).

4. **Reagudización muy Grave:** Cuando supone una amenaza vital con:

- a. Parada respiratoria.
- b. Disminución del nivel de conciencia.
- c. Inestabilidad hemodinámica.
- d. Acidosis respiratoria grave ($\text{pH} < 7,30$).

En la revisión de la guía GesEPOC 2014, se propone para pacientes hospitalizados el uso del CURB-65 (confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad > 65) aunque se advierte que en otros pacientes este índice puede ser subóptimo. Por este motivo, se recomienda el índice DECAF desarrollado por Steer et al. Que utiliza los 5 predictores de mortalidad mas específicos: disnea basal, eosinopenia, consolidación, acidemia y fibrilación auricular (Tabla 5).

Tabla 5. Índice DECAF para pacientes hospitalizados por agudización de EPOC.

Variable	Puntuación
Disnea	
eMRCD 5a	1
eMRCD 5b	2
Eosinopenia ($< 0,05 \times 10^9/\text{l}$)	1
Consolidación	1
Acidemia ($\text{pH} < 7,3$)	1
Fibrilación auricular	1
Total índice DECAF	6

DECAF: disnea, eosinopenia, consolidación, acidemia y fibrilación auricular; eMRCD: escala de disnea de la Medical Research Council extendida.

Este Índice ha demostrado una excelente discriminación para mortalidad con un estadístico C de 0,86 (IC del 95%, 0,82-0,89) siendo más preciso que otros predictores clínicos de mortalidad²⁵⁷.

1. 9. 6. 2. Tratamiento de la agudización

Establecido el diagnóstico y la gravedad de la AEPOC, es preciso indicar el tratamiento, para lo que será necesario conocer la etiología en cada caso, lo que no siempre es fácil. Se considera que hasta en un tercio de las ocasiones no se llega a

conocer el agente causal, incluso se ha podido demostrar la presencia de coinfección por bacterias y virus hasta en un 25% de los pacientes hospitalizados, lo que indica una cierta susceptibilidad a la infección bacteriana tras el proceso viral²⁵⁸. Por este motivo aunque el análisis y cultivo del esputo puede estar indicado en pacientes hospitalizados, la mayoría de las veces serán los datos clínicos los mas indicados para pautar el tratamiento (Figura 28).

Figura 28. Tratamiento farmacológico de la agudización en función de la gravedad de la EPOC.

En este sentido la guía, siguiendo los trabajos de Anthonisen y col. recomienda el uso de antibióticos siempre que se cumplan dos de los siguientes tres criterios: aumento de disnea, purulencia en el esputo o incremento del volumen del esputo²⁵⁹. Por el contrario el esputo mucoso no se correlacionaba con infección bacteriana²⁶⁰. Las reagudizaciones graves y muy graves deben derivarse a un centro hospitalario con soporte vital básico y soporte vital avanzado respectivamente .

Las exacerbaciones leves y moderadas habitualmente pueden abordarse desde la atención primaria y tratarse de forma ambulatorio, siendo aconsejable realizar una revisión del paciente en las primeras 24-48 horas dependiendo de la severidad del

cuadro, con el objeto de comprobar la respuesta al tratamiento y valorar la derivación a un centro hospitalario cuando la evolución no sea favorable.

En general la Guía GesEPOC no recomienda el uso de antibióticos de forma generalizada en las AEPOC. En la actualización 2014, se cita una revisión sistemática realizada por Vollenweider y col.²⁶¹, en la que se concluye que en pacientes ingresados en cuidados intensivos, el uso de antibióticos produce beneficios importantes y consistentes, pero en el resto de pacientes no está tan claro por lo que, la recomendación se hace solo para pacientes que muestren cambios en la coloración del esputo sugestivos de infección bacteriana. Concordando con esta estrategia Soler y col.²⁶², han demostrado que también en pacientes hospitalizados el aspecto del esputo puede ser un buen criterio para pautar antibioterapia.

En la guía se apuntan algunas líneas de investigación sobre el uso de biomarcadores, que pudieran predecir los casos de infección bacteriana y se citan algunos trabajos donde la proteína C reactiva parece ser el mejor biomarcador para recomendar el uso de antibióticos²⁶³, pero se advierte que no existen resultados concluyentes como para hacer recomendaciones al respecto.

Se aconseja utilizar un antibiótico durante una agudización siempre que aparezca un cambio en el color del esputo, como expresión indirecta de posible infección bacteriana. En la agudización moderada también está indicado cuando, en ausencia de purulencia haya incremento de la disnea y del volumen del esputo. En las agudizaciones graves la cobertura antibiótica es obligada. Las recomendaciones sobre el uso de antibióticos en la agudización de EPOC se detallan en la tabla 6.

Tabla 6. Recomendaciones sobre el uso de antibióticos en la agudización de EPOC.

Gravedad de la agudización	Gérmenes	Antibiótico de elección	Alternativa
Agudización leve	<i>H.influenza</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>M.catarrhalis</i>	Amoxicilina- ac.clavulánico	Cefditoren Moxifloxacino Levofloxacino
Agudización moderada	Igual que grupo A + <i>S.pneumoniae</i> resistente a penicilina Enterobacterias	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina- ac.clavulánico
Agudización grave-muy grave sin riesgo de infección por <i>P.aeruginosa</i>	Igual que el grupo B	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina- ac.clavulánico Ceftriaxona Cefotaxima
Agudización grave-muy grave con riesgo de infección por <i>P.aeruginosa</i>	Igual que el grupo B + <i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacino Levofloxacino a dosis altas	B-lactamasa con actividad antipseudomona

El riesgo de infección por *P.aeruginosa* se define por el uso de más de 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año, una función pulmonar con FEV1<50% y la presencia de bronquiectasias significativas o el aislamiento previo de *Pseudomonas* en esputo en fase estable.

En la actualización de 2014 se recomienda el uso de corticoides sistémicos en todas las agudizaciones que sean, como mínimo, moderadas ya que han demostrado acelerar la recuperación de los síntomas, mejorar la función pulmonar y disminuir los fracasos terapéuticos. Se cita además los resultados del estudio REDUCE²⁶⁴ publicado en 2013, en base al cual se aconseja tandas de tratamiento cortas. En dicho estudio se demostró que tratar 5 días con corticoterapia sistémica frente a pautas mas largas de 14 días producía similares resultados en cuanto a aparición de nuevas agudizaciones a los 6 meses (el 37,2 frente al 38,4%; p = NS), similar tasa de defunciones y menor tasa de exposición a los glucocorticoides.

Los corticoides sistémicos han demostrado acelerar la recuperación de los síntomas, mejorar la función pulmonar y disminuir el fracaso terapéutico. Deberá emplearse una tanda de corticoides de 7-10 días en las agudizaciones moderadas-graves y se valorará en las leves que no responden satisfactoriamente al tratamiento inicial. También se puede usar budesonida nebulizada como alternativa eficaz y segura a los corticoides orales.

La oxigenoterapia proporciona un gran beneficio a los pacientes con exacerbaciones agudas e hipoxemia, aunque si utilizamos altos flujos, podemos provocar hipercapnia. La administración de oxígeno deberá mantener una saturación de oxígeno (SatO2) de al menos un 90%. Se recomienda utilizar la mínima FiO2 para conseguir una PaO2 de 60 mm Hg (SatO2 > 90%) sin que se produzca una disminución importante del pH arterial (menor de 7,30). En casos de EPOC grave puede ser suficiente el objetivo de PaO2 >55%.

Existen dos formas tradicionales de administrar oxígeno: las gafas nasales y las mascarillas tipo Venturi, con las que podemos alcanzar una FiO2 de hasta el 50%. En pacientes estables con reagudizaciones leves y moderadas suele ser suficiente el uso de gafas nasales con una FiO2 entre el 24-28% (2-4 litros/minuto). En situaciones de insuficiencia respiratoria, reagudización grave o muy grave es necesario el uso de máscara de Venturi con reservorio con una FiO2 entre el 30-50%.

En algunos casos puede ser necesario además un apoyo ventilatorio, la ventilación mecánica, que puede ser invasiva o no invasiva. Son indicaciones de ventilación mecánica:

1. Taquipnea mayor de 30 respiraciones por minuto.
2. Acidosis moderada o grave ($\text{pH} < 7,25$ - $7,30$).
3. Alteración del nivel de conciencia.
4. Parada respiratoria.
5. Presencia de otras complicaciones como fallo cardiaco, alteraciones hidroelectrolíticas, inestabilidad hemodinámica grave, etc.

La ventilación no invasiva con presión positiva se ha convertido en un excelente tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica en pacientes con reagudización de EPOC grave. Esta medida debe considerarse cuanto antes en el fallo respiratorio, sobre todo antes de que se inicie una acidosis severa. Ha demostrado reducir la necesidad de intubación y la mortalidad en más de un 50%, así como la reducción de las complicaciones y de la estancia hospitalaria. Además es posible aplicar esta técnica en unidades diferentes a las unidades de cuidados intensivos. No debe aplicarse si los pacientes presentan paro respiratorio, alteraciones del nivel de conciencia o riesgo importante de aspiración.

La ventilación mecánica invasiva requiere intubación endotraqueal por lo que debe ingresarse al paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se reserva para los pacientes que presenten un deterioro sistémico multiorgánico, con disminución del nivel de conciencia y/o fracaso de la ventilación mecánica no invasiva junto con los demás tratamientos.

Son criterios de ingreso de un paciente con reagudización de EPOC en la unidad de cuidados intensivos los siguientes:

1. Agudización muy grave.
2. Disnea grave que no responde al tratamiento inicial.
3. Hipoxemia grave a pesar del tratamiento ($\text{PaO}_2 < 40$ mmHg).
4. Hipercapnia o acidosis respiratoria a pesar de ventilación no invasiva.
5. Necesidad de Ventilación Mecánica Invasiva.

También en la actualización 2014, se aportan nuevas evidencias respecto de la utilidad de la rehabilitación insistiendo en la importancia del entrenamiento de la

musculatura periférica como principal componente de la rehabilitación²⁶⁵, y destacando la incorporación de programas de entrenamiento muscular respiratorio específico y de intervención nutricional por su repercusión sobre la calidad de vida, el mantenimiento de la masa muscular y la recuperación de los pacientes tras la AEPOC^{266,267}.

Una vez pasado el periodo agudo, corregida la reagudización, para dar al paciente de alta se debe de mantener y ajustar el tratamiento habitual: revisar la técnica inhalatoria del enfermo, broncodilatación de larga duración de base, corticoides inhalados indicados en pacientes con fenotipo agudizador o mixto, inhibidores de la FD4 indicados para el fenotipo agudizador con bronquitis crónica, oxigenoterapia según necesidades.

Adicionalmente se harán una serie de recomendaciones que el paciente debe cumplir con la finalidad de evitar o espaciar el número de reagudizaciones:

1. Abstinencia tabáquica
2. Recomendación de ejercicio regular (valorar rehabilitación respiratoria tras hospitalización).
3. Mantener y ajustar el tratamiento habitual .
4. Antibióticos si se cumplen las indicaciones.
5. Corticoides orales 7-10 días.
6. Valorar Ventilación mecánica no invasiva.
7. Control clínico en 2-4 semanas.
8. Asegurar correcta cumplimentación.
9. Planificación de cuidados de enfermería.
10. Garantizar continuidad asistencial.

1. 9. 7. Atención al paciente con EPOC al final de la vida. Cuidados paliativos

Muchos pacientes con EPOC avanzada pueden beneficiarse de los cuidados paliativos. Los cuidados paliativos (CP) son las atenciones que se brindan para mejorar la calidad de vida de los pacientes con una enfermedad grave o potencialmente mortal. La meta de los cuidados paliativos es prevenir o tratar los síntomas, los efectos secundarios de los tratamientos y los problemas psicológicos, sociales y espirituales relacionados con la enfermedad. Los CP en sí mismos no aceleran la muerte, mejorar la calidad de vida.

Estos cuidados se reservan a pacientes con elevada probabilidad de fallecer en los próximos meses. La comunicación con el paciente y los familiares o cuidadores es fundamental. Se debe atender de forma especial al tratamiento farmacológico de la disnea y de la ansiedad/depresión.

La última novedad es que se reconoce al candidato al final de vida y se propone una estrategia de comunicación dirigida al paciente y al cuidador, además de un óptimo control de síntomas recurriendo, si hace falta, a los opiáceos para alivio de la disnea o a los ansiolíticos y antidepresivos.

Entre los síntomas asociados a la EPOC avanzada el más prevalente es la disnea, presente en el 97% de los pacientes, seguido de somnolencia, falta de energía y el dolor. La presencia de depresión se puede detectar en casi el 50% de los pacientes, mientras que la prevalencia de ansiedad alcanza el 25%.

1. 10. VARIABILIDAD Y ADECUACION DE LA PRÁCTICA MÉDICA EN LA EPOC

El problema de la variabilidad en la práctica médica se conoce desde los años. La existencia de variaciones significativas va a repercutir de forma negativa en la calidad asistencial poniendo de manifiesto tres tipos de problemas: un problema de efectividad, un problema de eficiencia y un problema de accesibilidad. Ante estos problemas existe la necesidad de buscar soluciones mediante aquellos métodos o estrategias de garantía de calidad que sean más efectivas en la disminución de la variabilidad.

Tradicionalmente, se han propugnado distintos métodos para mejorar la calidad de la asistencia sanitaria, reduciendo el margen para la arbitrariedad y el azar. Entre estos destacan las auditorías médicas, la investigación de resultados, la elaboración de guías clínicas, protocolos y vías clínicas etc.

La práctica clínica no es un fenómeno exacto y reproducible al realizarse en un marco de trabajo con un elevado grado de incertidumbre. Muchas decisiones médicas parecen arbitrarias, altamente variables y sin explicación obvia y traen como consecuencia un marco de trabajo con un gran grado de incertidumbre. La arbitrariedad (arte de la medicina, ojo clínico) tiende a deteriorar la calidad de la atención médica, producir un efecto lesivo sobre el crédito profesional y, en definitiva, a cuestionar la

eficiencia del sistema²⁶⁸. La evidencia demuestra que hay una enorme variabilidad en la práctica clínica.

Por ejemplo, en los EEUU dependiendo de la ciudad en que habite, la probabilidad de que a un hombre de 80 años le haya sido practicada una prostatectomía varía del 20 al 60%; para una mujer, la probabilidad de tener extirpado su útero a la edad de 70 años varía entre el 20% y el 75%; la probabilidad de que a una persona mayor de 65 años le haya sido practicado un CBAC puede triplicarse. El uso de algunos procedimientos clínicos puede ser hasta 12 veces mayor en una región que en otra²⁶⁹.

En España existe una amplia variabilidad en la disponibilidad de tecnologías o en su utilización. Por ejemplo, la utilización de mamografía en unas Comunidades Autónomas (CCAA) con respecto a otras puede ser hasta seis veces mayor y se asocia a numerosos factores^{270,271}. También se ha documentado una amplia variabilidad interpaíses en la distribución de tecnologías o en su uso y resultados. Por ejemplo, ajustado por población, España tiene la tercera parte de unidades de radioterapia que los EEUU, pero sobrepasa al mismo país en un 50% en máquinas de litotricia extracorpórea²⁷².

Mientras que en España se prescriben 1,7 recetas por visita médica, en los EEUU esa cifra es de 0,35.

La variabilidad en la práctica médica depende de muchos factores entre los que destaca la incertidumbre que subyace a la toma de decisiones en medicina, pero existen otros muchos. Por ejemplo, el nivel socioeconómico²⁷³ o el número de médicos y lo activos que éstos sean en el uso de la tecnología.

Además de la variabilidad en el uso, existe una amplia variabilidad en los resultados. Por ejemplo, la mortalidad de los pacientes en diálisis puede ser cinco veces mayor en un centro que en otro²⁷⁴.

La supervivencia a los cinco años para pacientes en programa de diálisis es del 40% en los EEUU, 59% en Europa, y 61% en Japón; estas diferencias persisten después de controlar los resultados por edad y comorbilidad²⁷⁵. La mortalidad en pacientes sometidos a CBAC varía notablemente dependiendo del hospital en que se practique.

A la vista de la variabilidad en el uso de la tecnología médica surgen preguntas sobre si algunos de los procedimientos se realizan sin estar clínicamente indicados.

Para responder a estas preguntas, el método más desarrollado es el llamado "método de uso apropiado"²⁷⁶. Con este método se ha objetivado que la proporción de uso inapropiado puede variar desde el 2% al 75%. Por ejemplo, en los EEUU, entre una cuarta parte y dos tercios de las endoscopias digestivas, angiografías coronarias, CBAC, angioplastias coronarias, o endarterectomías carótideas son realizadas por razones dudosas o inapropiadas²⁷⁷.

Una alta proporción de uso inapropiado ha sido observada también en otros países con otro tipo de incentivos. Por ejemplo, en el Reino Unido, con presupuesto fijo y centralizado y médicos asalariados, la proporción de coronariografías o CBACs inapropiadas es similar a la de los EEUU.

Las variaciones en la práctica médica se han observado en prácticamente cada paso del proceso, sea en la anamnesis, la exploración física, la interpretación de pruebas diagnósticas o la respuesta terapéutica. Las razones que expliquen esta variabilidad pueden tener sus orígenes en las características de los pacientes y en las características del sistema sanitario, estado de salud de la población, o en las características de los médicos.

Existen diferentes "patrones" de práctica clínica, según trabajen los médicos aislados o en equipo, con o sin protocolización de actividades, con consulta programada o no y con ejercicio en el sistema público o privado. Hay también diferentes "estilos" de práctica clínica. La práctica, en apariencia adherida al rigor y ortodoxia científica, depende en realidad de actitudes personales del médico, motivaciones, estímulos y creencias etc.

A pesar de estas fuentes de variabilidad que contribuyen a su explicación permanece una variabilidad no explicada o no explicable cuya magnitud no es residual. El origen de esta fuente de variabilidad cabe buscarlo en otra dimensión de la práctica clínica y el origen más señalado recae sobre la calidad de la evidencia científica que subyace a la toma de decisiones.

Por este motivo, a la hora de normalizar la práctica médica hay que procurar integrar todas las evidencias científicas con la experiencia y las recomendaciones de los expertos. Las Guías Clínicas pueden ser un buen instrumento para "guiar" la toma de decisiones de los clínicos, aunque éstas deban adaptarse a cada paciente, pues la medicina no es una ciencia exacta sino biológica, y la variabilidad, hace que cada caso sea diferente, exigiendo por tanto "criterio médico" para adaptar a cada caso las

recomendaciones. Las Guías de práctica clínica, aun con todo son un instrumento útil para el clínico por cuanto sintetizan la evidencia científica disponible, permiten mejorar la calidad asistencial, procurando la mayor uniformidad en las actuaciones clínicas, mejorando la relación coste-efectividad, y señalan las áreas de incertidumbre donde la evidencia no es grande focalizando objetivos para la investigación.

En el ámbito del manejo de los pacientes con EPOC, existen pocos estudios que analicen las causas, consecuencias y el grado de variabilidad en las tomas de decisiones de los médicos. Uno de los primeros fue llevado a cabo en 1997 por la *British Thoracic Society* y el *Royal College of Physicians* de Londres²⁷⁸. Estas entidades hicieron una primera auditoria en 38 hospitales con 1400 pacientes concluyendo que los procedimientos y estilos de práctica clínica distaban mucho de parecerse a las recomendaciones de expertos, demostrando además grandes diferencias entre hospitales. Los mismos autores repitieron la auditoria en 2003, confirmando las mismas conclusiones²⁷⁹.

En España, el estudio AUDIPOC²⁸⁰, auditó la variabilidad del manejo de las exacerbaciones de la EPOC y tras un estudio piloto, se han hecho posteriormente distintos cortes en 2008 y 2011 dentro del programa AUDIPOC Europa. En el segundo caso con la participación de 94 hospitales de todas las comunidades que incluyeron 5.271 pacientes, poniendo de manifiesto la variabilidad tanto en la práctica médica como en los resultados en salud medidos como la mortalidad intra y extrahospitalaria, los reingresos o la estancia media.

En la literatura médica existen múltiples referencias a la variabilidad en el diagnóstico de la EPOC, destacando en unos casos el alto grado de infradiagnóstico como de sobrediagnóstico^{281,282}. Según algunos estudios epidemiológicos, el porcentaje de pacientes que permanecen sin diagnosticar es de aproximadamente el 75% de todos los afectados siendo también alto el número de falsos positivos²⁸³.

La mayor parte de las Guías, ponen especial énfasis en la importancia del papel del tabaquismo y la espirometría como indicadores claves para evaluar la calidad del diagnóstico²⁸⁴. Al respecto muchos estudios tanto en España como en el extranjero siguen poniendo de manifiesto grandes variaciones entre profesionales, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, destacando en la mayoría de ellos el bajo uso de la espirometría que condiciona errores importantes en el diagnóstico tanto por sobre diagnóstico como por infra diagnóstico^{285,286}. Sorprendentemente, contra lo que cabría

suponer, pues la mayor especialización y la mejor dotación de recursos debería marcar diferencias y mostrar mejores niveles de calidad en la práctica clínica en los hospitales, estos errores se producen tanto a nivel hospitalario como en atención primaria. Y así la auditoria del grupo de Pellicer Ciscar y col., realizada en hospitales concluye de forma contundente que el diagnóstico de EPOC en hospitales es deficiente y la falta de espirometría es la causa más frecuente de la baja calidad diagnóstica.

Otro aspecto a considerar, es la adecuación de las prescripciones terapéuticas en pacientes con EPOC. Las guías de práctica clínica en general escalonan la intensificación del tratamiento en función de la gravedad, sin embargo en una explotación de datos del estudio IDENTEPOC, de Miguel y col.²⁸⁷, concluyeron que los tratamientos prescritos por los médicos, no seguían las guías sino que tenían también en cuenta otros parámetros individuales como la disnea, la situación del paciente en cuanto a su calidad de vida etc. El estudio IBERCOP mostró que cerca del 80% de los pacientes no habían sido diagnosticados previamente y mas del 50% de los casos graves no habían recibido tratamiento específico. Existe un elevado porcentaje de personas con un diagnóstico de EPOC no confirmado con pruebas de función respiratoria. En un sentido similar, el estudio EFRAN²⁸⁸, puso de manifiesto que la mayor parte de los pacientes ingresados por exacerbaciones, no seguían ningún tipo de rehabilitación respiratoria a pesar de ser una indicación de las guías desde los primeros estadios de la enfermedad.

Otro trabajo realizado en EEUU por Murlarsky y col., demostró que las pautas de tratamiento y seguimiento en los pacientes del estudio.se ajustaban a la norma solo en el 58% de los casos (60,4% en las exacerbaciones y 46,1%, durante las fases estables²⁸⁹, lo que prueba que el problema es generalizado. El estudio demostró además una gran variedad geográfica, y que los pacientes con rentas mas bajas el incumplimiento era aún mayor.

¿Podría asegurarse que el incumplimiento de las guías, traducen en realidad un problema de calidad asistencial? Hasta cierto punto, en la medida en que el desempeño medico se desvía de las propuestas de los expertos emitidas a la luz de la evidencia científica, que es en realidad los que son las guías, habría que decir que sí. Pero por otro lado, también se ha comentado que las guías son recomendaciones generales, que hay que aplicar de forma individual en cada contexto clínico. En cualquier caso, parece que la implantación de estrategias de evaluación de la calidad y de gestión de la calidad de procesos contribuye a disminuir la variabilidad y a mejorar los resultados. En este sentido el trabajo de Price y col²⁹⁰ demostró en el reino Unido, tras una auditoria en

varios hospitales, que la implantación de programas de calidad, disminuye la morbimortalidad de los pacientes en la EPOC.

Para profundizar en este campo, de manera que se pueda medir mejor la calidad asistencial, se han propuesto otras metodologías de evaluación de la calidad. Una de las mas usadas es la elaboración de estándares de calidad, que son indicadores medibles y evaluables elaborados a la luz de la evidencia científica, y que establecen criterios, porcentajes de cumplimentación y elementos de evaluación de la asistencia médica.

En el campo de la EPOC, los trabajos mas relevantes en este sentido han sido los publicados por el grupo de calidad asistencial de la SEPAR, que encabeza Soler-Cataluña J.J. y col.²⁹¹, que proponen tres grandes grupos de estándares de calidad en el manejo de la EPOC. Un primer grupo que serían estándares de calidad clave de obligado cumplimiento, otro grupo que denominan estándares de calidad convencionales y un tercero de carácter administrativo y de gestión pensados para ser utilizados por la administración sanitaria. En su trabajo, destacan la utilidad de esta metodología para acreditar la calidad de la atención a los pacientes con EPOC. En total identifican 42 estándares, con sus correspondientes criterios de calidad, el nivel de evidencia y los indicadores para medirlos. Unos son aplicables en todos los niveles asistenciales y otros solo en el nivel de atención primaria o de hospitalaria. Los estándares hacen referencia la diagnostico de la EPOC, al tratamiento en fase estable, al tratamiento de la exacerbación, a la evaluación inicial, la clasificación, los criterios de derivación, la indicación de exploraciones complementarias, el seguimiento etc. Todos ellos se agrupan en 5 apartados, el primero de ellos incluye los estándares de calidad asistencial considerados clave, que serían de obligado cumplimiento, pues de la contrario se consideraría la calidad asistencial mala. El resto se agrupan según las distintas fases del proceso asistencial, incluyendo uno con estándares a cumplir por la administración. Los indicadores permiten medir cada uno de los estándares, e incluyen 10 también considerados claves para asegurar un mínimo de calidad, 25 serian indicadores convencionales y 7 los del bloque administrativo.

En función del porcentaje de cumplimiento, los indicadores se clasificarán en deficientes o aceptables, y en su conjunto permitirán calificar la calidad asistencial en tres grupos a saber:

1. **Calidad asistencial global deficiente (CAD):** cuando no se superen los 10

estándares clave.

2. **Calidad asistencial global suficiente (CAS):** cuando se superen los 10 estándares clave y además la puntuación total se sitúe entre el 50 y el 84% del valor máximo posible aplicable según cada caso.
3. **Calidad asistencial global excelente (CAE):** cuando se superen los 10 estándares clave y además la puntuación total sea igual o superior al 85% del posible valor aplicable según cada caso.

Teniendo en cuenta la incorporación continua de nuevo conocimiento y de nuevas evidencias, los autores hacen la salvedad de que estos estándares deben revisarse al menos cada 3 años para asegurar su vigencia.

2. JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

El presente estudio se justifica por la alta prevalencia de la EPOC en nuestro entorno y por tratarse de una enfermedad infradiagnosticada, infracontrolada e infratratada. Estas circunstancias hacen que la EPOC sea una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en España. Adicionalmente contribuye a una disminución de la esperanza de vida y de la calidad de vida, junto a un aumento del coste sanitario y social.

La OMS estima que actualmente existen 210 millones de personas en el mundo que padecen EPOC²⁹². Una revisión sistemática estima que la prevalencia de EPOC en la población general es de alrededor del 1% en todas las edades, incrementándose al 8-10% o superior en aquellos adultos de 35 años o más²⁹³. En Europa la prevalencia, según los resultados de una revisión sistemática, varía entre el 2,1% y el 26,1%, dependiendo del país, los diferentes métodos utilizados para estimar la prevalencia en términos de definición, de escalas de gravedad y de grupos de población²⁹⁴.

En España, hasta hace poco, el único estudio de prevalencia de EPOC y ámbito nacional disponible era el estudio IBERPOC, en el que la prevalencia de EPOC fue del 9,1% (14,3% en hombres y 3,9% en mujeres)²⁹⁵. Según el hábito tabáquico, la prevalencia fue del 15,0% en fumadores, 12,8% en ex-fumadores y 4,1% en no-fumadores. El estudio IBERPOC encontró además diferencias muy importantes en diferentes regiones. Un aspecto muy importante de los resultados del estudio IBERPOC fue el alto grado de infradiagnóstico, pues el 78,2% de los casos confirmados por espirometría no tenían diagnóstico previo de EPOC. IBERPOC estimó que en España 1.228.000 personas entre 40 y 69 años padecían EPOC.

Recientemente, en el estudio EPI-SCAN²⁹⁶, la prevalencia actual de EPOC en la población de 40 a 80 años, definida por el criterio GOLD como un cociente FEV1/FVC < 0,70 postbroncodilatador, fue del 10,2% (15,1% en varones y 5,7 % en mujeres). Comparado con el estudio IBERPOC, el infradiagnóstico de EPOC en España se redujo sólo levemente del 78% al 73%, aunque sí se apreció una gran reducción del infratratamiento de la EPOC en España dentro de este marco de 10 años, del 81% al 54% ($p < 0,05$)²⁹⁷. La prevalencia de EPOC incrementa debido al envejecimiento de la población y, sobre todo, al aumento de la prevalencia entre la población femenina fumadora.

Actualmente y según EPI-SCAN, se estima que 2.185.764 españoles padecen EPOC con edad entre 40 y 80 años. Por sexos, las cifras corresponden a 1.571,868 hombres y 628,102 mujeres. Y ya que el 73% aún no están diagnosticados, puede decirse que más de

1.595,000 españoles aún no lo saben y por tanto no reciben ningún tratamiento para su EPOC.

El impacto de la EPOC viene definido por su alta mortalidad, siendo en la actualidad la cuarta causa de muerte en el mundo y la OMS estima que será la tercera en el año 2030²⁹⁸. Dadas sus características de enfermedad crónica y progresiva, la EPOC supone un coste elevado, tanto en consumo de recursos sanitarios, como en pérdida de la Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes. La estimación de los costes de la EPOC en España revisados en el documento Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, se estima en 750-1000 millones de €/año, incluyendo los costes directos, indirectos e intangibles²⁹⁹. El coste medio directo por paciente con EPOC se estima entre 1.712 y 3.238 €/año. Estos costes directos se distribuyen en gastos hospitalarios (40-45%), fármacos (35-40%) y visitas y pruebas diagnósticas (15-25%)³⁰⁰.

La EPOC es una enfermedad muy heterogénea y por ello no es posible categorizarla utilizando sólo el grado de obstrucción bronquial determinado mediante el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), como se venía haciendo. La denominación de fenotipo se utiliza para referirse a formas clínicas de los pacientes con EPOC³⁰¹. La Guía GesEPOC propone cuatro fenotipos con valor pronóstico y que determinan un tratamiento diferenciado³⁰²: Fenotipo no agudizador, fenotipo mixto EPOC–asma, fenotipo agudizador con enfisema y fenotipo agudizador con bronquitis crónica. Los valores del FEV1 solo permiten conocer la gravedad funcional. Para conocer la gravedad real de un paciente con EPOC es necesario un abordaje integral que incluya síntomas, función pulmonar, exacerbaciones y enfermedades asociadas. Tanto la GOLD³⁰³, como la GesEPOC³⁰⁴ contemplan en sus recomendaciones una propuesta multidimensional de la gravedad, recomendando el uso del índice BODEX en atención primaria y el Índice BODE en atención especializada. Finalmente, a la hora de valorar la gravedad, además de la clasificación fenotípica y los índices citados, también tendremos que objetivar la comorbilidad asociada de manera objetiva mediante el índice de Charlson³⁰⁵.

El tratamiento de la EPOC ha de ser individualizado, en función del fenotipo, la gravedad, las exacerbaciones y la comorbilidad del paciente. De forma general se establecen medidas preventivas, como dejar de fumar, vacunación antigripal y antineumocócica, así como modificación del estilo de vida. Los broncodilatadores son el tratamiento de primera línea (anticolinérgicos de corta o larga duración, beta 2 adrenérgicos de corta y/o larga duración. La asociación de beta 2 adrenérgicos con corticoides inhalados, permiten en los fenotipos susceptibles un buen control de los síntomas. Los corticoides

orales y teofilinas constituyen el principal arsenal terapéutico. Aunque sólo modifican el curso de la enfermedad el cese del tabaquismo y la oxigenoterapia domiciliaria cuando está indicada. Las reagudizaciones son aquellos cambios clínicos que conlleva empeoramiento mantenido de los síntomas, más allá de las variaciones diarias y que son agudos en su inicio. En estas situaciones la principal intervención es optimizar la broncodilatación, aumentando la dosis y/o frecuencia de los broncodilatadores de acción corta y rápida, empleo de corticoides sistémicos y antibióticos, especialmente en presencia de esputos purulentos. Las reagudizaciones graves y muy graves conllevan el ingreso hospitalario. El alta hospitalaria se considerará cuando haya estabilidad clínica y gasométrica y, si el paciente es capaz de controlar su enfermedad en el domicilio³⁰⁶.

La adecuación del tratamiento durante el seguimiento se basa en que el tratamiento broncodilatador ejerce su efecto solamente durante su administración, por lo que es muy probable que la retirada o cambio por otro de menor potencia o duración de acción produzca un empeoramiento³⁰⁷. Esto es especialmente importante en el fenotipo mixto, en los que se puede ensayar la reducción de dosis de corticoides inhalados (CIs) hasta encontrar la dosis mínima eficaz. No se recomienda dejar a los pacientes con fenotipo mixto EPOC-Asma con tratamiento con broncodilatadores de larga duración sin CIs. Aunque se debe individualizar la indicación, no se debe intentar retirar los CIs a los pacientes con prueba broncodilatadora positiva o eosinofilia en el esputo durante el tratamiento con CIs³⁰⁸.

En la adecuación del tratamiento durante el seguimiento del fenotipo agudizador no es posible especificar una pauta de reducción de tratamiento en caso de estabilidad. Para plantear una reducción deberá haber transcurrido al menos un año sin reagudizaciones. En todo caso deberá realizarse según el juicio clínico comenzando con los fármacos que probablemente son menos activos o que presentan mayor probabilidad de efectos adversos.

3. HIPOTESIS DE TRABAJO

HIPOTESIS DE TRABAJO

Con frecuencia el diagnóstico de EPOC solo se establece cuando aparece sintomatología, fundamentalmente disnea y limitación al ejercicio. Sin embargo, esto suele ocurrir en estadios evolutivos avanzados de la enfermedad, en numerosas ocasiones cuando existe una limitación severa al flujo aéreo.

El retraso diagnóstico impide el tratamiento del paciente en fases menos avanzadas, en las cuales las medidas profilácticas, fundamentalmente la cesación tabáquica, serían de mayor eficacia. La correcta utilización de los fármacos disponibles y nuevos fármacos actualmente en desarrollo, todavía podría hacer más importante la necesidad de un diagnóstico precoz.

Hasta hace 5 años el diagnóstico y la clasificación de la EPOC realizaba solamente mediante espirometría, con posterioridad se han clasificado a los pacientes en función del fenotipo, adecuando el tratamiento a éste según la gravedad medida no sólo por el FEV1, sino por los Índices BODEx y BODE, por lo que el presente estudio pretende responder a la siguiente pregunta:

¿Los pacientes diagnosticados de EPOC reciben tratamiento correcto según los nuevos criterios de las Guías GesEPOC, y este tratamiento se correlaciona con la gravedad de la EPOC definida por el Índice BODEX en el ámbito de la atención primaria en la provincia de León?.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

1. Estimar el porcentaje de pacientes diagnosticados de EPOC que reciben tratamiento correcto según las Guías GesEPOC en el año 2014 y correlacionarlo su gravedad de definida por el Índice BODEx.

Objetivos específicos

1. Conocer el hábito tabáquico de estos pacientes.
2. Estimar el porcentaje de pacientes que realizan actividades preventivas.
3. Conocer el perfil fenotípico de los pacientes con EPOC.
4. Estimar el porcentaje de pacientes con EPOC adiestrados en consulta para el manejo de inhaladores.
5. Estimar que profesionales realizan el seguimiento de los pacientes con EPOC.
6. Estimar el número de reagudizaciones en el último año.
7. Estimar el número de ingresos en el último año.
8. Conocer el número de fármacos prescritos por paciente.

5. MATERIAL Y METODOS

Para alcanzar los objetivos de conocimientos planteados, se ha realizado un estudio de acuerdo a las siguientes características metodológicas:

4. 1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio epidemiológico, transversal, multicéntrico, no controlado, definido por un conjunto de pacientes con EPOC diagnosticados y tratados siguiendo la práctica clínica habitual, en el ámbito de la atención primaria en la provincia de León.

4. 2. ÁMBITO GEOGRÁFICO

Se trata de un estudio llevado a cabo en el ámbito de la Atención Primaria de la provincia de León.

4. 3. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Pacientes ambulatorios diagnosticados y tratados de EPOC atendidos en Atención Primaria. Edad igual o superior a 35 años con antecedentes de tabaquismo (≥ 10 paquetes/año) y síntomas (disnea, tos y/o expectoración) que tengan realizada una espirometría con prueba broncodilatadora y un índice FEV1/FVC postbroncodilatadora $< 0,7\%$.

4. 4. PLANIFICACIÓN TEMPORAL

Se elaboró el protocolo del estudio, presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital de León. La recogida de datos se realizó en un año, de Noviembre de 2013 a Noviembre de 2014. El análisis estadístico se llevo a cabo durante el primer semestre 2015. Una vez finalizada la fase analítica, está previsto realizar un informe final conteniendo todos los resultados del estudio, en un periodo de tiempo de 12 meses siguientes, en los que está previsto realizar varias publicaciones antes de presentar la defensa de la Tesis Doctoral en el año 2015.

4. 5. DISEÑO MUESTRAL

4. 5. 1. Tamaño muestral

El tamaño muestral necesario para estimar el porcentaje de pacientes diagnosticados de EPOC que reciben tratamiento correcto según las Guía GesEPOC, y relacionarlo con la gravedad de la EPOC definida por el Índice BODEx, suponiendo un porcentaje del 20 %, con un nivel de confianza del 95 %, un error de 0,05 %, una precisión de un 2 % y una pérdida de casos por recogida de datos del 5 %, es de 755 pacientes.

4. 5. 2. Selección de la muestra

Se seleccionaron mediante un muestreo sistemático con arranque aleatorio a los pacientes con número par que acudieron a la consulta de modo consecutivo y que cumplían los criterios de inclusión. En el estudio se incluyeron un total de 833 pacientes de ambos sexos, mayores de 35 años, que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

4. 6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de ambos sexos, mayores de 35 años.
2. Pacientes con EPOC que tengan realizada espirometría postbroncodilatadora.
3. Pacientes diagnosticados y tratados de EPOC.
4. Pacientes con EPOC que firmen el consentimiento informado.

4. 7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes diagnosticados de EPOC que no tengan realizada espirometría.
2. Pacientes con EPOC no tratados.

3. Pacientes con EPOC correctamente diagnosticados y tratados que no quieran participar en el estudio.

4. 8. VARIABLES A ESTUDIO E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

Se recogen el Cuaderno de Recogida de Datos (ANEXO 1)

- 1) Datos demográficos: Edad (años) y Sexo.
- 2) Datos antropométricos: Peso, Talla e IMC.
- 3) Antecedentes familiares: EPOC y Déficit de α_1 -antitripsina.
- 4) Antecedentes personales: Tabaquismo y Polución ambiental.
- 5) Tabaquismo:
 - a) Fumador.
 - b) Edad de inicio tabaquismo.
 - c) Número de paquetes/año.
 - d) Escala analógico-visual o Estudio de motivación.
 - e) Test de Fagerström o Estudio de Dependencia física.
 - f) Estudio de la dependencia Psico-Conductual.
 - g) Tipo de intervención anti tabáquica:
 - i) Intervención básica.
 - ii) Intervención breve.
 - iii) Intervención Intensiva.
 - iv) Intervención especializada.
 - h) Tratamiento farmacológico:
 - i) Terapia sustituta de nicotina (TSN): chicles de nicotina, parches de nicotina.
 - ii) Bupropión.
 - iii) Vareniclina.
 - i) Número de recaídas.
 - j) Cooximetría en el aire respirado.
- 6) Espirometría basal y postbroncodilatadora: FEV₁/FVC, FEV₁ y FVC.
- 7) Fenotipo:
 - a) No agudizador.
 - b) Mixto EPOC-asma.
 - c) Agudizador con enfisema.
 - d) Agudizador con bronquitis crónica.
- 8) Gravedad mediante el índice BODEx para atención primaria:

- a) IMC (índice de masa corporal).
- b) FEV1 postbroncodilatador.
- c) Grado disnea (mMRC).
- d) Número de exacerbaciones graves.

9) Tratamiento:

- a) Abandono del tabaco.
- b) Oxigenoterapia domiciliaria.
- c) Actividades preventivas:
 - i) Vacunación antigripal.
 - ii) Vacunación antineumocócica: VNP23 y VNC13.
 - iii) Realización de ejercicio físico.
 - iv) Dieta equilibrada.
- d) Anticolinérgicos inhalados:
 - i) Corta duración: ipratropio.
 - ii) Larga duración (LAMA): tiotropio, aclidinio, glucopirronio.
- e) Agonistas β_2 corta duración inhalados: salbutamol, terbutalina.
- f) Agonistas β_2 de larga duración (LABA): salmeterol, formeterol, indacaterol, vilanterol.
- g) Corticoides inhalados (Csl): budesonida, fluticasona, beclometasona, ciclesonida, mometasona.
- h) Corticoides orales.
 - i) Inhibidores de fosfodiesterasa 4 (IFD4): roflumilast.
 - j) Teofilinas.
- k) Mucolíticos (carbocisteína, N-acetilcisteína).
- l) Rehabilitación.

10) Adiestramiento en el uso de inhaladores:

- a) Neumólogo.
- b) Médico atención primaria.
- c) Enfermería.

11) Seguimiento:

- a) Atención primaria.
- b) Atención especializada.

12) Número de Reagudizaciones en el último año.

13) Número de Ingresos hospitalarios.

4. 9. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

A todos los pacientes incluidos con diagnóstico de EPOC confirmado con espirometría basal y postbroncodilatadora que reciben tratamiento, se les registraron los datos demográficos, antropométricos, antecedentes personales y antecedentes de tabaquismo. A todo paciente con EPOC que acuda a la consulta se averiguó si es fumador o exfumador.

En los pacientes con antecedentes de tabaquismo y/o fumadores se realizó una valoración del consumo de cigarrillos, se calculó el número de paquetes año y se registró en la historia clínica, si lo tiene previamente realizado para valorar el porcentaje de pacientes con EPOC que continúan fumando, se realizó el diagnóstico de tabaquismo en EPOC previamente diagnosticada (figura 22). En el caso de que el paciente siga siendo fumador se le realizó la intervención terapéutica del paciente con EPOC y se recogieron los siguientes aspectos:

1. Identificación del consumo de tabaco: Se cuantificó el número de paquetes/año.
2. Cooximetría: se les realizó a todos los pacientes, fumadores, no fumadores y exfumadores para confirmar si continúan fumando o no y observar el grado de concordancia de lo que declaran sobre el consumo de tabaco y el consumo real que realizan, se recogió el valor numérico de 1-10 ppm.
3. Análisis del grado de dependencia física por la nicotina: se realizó el test Fagerström.
4. Análisis del grado de motivación para dejar de fumar: se realizó mediante la escala analógica-visual.
5. Análisis de autoeficacia.
6. Valoración del estado de ánimo: se recogieron los síntomas de depresión.
7. Análisis de intentos previos de abandono del tabaco: se registró el número.
8. Tratamiento para dejar de fumar en función del grado de motivación y la dependencia: En los que quisieron dejar de fumar, con alta motivación y baja dependencia se trataron con bupropion a dosis y tiempo estándar; si existe alta dependencia se prescribió bupropion, vareniclina o TSN a dosis altas, o bien terapia combinada de bupropion + TSN o bien vareniclina + TSN, opcionalmente se pudo utilizar bupropion combinado con vareniclina.
9. En los que no quisieron dejar de fumar se intentó la reducción del número de cigarrillos con TSN o con vareniclina.
10. Existe evidencia de que a mayor intensidad se producen tasas más altas de éxito. Finalmente, algunos pacientes necesitaron una intervención especializada, realizada en Unidades Especializadas de Tabaquismo, que realizaron la combinación del tratamiento psicológico con el farmacológico.

A los pacientes fumadores que hayan intentado dejar de fumar se les registraron el número de recaídas. A todos los pacientes fumadores, exfumadores y a los que estaban en fase de abandono del tabaco se le realizó un cooximetría.

Además deben de tener caracterizado el fenotipo o realizar la caracterización en el momento de la visita. Adicionalmente se les evaluará la gravedad de forma multidimensional mediante el índice de BODEX en atención primaria y se registrará el tratamiento adecuado a su fenotipo y nivel de gravedad. Se valorará la calidad de vida mediante el Cuestionario CAT. La elección del tratamiento según la práctica clínica habitual debe basarse en el fenotipo clínico del paciente y su intensidad se determinará por el nivel de gravedad multidimensional mostrado. Los cambios en la frecuencia o intensidad de las agudizaciones se deben considerar dentro de cada nivel de gravedad como un criterio para modificar la intensidad del tratamiento.

Se registró si habían sido adiestrados en el uso de inhaladores, así como en que nivel de atención y que profesionales sanitarios habían realizado dicho adiestramiento.

4. 10. RECURSOS MATERIALES

Se realizó un cuaderno de recogida de datos (CRD), todos las variables, así como datos sociodemográficos, firma de consentimiento informado se obtienen en una única visita y el resto de variables se extraen de la historia clínica del paciente. Se ha creado una base de datos en SPSS 20.0 para la introducción de los datos. Las básculas, espirómetros e historias clínicas informatizadas y demás instrumental clínico necesario, son las de los centros objeto del estudio.

4. 11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el conjunto del total de la muestra en estudio, tras depurar la base de datos de posibles errores, se realizarán las pruebas de estadística descriptiva; Las variables con distribución continua se resumirán mediante medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar y amplitud). Las distribuciones de variables discretas se resumirán mediante tablas de frecuencias.

Las proporciones se estimarán por intervalo de confianza del 95 %, utilizando la aproximación normal, o el método exacto de Wilson cuando las prevalencias sean muy extremas y los efectivos disponibles escasos. Para la comparación entre grupos se realizarán de la siguiente manera: las variables categóricas se analizarán mediante tablas de contingencias y aplicación pruebas de Chi cuadrado para diferencia entre proporciones.

Para las variables cuantitativas se utilizaran pruebas paramétricas o pruebas no paramétricas según la naturaleza de las variables. Para la comparación de medias tras la comprobación de normalidad con el *Test de Kolgomorov-Smirnov*, se utilizó la *T de Student* si la distribución es normal o el *Test de Mann-Whitney* cuando la distribución no es normal o el tamaño de la muestra es muy pequeño. La comparación múltiple de medias se realizó por medio de ANOVA o el *Test de Kruskal- Wallis* como prueba no paramétrica.

La relación entre el porcentaje de pacientes con EPOC correctamente tratados y la severidad de la EPOC (I. BODEx) se realizarán mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

El nivel de significación estadística mínimo se fijó en todos los casos como $p < 0,05$. Los resultados se expresan con sus IC al 95,5%. Los datos se analizaron con el programa SPSS 20.0.

4. 12. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La revisión bibliográfica se realizó mediante búsqueda de publicaciones manuales y a través de Internet en los últimos 10 años, si bien por su relevancia, se pudo incluir alguna referencia de estudios anteriores.

Se buscaron artículos científicos originales en las siguientes bases de datos bibliográficas: Medline a través del portal de *PubMed*³⁰⁹, *Embase*, *TRIPDATABASE*, *PASCAL BIOMED*, *IME*, *ISI WOK*, *SCI (Science Citation Index Expanded)*, la Biblioteca Virtual de la Salud (bvs), utilizando palabras claves, términos MeSH y descriptores en ciencias de la salud (DeCS): EPOC, tabaquismo, tratamiento, LAMA, LABA, disnea, calidad de vida, CAT, BODEX, reagudizaciones, fenotipos EPOC, gravedad, motivación, dependencia, etc., convenientemente combinadas según interesase la estrategia de búsqueda.

Para la búsqueda de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos en la *Cochrane Library* y en *Cochrane Library Plus* en español.

Las Guías de Práctica Clínica se buscaron en la *National Guidelines Clearinghouse* y en la Guía Salud en castellano.

4. 13. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El desarrollo de la investigación estuvo basada en la *Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki*³¹⁰ y en el *Código Deontológico* de la *Asociación de Colegios Médicos de España*. Se informó a los pacientes y familiares acerca de la naturaleza del estudio, voluntariedad de la participación en el mismo, de los objetivos propuestos. A cada paciente o familiar encargado de sus cuidados, se le facilitó una hoja con información sobre el estudio (Anexo II) y se le solicitó el consentimiento informado a participar en el estudio por escrito (Anexo II).

Se siguieron las directrices de la Comunidad Europea incluidas en la sección cuarta del capítulo V del “*Notice to Applicants*” y “*Notice to Marketing Authorisation Holders. Pharmacovigilance Guidelines*” de 29 de enero de 1999, así como los aspectos aplicables de la circular N° 15/2002 de la Agencia Española del Medicamento, de acuerdo con el Real Decreto 711/2002.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal (LOPD). De acuerdo a lo establecido por la legislación mencionada, los pacientes podían ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual debían dirigirse a su médico del estudio en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitieron a terceros los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso ofreció información que pudiera identificar directamente a los pacientes, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, no de la seguridad social, etc., en el caso de que fuera para los mismos fines del estudio descrito y se garantizó la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a la información personal quedó restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y al personal autorizado por el promotor, cuando fuera necesario para comprobar los datos y procedimientos del estudio,

pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos recogidos para el estudio se identificaron mediante un código y solo el médico del estudio/colaboradores pudo relacionar dichos datos con cada paciente y con su historia clínica. Por lo tanto, la identidad no se reveló a nadie que no estuvo relacionado con la investigación.

Igualmente, se informó a los pacientes que se tomaron todas las medidas de seguridad establecidas en el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y que está sometido a todas las prescripciones que les sean aplicables previstas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

6. RESULTADOS

6. 1. CARACTERÍSTICA DE LA MUESTRA

En total se incluyeron en el estudio 833 pacientes con EPOC que firmaron el consentimiento informado y cumplieron los criterios de inclusión. Las características de distribución de sexo, edad y hábitat se describen en la tabla 7, existiendo un predominio de varones con edades comprendidas entre los 55-64 años y del medio rural, con una edad media de 64,69 años (53,66-75,61) y 20,65 (4,47-36,08) años de evolución de la EPOC, $p<0,001$.

Tabla 7. Características sociodemográficas de la muestra.

	Frecuencias	Porcentajes
Sexo		
Varones	715	85,8
Mujeres	118	14,2
Total	833	100,00
Edad		
35-54 años	147	17,6
55-64 años	371	44,5
65-74 años	152	18,3
≥ 75 años	163	19,6
Total	833	100,00
Hábitat		
Rural	488	58,6
Urbano	354	41,4
Total	833	100,00

En los antecedentes personales, el factor etiológico más frecuentemente encontrado fue el tabaquismo (Tabla 8), el menos frecuente fue el déficit de alfa 1 antitripsina.

El antecedente de tabaquismo, EPOC y polución ambiental se observó más frecuentemente en varones en todos los estratos de edad, mientras que el antecedente de asma fue más frecuente en mujeres entre los 35-64 años, $p<0,001$.

Tabla 8. Antecedentes personales.

	Frecuencias	Porcentajes
Tabaco	722	86,67
No tabaco	111	13,33
Total		100.00
Polución ambiental	654	78,5
EPOC	127	15,2
Déficit de Alfa 1-Antitripsina	4	0.5
Asma	48	5,8
Total		100,00

6. 2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO EN PACIENTES CON EPOC

De los 722 pacientes con antecedentes de tabaquismo (86,67%), más de la mitad fueron exfumadores (57,45%), pero un tercio de los pacientes con EPOC siguieron siendo fumadores activos (29,30%), según se muestra en la figura 29. Los aspectos más importantes abordados en este grupo de sujetos fueron: identificación del consumo del tabaco, cooximetría, análisis del grado de dependencia física por la nicotina, análisis del grado de motivación para dejar de fumar, análisis de la autoeficacia, valoración del estado de ánimo, análisis de los intentos previos de abandono del tabaco y, en función de estos, intervención cognitivo conductual y tratamiento farmacológico.

Figura 29. Tabaquismo.

Los pacientes con antecedentes de tabaquismo llevaban fumando una media 35,26 (17,87-52,64) años, con un consumo medio de 28,36 (9,6-46,86) paquetes/año. En función del número de paquetes/año fumados y de los valores de la cooximetría se clasificó a los fumadores en leves (consumo < 5 paquetes/año y 15 ppm de CO espirado en la cooximetría), moderados (consumo de 6-15 paquetes/año y 16-20 ppm de CO en la cooximetría) y severos (consumo > 15 paquetes/año y > 20 ppm de CO en la espirometría). La mayoría de los fumadores fueron severos (58%), según se muestra en la figura 30.

Figura 30. Clasificación de los fumadores.

Para conocer realmente el número de fumadores activos y clasificarlos adecuadamente a la totalidad de la muestra se le realizó una cooximetría detectando que el 34,1% de los pacientes fumaron de forma habitual y el 1,1% lo hicieron de forma ocasional, de tal manera que fumaron realmente un total de 288 pacientes, el 35,11% (33,10-37,12), $p<0,05$ (Tabla 9).

Tabla 9. Valores de la cooximetría.

Cooximetría	Frecuencia	Porcentaje	IC 95%
No fumador: < 6 ppm	542	64,90	63,22-66,58
Fumador ocasional: 6-10 ppm	5	0,60	0,32-0,88
Fumadores: > 10 ppm	283	34,50	32,52-36,45
Total	833	100	

Al comparar el número de pacientes que afirmaron fumar con los resultados de la cooximetría, aunque se encontró un alto grado de concordancia (Figura 31), realmente fumaron 44 pacientes más de los que se declaraban fumadores, siendo todos ellos recaídas de pacientes exfumadores con EPOC que volvieron a fumar, $p<0,001$.

Figura 31. Comparación de fumadores declarados con fumadores reales (cooximetría).

$p<0,001$

Para realizar esta intervención a todos los pacientes que continuaron fumando (N=288) se les valoró el grado de motivación para dejar de fumar mediante una escala analógico-visual. Se clasificaron a los pacientes con baja motivación (0-3 puntos), motivación moderada (4-6 puntos) y alta motivación (7-10 puntos).

Tan sólo el 18,4% de los pacientes presentaron alta motivación para dejar de fumar (Figura 32), siendo los pacientes más motivados los fumadores que consumieron menor número de cigarrillos y los que tuvieron mayor número de reagudizaciones, $p < 0,001$. Por el contrario, los pacientes menos motivados fueron los que más paquetes-año fumaron, con menor tiempo de evolución, menor gravedad de la EPOC y los exfumadores, $p < 0,001$.

No se observaron diferencias significativas por estratos de edad, sexo y hábitat, $p > 0,05$. Se observaron diferencias significativas en cuanto a la motivación y otras variables: gravedad, agudizaciones, hospitalizaciones, consumo de fármacos y fenotipos, $p < 0,001$.

Figura 32. Grado de motivación para dejar de fumar en los pacientes con EPOC.

$p < 0,001$

Se les valoró el grado de dependencia mediante el Test de Fargestöm, presentando una dependencia alta en la mitad de los fumadores activos (49,5%), según se muestra en la figura 33. La dependencia alta fue mayor en los que fumaban más paquetes/año, en los que llevaron más tiempo fumando y en los que consumieron una mayor cantidad de cigarrillos.

Figura 33. Grado de dependencia del tabaco.

$p < 0,001$

En el test de recompensa, el 52,6% (50,5-54,7) tuvo una actitud negativa para dejar de fumar (Figura 34) y el 32,65% presentó un estado de ánimo bajo.

Figura 34. Test de recompensa en fumadores diagnosticados de EPOC.

$p < 0,05$

La media de intentos previos para dejar de fumar fue de 2,72 (1,74-3,69), Aunque los intentos para dejar de fumar variaron en función de si el paciente fue fumador activo o si era exfumador al realizar la prueba del Chi-cuadrado de Pearson (Tabla 10), $p < 0,001$.

Tabla 10. Intentos para dejar de fumar en pacientes con antecedentes de tabaquismo.

Tabaco	Fracasos previos			Total
	1 intento	2 intentos	3 o más intentos	
NUNCA FUMÓ	0	0	0	111
EXFUMADOR	163	213	102	478
FUMADOR ACTIVO	48	99	97	244
Total	211	313	199	833

p<0,001

En los pacientes con EPOC que fueron fumadores activos y en los exfumadores que tuvieron recaídas se aplicó el protocolo de intervención en pacientes fumadores con EPOC para dejar de fumar. Se valoró el tipo de intervención cognitivo-conductual antitabáquica en función del grado de motivación por la escala analógico-visual en todos los fumadores activos (N=288) mediante el Chi-cuadrado de Pearson. La intervención breve, con el protocolo de actuación antitabáquica, fue la intervención más realizada para cualquier grado de motivación, $p<0,001$ (Tabla 11). La mayoría de intervenciones se realizaron en los fumadores con baja motivación; se hicieron menos intervenciones cognitivo-conductuales en los pacientes con alta motivación para dejar de fumar, $p<0,001$.

Tabla 11. Tipo de intervención cognitivo-conductual en función de la motivación.

Motivación (Escala Analógico Visual)	Tipo intervención antitabáquica				Total
	No intervención	I. básica (consejo sanitario)	I. breve o (protocolo actuación)	Intervención especializada	
Baja (<4)	6	33	63	41	143
Moderada (4-6)	5	7	61	19	92
Alta (> 7)	2	2	37	12	53
Total	13	42	161	72	288

p<0,001

Se valoró el tipo de intervención cognitivo-conductual antitabáquica en función del grado de dependencia medido por el test de Fagerström en todos los fumadores activos (N=288) mediante el Chi-cuadrado de Pearson, siendo de nuevo la intervención breve, la actuación más frecuente llevada a cabo, para cualquier grado de dependencia, si bien se llevó a cabo el doble de veces en pacientes con dependencia moderada y alta (Tabla 12). La

mayoría de las intervenciones cognitivo-conductuales se llevaron a cabo en pacientes con alto grado de dependencia, $p<0,001$. La intervención cognitivo-conductual más frecuentemente empleada en función del test de recompensa fue la intervención breve en los pacientes con el test positivo, aunque la mayoría de los fumadores activos tenían un test de recompensa negativo 52,6% (50,5-54,7) $p<0,001$.

Tabla 12. Tipo de intervención cognitivo-conductual en función de la dependencia.

Motivación: T. Fagerström	Tipo intervención antitabáquica				Total
	No intervención	I. básica (consejo sanitario)	I. breve o (protocolo actuación)	Intervención especializada	
Baja (1-2)	2	1	35	7	45
Moderada (3-2)	6	8	66	20	100
Alta (5-6)	5	33	60	45	143
Total	13	42	161	72	288

$p<0,001$

El tipo de intervención antitabáquica más frecuente para dejar de fumar fue la intervención combinada (intervención no farmacológica + intervención farmacológica) en el 55,8% (52,2-59,4), $p<0,05$ (Tabla 13).

Tabla 13. Tipo de intervención antitabáquica.

Tipo intervención antitabáquica	Porcentaje	Bootstrap para Porcentaje ^a
		IC 95%
NINGUNO	,7	,1-1,4
INT. FARMA	24,2	21,3-27,4
INT. NOFARMA	19,3	16,5-22,2
AMBAS	55,8	52,2-59,4
Total	100,0	

^a $p<0,05$

La intervención no farmacológica más frecuentemente empleada fue la intervención breve o protocolo de actuación antitabáquica en aquellos pacientes que quisieron dejar de fumar en el 51,2% (47,8-54,8), $p<0,05$. Es de destacar que el 23,8% (20,9-27,0) de los pacientes no tuvo ningún tipo de intervención para dejar de fumar, $p<0,05$ (Tabla 14).

Tabla 14. Tipo de intervención no farmacológica para dejar de fumar.

Tipo Intervención no farmacológica	Porcentaje	Bootstrap para Porcentaje ^a
		IC 95%
No intervención	23,8	20,9-27,0
Intervención básica o consejo sanitario	6,9	5,1-9,0
Intervención breve o protocolo actuación	51,2	47,8-54,8
Intervención especializada	18,0	15,1-20,8
Total	100,0	

P<0,05

El tratamiento farmacológico más utilizado fue la vareniclina en un 35,7% (32,3-39,5), seguido del bupropion en el 25,1% (22,0-28,1), p<0,05 (Tabla 15). Tan sólo el 2,8% (1,7-4,0) recibió terapia farmacológica combinada.

Tabla 15. Tratamiento antitabáquico farmacológico.

Tratamiento farmacológico	Porcentaje	Bootstrap para Porcentaje ^a
		IC 95%
No intervención	19,1	16,5-21,9
TSN	17,3	10,7-20,1
Bupropion	25,1	22,0-28,1
Vareniclina	35,7	32,3-39,5
TSN + VRN	2,8	1,7-4,0
Total	100,0	

^a p<0,05

Del total de pacientes con EPOC que siguieron fumando (N = 288), con la intervención cognitivo-conductual y la intervención farmacológica dejaron de fumar el 51,05 (49,49-52,70) siendo la intervención más eficaz la intervención breve con vareniclina, p<0,001 (Tabla 16).

Tabla 16. Distribución del tratamiento farmacológico en fumadores activos con EPOC.

Dejaron de fumar	Tratamiento Farmacológico antitabáquico	Total
------------------	---	-------

	No intervención	TSN	BP	VRN	TSN + VRN	
NO	13	8	35	73	12	141
Si	12	7	40	86	2	147
Total	25	15	75	159	14	288

TSN: terapia de sustitución con nicotina. BP: Bupropión. VRN: vareniclina

6. 3. ESTIMACIÓN DEL PORCENTAJE DE LA MUESTRA QUE REALIZAN ACTIVIDADES PREVENTIVAS

Las actividades preventivas estudiadas y analizadas en los pacientes con EPOC incluyeron, además de la intervención antitabáquica, la actividad física regular, alimentación equilibrada, vacunación antigripal y vacunación antineumocócica.

6. 3. 1. Realización de ejercicio de forma regular

El 73,67% (71,78-75,65) de los pacientes con EPOC realizaron ejercicio de forma regular según se les había pautado por su médico de familia y/o neumólogo (Figura 35), siendo los fenotipos no reagudizadores los que más ejercicio realizaron. Los que menos ejercicio realizaron fueron los fenotipos agudizadores con Bronquitis Crónica grave, seguidos de los reagudizadores con enfisema, $p < 0,05$.

Figura 35. Realización de ejercicio físico regular en pacientes con EPOC.

6. 3. 2. Dieta equilibrada

El 88,76% de los pacientes siguieron una dieta equilibrada según las recomendaciones para pacientes con EPOC descritas en la introducción (Figura 36), siendo los pacientes que peor realizaron las recomendaciones dietética los fenotipos mixtos y los fenotipos reagudizadores graves. En menos del 5% se utilizan suplementos dietéticos especialmente en pacientes inmovilizados y caquéticos con EPOC.

Figura 36. Realización de dieta equilibrada en pacientes con EPOC.

6. 3. 3. Vacunación antigripal

La vacunación antigripal para prevenir la reagudización de la EPOC se realizó en el 89,7% de los pacientes, $p < 0,05$. Los pacientes más vacunados fueron los de niveles de gravedad moderada y grave, sin diferencias significativas por fenotipos (Tabla 17).

Tabla 17. Vacunación antigripal.

Vacuna Gripe	Frecuencia	Porcentaje	Bootstrap para Porcentaje ^a
			IC 95%
No	80	9,7	7,7-11,6
Si	743	89,7	87,8-91,8
Total	828	100,0	

$p < 0,05$

Se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo, edad y el hábitat de los vacunados, siendo los pacientes más frecuentemente vacunados los varones de ámbito rural, $p < 0,05$. Por grupos de edad, los que más vacunas antigripales recibieron son los de

edades comprendidas entre los 65-74 años, los que menos los de edades entre 35-54 años, $p < 0,001$ (Tabla 18), de reciente diagnóstico con pocos años de evolución de la enfermedad y frecuentemente no agudizadores.

Tabla 18. Porcentajes de vacunación antigripal por sexo, edad y hábitat.

	Frecuencias		% Vacunados	IC 95%	p
	Vacunados	No vacunados			
Sexo					
Varones	646	69	77,55	75,95-79,15	0,05
Mujeres	107	11	22,45	20,50-24,35	0,05
Total	753	80	100,00		
Edad					
35-54 años	92	55	12,21	10,36-14,06	0,001
55-64 años	203	21	26,45	24,49-28,41	0,001
65-74 años	296	3	39,30	37,52-41,17	0,001
≥ 75 años	162	1	22,04	20,03-23,81	0,001
Total	753	80	100,00		
Hábitat					
Rural	438	50	58,17	56,12-60,25	0,94
Urbano	315	30	41,83	40,29-43,37	0,94
Total	753	80	100,00		

La tasa de vacunación fue mayor en los pacientes ingresados, según se muestra en la tabla 19. El 66,86% no tuvieron ningún ingreso o tan sólo un ingreso por reagudización. No se recogieron en este estudio los pacientes con ingresos hospitalarios debidos a la gripe o a sus complicaciones.

Tabla 19. Número de ingresos en función de la vacunación antigripal en EPOC.

Vacuna Antigripal	Nº Ingresos								Total
	0	1	2	3	4	5	6	8	
No	46	10	12	9	4	0	0	0	81
Si	373	128	98	92	39	18	2	2	752
Total	419	138	110	101	43	18	2	2	833

La tasa de no vacunados fue más alta en los pacientes reagudizadores, para cualquier número de reagudizaciones producidas en el último año, según se observa en la figura 37.

El 9,61% de los no vacunados tuvieron reagudizaciones de su EPOC que requirieron ingreso hospitalario, $p < 0,001$.

Figura 37. Número de agudizaciones en función de la tasa de vacunación.

No existieron diferencias significativas en cuanto a la vacunación antigripal por tabaquismo, fenotipos, ni en cuanto a los niveles de gravedad de la EPOC. Se observó un mayor porcentaje con vacunación antigripal en los EPOC moderados y graves.

6. 3. 4. Vacunación antineumocócica

La vacunación antineumocócica para prevenir la aparición de neumonías y enfermedad neumocócica invasiva fue muy heterogénea. La tasa de vacunación con la VNP23 fue del 52,8% (49,3-56,4), siendo muy infrecuente la vacunación con VNC13 (Tabla 20). Es llamativo el alto porcentaje de pacientes no vacunados frente al neumococo y la baja tasa de vacunación con la VNC13.

Tabla 20. Tasa de vacunación antineumocócica en pacientes con EPOC.

Vacuna antineumocócica	Frecuencia	Porcentaje	IC 95 %	p
------------------------	------------	------------	---------	---

No Vacunados	355	42,61	39,6-46,1	0,05
VNP23	437	52,46	49,5-56,0	0,05
VNC13	6	0,72	0,1-0,91	0,05
VNP23 + VNC13	35	4,21	2,9-5,7	0,05
Total	833	100,0		

Los vacunados mayoritariamente con VNP23 correspondieron al fenotipo no reagudizador, seguidos del fenotipo reagudizador con bronquitis crónica (Tabla 21).

Tabla 21. Vacunación antineumocócica por fenotipos.

Vacuna Antineumocócica	Fenotipo				Total
	Fenotipo no reagudizador	Fenotipo mixto EPOC-Asma	Fenotipo reagudizador con enfisema	Fenotipo reagudizador con BC	
No	233	62	29	31	355
VNP23	244	47	52	94	437
VNC13	1	0	0	0	1
VNP23 + VNC13	7	4	9	14	34
Total	485	113	90	139	827

Los vacunados mayoritariamente en función del número de reagudizaciones fueron los que no presentaban ninguna agudización y los que presentaban una. En general, se vacunaron más los reagudizadores con la VNP23 (Figura 38).

Figura 38. Vacunación antineumocócica en función de las agudizaciones.

En función del número de ingresos, en general los más vacunados fueron los que no tuvieron ningún ingreso (Figura 39) y los que tuvieron entre 1-3 ingresos hospitalarios. Los pacientes con mayor número de ingresos fueron los que menor tasa de vacunación antineumocócica presentaron con cualquiera de las dos vacunas.

Figura 39. Vacunación antineumocócica e ingresos hospitalarios.

No se vacunaron con la vacuna antineumocócica VNP23 los pacientes con EPOC leve, casi la mitad de los pacientes con EPOC moderado y un tercio de los graves. Se vacunaron mayoritariamente los pacientes con EPOC moderado y grave (Figura 40). La vacuna VNC13 no se puso prácticamente en ningún estadio de gravedad.

Figura 40. Vacunación antineumocócica en función de la gravedad.

6. 4. ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE FENOTIPOS DE LA EPOC

Del total de los pacientes con EPOC incluidos en el estudio (N = 833), el 58,8% presentaron fenotipo no agudizador. El fenotipo menos frecuentemente diagnosticado fue el fenotipo mixto EPOC-Asma, tan sólo en el 10,8% casos (8,8-13,3), $p < 0,05$ (Tabla 22).

Tabla 20: Prevalencia de Fenotipos**Tabla 22. Prevalencia de fenotipos.**

Fenotipos	Frecuencia	Porcentaje	IC 95%	p
Fenotipo no reagudizador	488	58,8	55,2-61,9	0,05
Fenotipo mixto EPOC-Asma	113	13,6	11,3-16,3	0,05
Fenotipo reagudizador con enfisema	93	10,8	8,8-13,3	0,05
Fenotipo reagudizador con B. Crónica	139	16,7	14,2-19,3	0,05
Total	833	100,0		

Al clasificar los fenotipos en función de su gravedad, en el fenotipo no agudizador predominaron los EPOC moderados, en el resto de fenotipos predominan las formas graves, $p<0,001$ (Figura 41), siendo llamativo el escaso número de pacientes leves y moderados en los fenotipos reagudizadores con enfisema y/o bronquitis crónica. No hubo diferencias significativas entre los distintos fenotipos en función de la edad, el sexo, el consumo de tabaco, las reagudizaciones y los ingresos hospitalarios.

Figura 41. Clasificación de los fenotipos en función de la gravedad.

$p<0,001$

6. 5. ESTIMACIÓN DEL PORCENTAJE DE PACIENTES CON EPOC ADIESTRADOS EN CONSULTA PARA EL MANEJO DE INHALADORES

El adiestramiento en el manejo de inhaladores se realizó principalmente por el médico de atención primaria en el 43,50% (40,2-46,8), $p<0,05$ (Figura 42). Una cuarta parte de los pacientes no recibieron adiestramiento para la inhalación de la medicación de forma correcta y eficaz, siendo ésta la terapia de elección en estos pacientes, lo que conllevó a una disminución de su eficacia. En el 20,30% (17,5-23,0) fue realizado por enfermería, siendo el

papel de enfermería muy poco activo en este campo, cuando debería ser uno de los principales adiestradores, tanto en las consultas de atención primaria, como en las consultas de atención especializada. Esta técnica bien explicada y bien entrenada contribuye a un mejor control de los pacientes con EPOC.

Figura 42. Adiestramiento en el uso de inhaladores.

$p < 0,001$

Los profesionales de atención primaria, médico y enfermera realizaron mas adiestramientos en el medio rural en el 40,8% (38-67-42,93), $p = 0,02$ (Figura 43), no existiendo diferencias por sexos, ni por edad.

Figura 43. Adiestramiento en el manejo de inhaladores según el medio.

$p < 0,05$

Los pacientes bien adiestrados en el uso de inhaladores fueron los que mejor realizaron el tratamiento, en el 60,60% (58,91-62,29), $p < 0,002$ (Figura 44). Los que mejor realizan el tratamiento fueron los adiestrados por el médico de atención primaria (MAP) en el 24, 80% de los casos y la enfermera en el 13,80% de los casos. Adicionalmente, aquellos pacientes con un mayor número de fármacos prescritos para la EPOC fueron los más entrenados en el uso de inhaladores.

Figura 44. Adiestramiento en el uso de inhaladores en función del tratamiento.

$p < 0,002$

Los pacientes con EPOC usaron 1,88 (1,64-2,16) de dispositivos inhaladores de media, $p < 0,006$. El resto de las características basales medias de los pacientes se muestran en la tabla 23.

No existieron diferencias significativas del adiestramiento en el uso de inhaladores frente a los no adiestrados en función del tabaquismo, gravedad, número de ingresos hospitalarios, ni mejoría en la calidad de vida. El índice de paquetes/año fue de 28,36% (9,60-46,86) en el grupo adiestrado frente al 31,45% (11,89-51,01) en los no adiestrados, $p = 0,462$. El Índice BODEx fue de 3,78 (1,47-6,34) en los adiestrados frente a 4,02 (1,44-6,47) en no adiestrados, $P = 0,286$. El número de ingresos en los adiestrados fue 2,05 (1,85-

2,25) frente a 2,37 (2,12-2,48) en los no adiestrados. El cuestionario CAT para medir la calidad de vida fue 20,12 (12,24-32,36) puntos en los adiestrados frente a 23,89 (10,37-37,41) puntos en los no adiestrados, $p=0,308$.

Tabla 23. Características clínicas medias basales de los pacientes con EPOC.

Parámetros clínicos	Media	IC 95%
Nº dispositivos inhaladores	1,88	1,64-2,16
IMC	28,17	19,90-36,37
FEV1 postbroncodilatador	46,81	30,59-62,03
Grado Disnea (mMRC)	2,69	1,42-3,97
Nº Agudizaciones	2,19	0,43-3,45
Nº Hospitalizaciones	2,29	2,26-2,33
I. BODEx	3,96	1,39-6,43
CAT	23,29	13,36-33,22

Se observó una reducción significativa del número de agudizaciones (moderadas y graves), siendo de 1,59 (1,12-2,15) reagudizaciones medias en el grupo adiestrado frente a 3,29 (2,50-4,11) en los no adiestrados, $p<0,002$.

6. 6. ESTIMACIÓN DE LOS PROFESIONALES QUE REALIZAN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON EPOC

El seguimiento de los pacientes con EPOC lo realizaron mayoritariamente los médicos de atención primaria, en el 67,7% (64,3-70,0), $p<0,05$ (Figura 45 y Tabla 24). El seguimiento única y exclusivamente por neumología en atención especializada fue muy escaso, compartiendo el seguimiento conjunto por los médicos de atención primaria y los neumólogos el 25,1% (22,1-28,2) de los pacientes con EPOC, $p<0,05$.

Figura 45. Seguimiento de los pacientes con EPOC.

p=0,05

Tabla 24. Estimación del seguimiento de los pacientes con EPOC.

Seguimiento	Frecuencia	Porcentaje	Bootstrap para Porcentaje ^a
			IC 95%
PRIMARIA	564	67,7	64,3-70,9
ESPECIALIZADA	60	7,2	5,6-9,1
AMBOS	209	25,1	22,1-28,2
Total	833	100,0	

El seguimiento de los pacientes más jóvenes, menores de 65 años se realizó mayoritariamente por los médicos de atención primaria, entre los 65-74 años se realizó de forma mixta y a partir de los 75 años lo realizaron mayoritariamente los neumólogos, $p<0,001$.

Por hábitat, el total de pacientes con seguimiento y control evolutivo son el ámbito rural son 488 (58,6%) frente 345 (41,4%) en el ámbito urbano. Los neumólogos, en general, siguieron más a los pacientes con EPOC del ámbito rural y los médicos de familia en el ámbito urbano, siendo el seguimiento mixto similar en ambos ámbitos, $p<0,001$.

No observaron diferencias significativas en el seguimiento por edad, por antecedentes de tabaquismo, ni por actividades preventivas.

El 24,6% (2,7-27,5), $p<0,05$ de los pacientes con EPOC estaban en tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria (Tabla 25), de ellos, el 11,2% fueron seguidos por los MAP, el 2,4% por neumólogos y el 11,00% por ambos, $p<0,001$.

Tabla 25. Oxigenoterapia domiciliaria.

Oxigenoterapia domiciliaria		Frecuencia	Porcentaje	Bootstrap para Porcentaje
				IC a 95%
Válido	NO	628	75,4	72,5-78,3
	SÍ	205	24,6	21,7-27,5
	Total	833	100,0	

El seguimiento de los pacientes con EPOC fue muy variable en función de los fenotipos (Figura 46). Los médicos de atención primaria siguieron mayoritariamente a los pacientes con fenotipo no reagudizador, fenotipo mixto y fenotipo reagudizador con enfisema, mientras que el seguimiento de los pacientes con fenotipo reagudizador con bronquitis crónica se realizó mayoritariamente de forma conjunta por MAP y neumólogo, $p<0,001$.

Figura 46. Seguimiento de los pacientes con EPOC según su fenotipo.

$p=0,001$

El seguimiento para cualquier número de reagudizaciones lo realizaron mayoritariamente el MAP, siendo este mucho más frecuente entre los pacientes que no han tenido ninguna o una reagudización (Figura 47), $p<0,001$.

Figura 47. Seguimiento en función del número de agudizaciones.

$p=0,001$

El seguimiento en función de la gravedad se realizó mayoritariamente por el MAP en general, aunque lo hace mayoritariamente (54,01%) de los pacientes con EPOC moderada, mientras que en las EPOC graves el seguimiento es de tipo mixto por MAP y neumólogo (Figura 48), $p<0,001$.

Figura 48. Seguimiento en función de la gravedad.

$P<0,001$

Los pacientes que han sido seguidos y contralados mayoritariamente por los MAP tienen pautado el tratamiento de forma incorrecta en el 45% de los casos. Los pacientes fueron seguidos principalmente por el neumólogo tienen pautado el tratamiento incorrecto en menor medida y cuando el seguimiento es por ambos los pacientes tienen pautado el tratamiento de forma correcta en mayor medida (Figura 49), $p<0,001$.

Figura 49. Seguimiento en función de las pautas de tratamiento.

$p<0,001$

Los pacientes seguidos por los MAP presentaron a un mayor número de agudizaciones y de hospitalizaciones.

6. 7. ESTIMACIÓN DEL NÚMERO DE REAGUDIZACIONES

La media de reagudizaciones en el total de los pacientes con EPOC incluidos en el estudio ($N=833$) fue de 2,19 (0,43-3,95), $p<0,05$. El 39,6% de los pacientes no presentaron ninguna reagudización, y de los que reagudizaron el 23,3% sólo lo hicieron en una ocasión según se expone en la tabla 26.

Tabla 26. Distribución de frecuencias de agudizaciones de la EPOC.

Reagudizaciones	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	330	39,6	39,6	39,6
1	186	22,3	22,3	61,9
2	24	2,9	2,9	64,8
3	45	5,4	5,4	70,2
4	52	6,2	6,2	76,5
5	56	6,7	6,7	83,2
6	67	8,0	8,0	91,2
7	38	4,6	4,6	95,8
8	19	2,3	2,3	98,1
9	15	1,8	1,8	99,9
10	1	,1	,1	100,0
Total	833	100,0	100,0	

Existe una amplia variedad en la distribución de reagudizaciones con la edad, siendo los pacientes mayores de 75 años los que más reagudizaciones presentaron. Por sexos reagudizaron más los varones, en un 50,4% (47,05-53,75), $p<0,001$.

No existieron diferencias significativas entre el número de reagudizaciones y el hábitat, los antecedentes de tabaquismo, ni con los pacientes que dejaron de fumar, ni con el adiestramiento en el uso de inhaladores, ni con el tratamiento prescrito para la EPOC.

Los reagudizaciones variaron en función del fenotipo, siendo más frecuentes en el fenotipo reagudizador con bronquitis crónica en el 40% (38-13-41,87), el fenotipo reagudizador con enfisema (27%) y el fenotipo mixto (23%), $p<0,004$ (Figura 50).

Figura 50. Reagudizaciones en función del fenotipo. $p < 0,004$

Al realizar el análisis de modelación lineal de medias (Figura 52) se observó como aumenta el número de agudizaciones en función del fenotipo pasando de una media de 1 reagudización en los fenotipos no reagudizadores a una media de 4,5; 5,8 y 6,26 en los fenotipos mixtos, reagudizador con enfisema y reagudizador con bronquitis crónica respectivamente, $p < 0,001$.

Figura 51. Agudizaciones medias estimadas en función de los fenotipos. $p < 0,001$

En cuanto a las reagudizaciones en función de quien realiza el seguimiento, de todos los pacientes que reagudizaron (N=503), el número de reagudizaciones fue mayor cuando el control y seguimiento es realizado por el MAP, $p<0,001$ (Figura 53).

Figura 52. Reagudizaciones en función del seguimiento.

$p<0,001$

En el análisis de modelación lineal de medias de reagudizaciones en función de la gravedad de la EPOC (Figura 54) se observó cómo se pasa de una media de 0,5 reagudizaciones por año en los pacientes con EPOC moderado a una media de 5 reagudizaciones por año en las EPOC graves, $p<0,004$

Figura 53. Media de reagudizaciones según la gravedad de la EPOC

$p < 0,004$

6. 8. ESTIMACIÓN DEL NÚMERO DE INGRESOS EN EL ÚLTIMO AÑO

La media de ingresos en el último año en el total de los pacientes con EPOC incluidos en el estudio (N=833) fue de 2,29 (2,26-2,33), $p < 0,05$. La distribución por frecuencias con el Intervalo de confianza al 95% se muestra en la tabla 27.

Tabla 27. Distribución de frecuencias del número de ingresos hospitalarios.

Ingresos	Frecuencias	Porcentaje	IC al 95%
Válido 0	419	50,3	46,7-53,5
1	138	16,6	13,9-19,1
2	110	13,2	10,9-15,6
3	101	12,1	9,8-14,5
4	43	5,2	3,7-6,7
5	18	2,2	1,2-3,2
6	2	,2	,0-0,6
8	2	,2	,0-0,6
Total	833	100,0	

En el análisis de regresión logística, considerando como variable dependiente el número de ingresos hospitalarios y como variables independientes el resto, las variables más frecuentemente asociadas con los ingresos hospitalarios por EPOC fueron la gravedad, el número de reagudizaciones, la administración de oxígeno domiciliario, tratamiento incorrecto, fenotipos y el empleo de corticoides (Tabla 28).

Tabla 28. Variables asociadas a ingresos hospitalarios en pacientes con EPOC.

	OR	IC del 95%	p
Gravedad	3,59	2,44-4,81	0,001
Número Reagudizaciones	3,16	1,80-3,98	0,001
Oxigenoterapia domiciliaria	2,56	2,10-3,74	0,001
Tratamiento incorrecto	1,44	1,22-1,56	0,001
Fenotipos	1,20	1,05-1,45	0,01
Nº Fármacos	0,90	0,73-1,22	0,01
Empleo de corticoides	0,44	0,68-1,40	0,01

La media de ingresos hospitalarios en función de la gravedad de la EPOC fue de 0,7 reagudizaciones año en el fenotipo no reagudizador, llegando hasta una media de 5,8 (5,65-5,95) reagudizaciones/año en los pacientes con EPOC grave, $p<0,001$ (Figura 55).

Figura 54. Media de ingresos en función de la gravedad.

$p<0,001$

Existe una relación lineal entre la media de ingresos hospitalarios en el último año y la media del número de reagudizaciones, $p<0,001$ (Figura 56).

Figura 55. Media de ingresos en función de la media de reagudizaciones.

$p < 0,001$

La media de ingresos en los pacientes con EPOC que no recibieron oxigenoterapia domiciliaria fue de 1,13 (0,98-1,28) vs 3,76 (3,51-3,97) en los que recibieron oxigenoterapia domiciliaria, $p < 0,001$ (Figura 57).

Figura 56. Media de ingresos en función de la oxigenoterapia domiciliaria.

$p < 0,001$

La media de ingresos en función de la prescripción del tratamiento de forma correcta fue de 1 (0,83-1,13) vs 2,89 (2,70-3,08) en los que tuvieron el tratamiento prescrito de forma incorrecta, $p < 0,001$ (Figura 58).

Figura 57. Media de ingresos hospitalarios en función del tratamiento.

$p < 0,001$

La media de ingresos en cada fenotipo pasó de 0,3 (0,12-0,42) en el fenotipo no reagudizador a 4 (3,86-3,14) en el fenotipo reagudizador con bronquitis crónica, $p < 0,001$ (Figura 59).

Figura 58. Media de ingresos en función del fenotipo.

$p < 0,001$

6. 9. CONOCIMIENTO DEL NÚMERO DE FÁRMACOS PRESCRITOS POR PACIENTE

La media de fármacos prescritos a los pacientes con EPOC fue de 3,42 (2.19-4.65), $p < 0,001$, con importantes variaciones en cuanto a la edad, sexo, hábitat, medidas preventivas, fenotipo, gravedad, profesional que realiza la prescripción y el seguimiento, número de reagudizaciones y número de hospitalizaciones.

El consumo de fármacos aumenta con la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad, de tal manera que los pacientes con EPOC más jóvenes, entre los 35-64 años consumieron menos fármacos con una media de 1,98 (1,74-2,22) vs 4,31 (3,95-4,67), $p < 0,02$.

Se prescribió una media de fármacos más alto en el medio rural que en el medio urbano (3,84 vs 2,1), $p<0,01$, así como los que realizan más actividades preventivas también están más tratados.

La media de fármacos prescritos por fenotipos aumentó de 1,8 vs 4 fármacos de media del fenotipo no reagudizador al fenotipo reagudizador con bronquitis crónica, que es el fenotipo que más fármacos consume de media, seguido del fenotipo reagudizador con enfisema, $p<0,001$ (Figura 60).

Figura 59. Media de fármacos prescritos por fenotipo.

$p<0,001$

La media de fármacos prescritos en función de la gravedad fue mas alta en los pacientes con EPOC grave que en el las otras formas (4,6 vs 1), $p<0,001$ (Figura 61).

La media de fármacos prescritos fue más alta cuando la prescripción y el seguimiento lo hace el médico de atención primaria, 3,2 vs 2,3, $p<0,001$.

Figura 60. Media de fármacos prescritos en función de la gravedad.

$p < 0,001$

La media de fármacos prescritos aumentó de forma directamente proporcional al número de ingresos y al número de reagudizaciones, pasando de una media de 1,7 fármacos prescritos cuando hay 1 reagudización y ningún ingreso a una media de 5 fármacos cuando hay 8 reagudizaciones y 9 ingresos por año, $p < 0,001$ (Figura 62).

Figura 61. Media de fármacos prescritos por media de ingresos y reagudizaciones

$p < 0,001$

6. 10. ESTIMACIÓN DEL PORCENTAJE DE PACIENTES CON EPOC QUE RECIBEN TRATAMIENTO CORRECTO SEGÚN LAS GUÍAS GESEPOC EN EL AÑO 2014 Y CORRELACION CON SU GRAVEDAD DEFINIDA POR EL ÍNDICE BODEX

6. 10. 1. Adecuación del tratamiento a las recomendaciones de la guía GesEPOC

El grado de adecuación de la prescripción a las recomendaciones de la GesEPOC 2014 fue del 76,25% (61,91-91,49), $p < 0,05$ (Tabla 28).

Tabla 29. Adecuación del tratamiento a la guía GesEPOC 2014.

Adecuación del tratamiento GesEPOC 2014	Frecuencia	Porcentaje	Bootstrap para Porcentaje ^a
			IC a 95%
Adecuado	634	76,25	61,95-91,46
No Adecuado	199	23,75	20,6-28,4
Total	833	100,0	

El grado de adecuación a las recomendaciones de la guía GesEPOC 2014 por grupos farmacológicos fue muy variable, oscilando entre el 91,50% para los SAMA, 90,60% para los LABA y 87,70% para los LAMA en los más adecuados y el 52% para corticoides inhalados, $p < 0,001$ (Figura 63).

Figura 62. Grado de adecuación a las recomendaciones de la GesEPOC 2014.

$P < 0,001$

6. 10. 2. Adecuación de la prescripción de LAMA y SAMA

Por grupos farmacológicos la prescripción de anticolinérgicos se realizó de forma mayoritaria con LAMA 84% vs 10% de SAMA, $p < 0,004$ (Figura 63).

Figura 63. Prescripción de anticolinérgicos.

$p < 0,004$

El grado de adecuación de la prescripción de SAMA fue del 91,50% (90,25-92,75) y el de LAMA del 87,70% (85,49-89,91), $p < 0,001$.

El SAMA prescrito fue el bromuro de ipratropio que se usó como medicación de rescate.

El LAMA más empleado fue el tiotropio en el 67% vs 17,44% vs 15,55% de glucopirronio y aclidinio respectivamente, $p < 0,002$ (Figura 64), con diferencias significativas por edad, sexo y hábitat, de manera que se prescribió más tiotropio en los varones mayores de 55 años y en el medio rural, $p < 0,001$.

Sin embargo no existieron diferencias significativas por fenotipos, por niveles de gravedad de la EPOC, ingresos, reagudizaciones, seguimiento, adiestramiento en el uso de inhaladores, ni por realizar adecuadamente el tratamiento.

Figura 64. Prescripción de diferentes tipos de LAMA.

$p < 0,002$

Finalmente, la asociación fija de LAMA con LABA en este estudio sólo se prescribió en el 21,2% pacientes, siendo la más frecuente la asociación de indacaterol/glucopirronio.

6. 10. 3. Adecuación de la prescripción de SABA Y LABA

Se prescribieron un media de 1,55 (1,52-1,58) de SABA vs 3,18 (3,11-3,26) LABA, $p < 0,05$ según se muestra en la tabla 29 de distribución de frecuencias de SABA y LABA. El SABA más prescrito fue el salbutamol 66,8% vs 33,2% de terbutalina, usados más frecuentemente a demanda y como medicación de rescate, $p < 0,01$.

Al 85,6% (82,8-88,4) de los pacientes se les prescribió algún LABA frente al 14,4% (12,1-16,8) que no se les prescribió ninguno. Estaban en monoterapia el 13,0% (10,7-15,4) y en terapia combinada el 72,6% (70,0-78,10), siendo más frecuente la combinación fija, $p < 0,003$, (Tabla 30).

Tabla 30. Forma de prescribir LABA.

	Frecuencia	Porcentaje	IC al 95%
NO	120	14,4	12,1-16,8
MONOTERAPIA	108	13,0	10,7-15,4
COMBINACIÓN INDEPENDIENTE	104	12,5	10,2-14,8
COMBINACION FIJA	501	60,1	56,8-63,3
Total	833	100,0	

El grado de adecuación de la prescripción de SABA fue del 70,60% (66,28-74,92) y el de LABA del 90,60% (88,93-92,67), $p < 0,001$. El LABA que más se prescribió fue el formatearlo en el 42,7% de los casos, salmeterol en el 33,3% e indacaterol en el 17,1%. Los menos prescritos fueron vilanterol en el 5,2% y olodaterol en el 1,7% de los casos, $p < 0,006$ (Figura 65).

Figura 65. Prescripción de LABA.

Al comparar la prescripción de SABA con la de LABA se observó nuevamente como los SABA se prescribieron en la mitad de los casos en monoterapia, en contraste con esto los LABA se prescribieron como tratamiento de mantenimiento fundamentalmente en combinación con otros fármacos (Figura 66).

Figura 66. Comparación de prescripción de SABA y LABA.

La combinación fija de los LABA más utilizada fue con los corticoides inhalados, siendo la más frecuentemente utilizada la combinación fija de formoterol/budesonida en un 42,5% pacientes, seguida de la de salmeterol/fluticasona en un 33% y formeterol/beclometasona en un 14,1% de los casos. La menos utilizada fue la combinación fija de vilanterol/fluticasona en el 4,5% casos.

6. 10. 4. Adecuación de la prescripción de corticoides

La prescripción de corticoides orales fue muy baja, tan sólo en el 17,9% de los pacientes durante los períodos de agudizaciones e ingresos hospitalarios, siendo la prednisolona el fármaco más prescrito. Por el contrario, la prescripción de corticoides inhalados fue muy alta, en el 79,6% de los casos, fundamentalmente en combinación fija (Figura 67). Sólomente en el 5,8% de los casos se prescribieron corticoides inhalados en monoterapia, siendo la ciclesonida el fármaco más prescrito.

Figura 67. Prescripción de corticoides.

Del 79,6% que tenían pautados corticoides inhalados, la combinación más prescrita fue el formoterol/budesonida en el 42,50% de los casos, la menos prescrita el vilanterol/fluticasona en el 4,60% casos, $p=0,007$ (Figura 68).

Figura 68. Combinación de corticoides inhalados con LABA.

For/Bud: formoterol/budesonida; Sal/Flu: salmeterol/fluticasona; For/Beclo: Formoterol/Beclometasona; Vilan/flu: Vilanterol/fluticasona; Cicle: Ciclesonida.

El grado de adecuación de la prescripción de corticoides inhalados fue del 52% (42,37-61,63) y el de corticoides orales del 71,70% (67,87-75,51), $p < 0,001$. El grado de adecuación varió en función del fenotipo de la EPOC, de tal manera que estaban muy sobretratados los pacientes con fenotipos no agudizadores e infratratados los fenotipos mixtos y agudizadores con enfisema y agudizadores con bronquitis crónica (Tabla 31).

El 58,8% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron un fenotipo no agudizador, recibiendo tratamiento con corticoides inhalados el 46,3% de la muestra, tan sólo el 12,5% de los pacientes que presentan este fenotipo. El porcentaje de adecuación del uso de corticoides a las recomendaciones de la guía GesEPOC, aumentó en los fenotipos mixtos, aunque estaban infratratados, y en los fenotipos agudizadores también infratratados. El grado de infratratamiento con corticoides en estos 3 fenotipos fue del 30%.

Tabla 31. Tratamiento con corticoides inhalados en función del fenotipo.

FENOTIPO	Corticoides Inhalados				Total
	NO	MONOTERAPIA	ASOCIACION INDEPENDIENTE	COMBINACION FIJA	
Fenotipo no agudizador	105 12,5%	36 4,3%	65 7,8%	283 34,1%	489 58,8%
Fenotipo mixto EPOC-Asma	30 3,6%	7 0,8%	17 2,0%	59 7,1%	113 13,6%
Fenotipo agudizador con enfisema	20 2,3%	3 0,4%	10 1,2%	58 7,0%	91 10,8%
Fenotipo agudizador con BC	22 2,5%	3 0,4%	14 1,7%	101 12,2%	140 16,7%
Total	177 21,0%	49 5,9%	106 12,8%	501 60,4%	833 100,0%

$P < 0,05$

6. 10. 5. Adecuación de la prescripción de otros tratamientos

Otros tratamientos farmacológicos se muestran en la figura 69. El grado de adecuación del tratamiento con teofilina fue del 72,2% (67,56-76,81) y el de roflumilast del 69,70% (61,47- 77.93), siendo prescritos mayoritariamente en los pacientes agudizadores.

Figura 69. Otros tratamientos farmacológicos en la EPOC.

6. 10. 6. Estimación de la Gravedad de la EPOC

En este estudio realizado en el ámbito de la atención primaria se determinó la gravedad de la EPOC mediante el Índice BODEx, que incluye el Índice de masa corporal (IMC), El FEV1 postbroncodilatador, el grado de disnea medido por la escala mMRC y el número de exacerbaciones. Los pacientes tuvieron una gravedad media moderada (I. BODEx = 3,96) según se muestra en la tabla 32.

La distribución de frecuencias de la gravedad se expone en la tabla 33, en la que se observó un predominio de las formas moderadas en el 45,82% (43,13-49,01), $p < 0,05$.

Tabla 32. Determinación de la gravedad mediante el Índice BODEx

Parámetros clínicos I. BODEx	Media	IC 95%
IMC	28,17	19,90-36,37
FEV1 postbroncodilatador	46,81	30,59-62,03
Grado Disnea (mMRC)	2,69	1,42-3,97
Nº Exacerbaciones	2,19	0,43-3,45
I. BODEx	3,96	1,39-6,43

Tabla 33. Distribución de los niveles de gravedad según el índice BODEx.

	Frecuencia	Porcentaje	Intervalo de confianza al 95%
Leve	303	36,37	34,37-38,0
Moderado	382	45,82	43,13-49,01
Grave	148	17,76	15,72-19,78
Total	833	100,0	100,0

6. 10. 7. Correlación de la gravedad de la EPOC con la adecuación del tratamiento

La gravedad de la enfermedad se clasificó como leve, moderada y grave se correlacionó con la adecuación del tratamiento mediante la correlación lineal con modelación de medias, obteniendo una relación lineal positiva entre la gravedad de la EPOC y la adecuación del tratamiento, de manera que a mayor gravedad de la enfermedad se prescribió un tratamiento más adecuado, siendo más inadecuado en el nivel de gravedad leve (Tabla 34).

Tabla 34. Correlación de la gravedad de la EPOC con la adecuación del tratamiento.

Gravedad EPOC	Adecuación del tratamiento (modelación de % medias)		
	N	Media	p

Leve	195	61,25	0,001
Moderado	298	75,87	0,001
Grave	141	91,78	0,001
Total	634	76,25	0,001

La correlación de la gravedad con la adecuación del tratamiento fue muy significativa para todos los grupos farmacológicos, $p < 0,001$. Se detectó un infratratamiento en los estadios leves y moderados con SABA y un sobretatamiento en los estadios leves y moderados de corticoides inhalados.

6. 10. 8. Correlación de la adecuación del tratamiento con el servicio médico que atendió al paciente

Se correlacionó la adecuación del tratamiento con el servicio médico que atendió al paciente utilizando la t de Student para la comparación de una variable cuantitativa dicotómica (neumólogo y MAP) con una variable cuantitativa (media de porcentajes de adecuación), observando que el grado de adecuación es mayor en los servicios de neumología en el 81,12% (79,14-83,1) frente al 71,38% (69,02-74,01) de los MAP, $p < 0,001$ (Tabla 35).

Tabla 35. Adecuación del tratamiento según el servicio médico que atendió al paciente.

Servicio	Adecuación del tratamiento (modelación de % medias)		
	N	Media	p
Neumólogo	120	81,12	0,001
MAP	514	71,38	0,001
Total	634	76,25	0,001

6. 10. 9. Correlaciones extraídas del análisis bivariante y del análisis multivariante

En el análisis bivariante se encontró una correlación positiva de intensidad fuerte entre el número de agudizaciones y el número de ingresos hospitalarios en el último año estadísticamente significativa, $R^2 = 0,992$, $p < 0,001$.

En el análisis de regresión logística multivariante para los predictores de adecuación del tratamiento según la guía GesEPOC 2014 y la gravedad de la EPOC, las variables: número de agudizaciones, número de ingresos en el último año, oxigenoterapia domiciliaria, fenotipos, número de fármacos prescritos, edad, servicio médico, se asociaron a una mejor adecuación del tratamiento a medida que la gravedad de la EPOC aumentaba, obteniendo un valor de la R^2 de 0,963 lo que indica que existe una relación positiva fuerte entre la adecuación del tratamiento a gravedad de la EPOC y el resto de variables analizadas, $p < 0,001$ (Tabla 33).

Tabla 36. Predictores de la adecuación del tratamiento en función de la gravedad de la EPOC.

	OR	IC del 95%	p
Número de agudizaciones	3,45	2,37-4,88	0,001
Número de ingresos	3,04	1,84-4,02	0,001
Oxigenoterapia domiciliaria	2,96	2,50-4,04	0,001
Fenotipos	2,83	1,63-3,25	0,001
Nº de fármacos prescritos	2,32	2,12-2,65	0,001
Edad	1,90	1,73-2,22	0,001
Servicio médico	1,66	1,38-1,72	0,01

7. DISCUSIÓN

7. 1. PREVENCIÓN DEL TABAQUISMO

Aproximadamente el 85-90% de los casos de EPOC se deben al tabaco¹. En el presente estudio el 86,67% de los pacientes tienen antecedentes de tabaquismo y el 34,50% de los pacientes diagnosticados de EPOC continúan siendo fumadores activos. Estos resultados son concordantes con los datos publicados en otros estudios. Cabe señalar que un número de pacientes con EPOC consume tabaco a pesar de saber los efectos perjudiciales que tienen para su salud, los beneficios de dejar de fumar y de que el abandono del tabaco es la única medida para detener la evolución progresiva de la enfermedad. Los datos del estudio IBERPOC en España⁷⁰ y de otro estudio llevado a cabo en Inglaterra²² ponen de manifiesto que entre el 30% y 70% de los pacientes diagnosticados de EPOC. Un estudio llevado a cabo en el ámbito de la atención primaria en España puso de manifiesto que uno de cada 4 pacientes diagnosticados de EPOC fumaba³¹¹ y hasta un 20% de los pacientes hospitalizados por esta enfermedad continúan fumando²⁴. A nivel internacional, un estudio que medía la prevalencia de la EPOC en fumadores que acuden a las clínicas de atención primaria en Arabia Saudí puso de manifiesto el que 80,3% de los hombres era fumador activo³¹². Por otro lado, el impacto del tabaco en mujeres expuestas al tabaco de forma activa y pasiva, alrededor del 15% tenían EPOC³¹³.

En el presente estudio se abordaron la identificación del consumo del tabaco, cooximetría, análisis del grado de dependencia física por la nicotina, análisis del grado de motivación para dejar de fumar, análisis de la autoeficacia, valoración del estado de ánimo, análisis de los intentos previos de abandono del tabaco y, en función de estos, intervención cognitivo conductual y tratamiento farmacológico. Otros autores proponen que el cese del tabaquismo es la única intervención terapéutica que puede detener la progresión de la EPOC en fumadores con esta enfermedad. La intervención más importante para ayudar a los fumadores a dejar el tabaco es una combinación de asesoramiento más el tratamiento farmacológico, como se propone en mi estudio. Las características de la terapia cognitivo-conductual deben ser diferentes dependiendo de si esta intervención se le ofrece a los fumadores con un diagnóstico previo de EPOC o si la intervención se le ofrece a los fumadores que han sido diagnosticados recientemente con EPOC. El asesoramiento de los pacientes que han sido diagnosticados recientemente debe incluir: a) una explicación de la relación directa entre el tabaquismo y EPOC, b) alentar a estos pacientes a dejar de fumar y c) el uso de la espirometría y mediciones de CO como herramientas de motivación. El asesoramiento de los pacientes que han sido diagnosticados previamente deben incluir: a) el estímulo para hacer un serio intento de abandono, b) una intervención que aumenta la

motivación, la autoeficacia y autoestima, c) y la intervención también debe controlar la depresión e ir dirigido al control de la ganancia de peso³¹⁴.

En este estudio, los pacientes con antecedentes de tabaquismo llevaban una media de 35,26 (17,87-52,64) años fumando, con un consumo medio de 28,36 (9,60-46,86) paquetes año, siendo el 58% de los pacientes fumadores severos. De los 288 fumadores activos con EPOC, tenían baja motivación (49,80%), alta dependencia (49,5%), actitud negativa para dejar de fumar (52,60%) y bajo estado de ánimo (32,05%). La media de intentos para dejar de fumar fue de 2,72 (1,74-3,67), $p < 0,001$. La intervención antitabáquica para dejar de fumar mas frecuentemente empleada fue la combinación de terapia conductivo-conductual (TCC) más tratamiento farmacológico en el 55,8% (52,2-54,9), $p < 0,05$.

La intervención más efectiva en este estudio fue la combinación de TCC más vareniclina logrando una abstinencia del 29,86% con esta combinación y un 51,05 (49,49-52,70) con el total de las intervenciones combinadas en los fumadores activos. Una revisión sistemática de los diferentes ensayos clínicos en pacientes fumadores con EPOC en la que se valoraron diferentes intervenciones agrupadas en 4 categorías: cuidados usuales, intervención mínima, TCC intensiva y TCC intensiva más tratamiento farmacológico. Las cifras de abstinencia al año de seguimiento para cada una de las categorías fueron del 1,4, del 2,6%, del 6% y del 12,3%, respectivamente. Los autores concluyen que la combinación de TCC intensa más tratamiento farmacológico es la forma de tratamiento del tabaquismo en la EPOC más eficaz y con mejor relación coste/efectividad³¹⁵, resultados concordantes con los presentes si bien los porcentajes logrados en nuestro estudio duplican los de otros trabajos. Una investigación ha comparado la eficacia de un programa de tratamiento del tabaquismo de alta intensidad en fumadores con EPOC con la de los cuidados habituales. El programa de alta intensidad consistió en la combinación de tratamiento farmacológico más hospitalización durante 2 semanas donde recibían TCC intensa; además, se programaban contactos telefónicos y seguimiento continuo durante un periodo de uno a 3 años. Las cifras de abstinencia en el grupo que recibió el tratamiento intenso fueron del 52 y del 38% al año y a los 3 años de seguimiento, en tanto que las cifras en el grupo que recibió los cuidados usuales fueron del 7 y del 10%, respectivamente³¹⁶. La eficacia y la seguridad del uso de vareniclina en el tratamiento del tabaquismo de fumadores con EPOC. Uno de ellos fue realizado sobre un grupo de pacientes con EPOC leve o moderada y se diseñó como un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se demostró que vareniclina fue más eficaz que placebo para ayudar a dejar de fumar al tercer, sexto y duodécimo mes de seguimiento. Al cabo del año las cifras fueron: 18,6% versus 5,6% (OR: 4,04 [IC 95%: 2,13-7,67]; $p < 0,001$)³¹⁷.

Un estudio abierto y de seguimiento ha analizado un total de 472 fumadores con EPOC grave o muy grave que recibieron tratamiento con diferentes fármacos: TSN, bupropión y vareniclina. Los pacientes fueron seguidos durante 24 semanas. La cifra media de abstinencia continua entre la semana 9 y la 24 fue del 48,5%. Dependiendo del tipo de fármaco utilizado, las cifras fueron: 38,2% para TSN, 60% para bupropión y 61% para vareniclina. Vareniclina fue más eficaz que los parches de nicotina: 61% versus 44,1% (OR: 1,98 [IC 95%: 1,25-3,12]; $p = 0,003$)³¹⁸. Los resultados son similares a los del presente trabajo.

En el presente con la combinación de TCC más bupropion se obtuvo un 25,1 (22,0-28,1), $p < 0,001$, de abstinencia al tabaco. Dos ensayos clínicos han analizado la eficacia y la seguridad de uso de bupropión en el tratamiento de los fumadores con EPOC. Uno de ellos encontró que bupropión fue más eficaz que placebo en obtener abstinencia continua a los 6 meses de seguimiento (16% frente al 9%; $p < 0,05$)³¹⁹ El otro mostró similares resultados, también a los 6 meses de seguimiento, con una diferencia del 18,9% (IC 95%: 3,6-34,2%); $p = 0,02$ ³²⁰.

Al analizar el porcentaje de paciente que utilizaba TCC con protocolo de actuación básico y/o especializado más TSN, el 17,3% (10,7-21,1), $p < 0,001$ dejó de fumar en este estudio de forma segura y eficaz. El *Long Meath Sud* mostró que la utilización de chicles de nicotina en combinación con terapia cognitivo conductual (TCC) intensa era eficaz y segura para ayudar a dejar de fumar a estos sujetos³²¹. Posteriormente en un estudio aleatorizado y abierto en el que se utilizaron 4 formas de terapia sustitutiva con nicotina (TSN) encontraron que, al año de seguimiento, los que habían recibido tratamiento activo dejaban de fumar con mayor frecuencia que los que usaron placebo (5,6%; $p < 0,01$)³²². En otro ensayo clínico aleatorizado doble ciego y controlado con placebo, se analizó la eficacia de las tabletas sublinguales de nicotina en 2 grupos de pacientes: uno que recibió TCC intensa y otro que la recibió de leve intensidad. Los índices de abstinencia a los 6 y 12 meses de seguimiento fueron superiores para los grupos que recibieron tratamiento activo: 23% frente al 10% y 17% frente al 10%. No se observaron diferencias significativas dependiendo de la intensidad de TCC recibida³²³. Más recientemente, un metaanálisis ha evaluado a 7.332 pacientes con EPOC que recibieron diferentes tratamientos para dejar de fumar. Los autores han encontrado que la combinación de TCC más TSN fue el tipo de intervención más eficaz (OR: 5,08; $p < 0,001$) frente a solo TCC (OR: 2,8; $p < 0,001$) y frente a TCC en combinación con un antidepresivo (OR: 3,32; $p = 0,002$)³²⁴.

7. 2. ACTIVIDADES PREVENTIVAS

En este estudio el 73,67% (71,78-75,65) de los pacientes con EPOC realizaban ejercicio de forma regular, el 88,76% (84,82-90,7) siguen una dieta equilibrada, el 89,7% (87,8-91,8) están vacunados de la gripe y el 52,8% (49,3-56,4) de la VNP23. Estos resultados están por encima de la media de los reportados por otros estudios. La implementación de los estilos de vida saludables y la adherencia a los servicios clínicos preventivos recomendados para los pacientes con EPOC está por debajo los niveles deseables en España. Los pacientes con estilos de vida mas desfavorables son aquellos que también realizan menor número de las actividades preventivas recomendadas. En un estudio transversal que incluyó 2.575 pacientes con EPOC en la Encuesta Nacional de Salud de 2006 y en la encuesta europea de Salud en España de 2009, puso de manifiesto que el 36,6% de los pacientes no se habían vacunado de la gripe en 2006. Estos porcentajes se redujeron en el año 2009, de tal manera que no habían vacunado de la gripe el 27,33%³²⁵.

La prevalencia de vacunación antigripal en diferentes series de pacientes con patología crónica oscila entre el 40 y el 60%³²⁶. En un estudio realizado en cohortes retrospectivas que incluyó a los 1.323 pacientes diagnosticados de EPOC del Área Básica de Salud del Pla d'Urgell (Lleida) y se clasificaron en 2 cohortes: cohorte 1, pacientes vacunados contra la gripe estacional (campaña 2011/2012), y cohorte 2, no vacunados. Se cuantificaron los pacientes que requirieron ingreso hospitalario por exacerbación de la enfermedad entre el 1 de diciembre de 2011 y el 15 de marzo de 2012, el 55,3% habían sido vacunados. Los pacientes vacunados eran de mayor edad y presentaban mayor comorbilidad asociada. A la vez, estos ingresaron menos (3,0% versus 8,9%, $p < 0,001$). Las efectividades cruda y ajustada de la vacunación antigripal fueron del 68,4% (IC 95%: 47,5-81,0) y del 90,8 (IC 95%: 96,8-88,2), respectivamente³²⁷. Algunos autores³²⁸, han señalado que los pacientes con EPOC e IC suelen presentar mejores tasas de vacunación, como es el caso de nuestro estudio. En nuestro trabajo se ha observado que los pacientes con mayor comorbilidad asociada suelen vacunarse más, apreciación también descrita por otros autores. Además, hay que tener en cuenta que únicamente el 18% de los pacientes vacunados lo solicitan directamente a su médico de atención primaria³²⁹. También se debe señalar que los pacientes fumadores se vacunan menos que los no fumadores, tal y como han señalado otros estudios³³⁰. El estudio presenta la ventaja de utilizar como variable dependiente (*outcome*) el ingreso hospitalario restringido a los meses de máxima actividad gripal en nuestro medio, y por tanto sería el periodo de mayor riesgo de ingreso por virus gripal en este grupo de pacientes, tal y como se ha constatado en otros estudios. Además,

el grupo de comparación fueron también enfermos de EPOC no vacunados, por lo que los valores de efectividad vacunal estimados pueden no ser comparables a otros estudios que utilizan otras variables dependientes y grupos de comparación (población general o pacientes de varios grupos de riesgo).

7. 3. PREVALENCIA DE FENOTIPOS

La clasificación del paciente en diferentes formas clínicas basadas en los fenotipos supone un avance muy importante en el manejo del paciente con EPOC. El estudio publicado es el primero que evalúa los fenotipos de pacientes con EPOC según la guía GesEPOC 2014 en el ámbito de la atención primaria. Los enfermos de incluidos en este estudio son pacientes con edad media de 70 años, con una duración media de la enfermedad de 20 años, antecedentes de tabaquismo y frecuentemente no agudizadores. Las prevalencias en la provincia de León: 58,8% (55,2-61,9) fenotipo no agudizador, 13,6% (11,3-16,3) fenotipo mixto EPOC-asma, 10,8% (8,8-13,3) fenotipo reagudizador con enfisema y 16,7% (14,2-19,3) fenotipo reagudizador con bronquitis crónica, $p < 0,05$. No disponemos en la actualidad de datos de prevalencia de los distintos fenotipos propuestos por GesEPOC a nivel nacional, pero estos datos son concordantes con la distribución de fenotipos propuesta en la Guía GesEPOC 2014, según la cual, el 61% son pacientes no reagudizadores, el 23% reagudizadores y el 16% presentan FMEA. Mas recientemente, en un estudio observacional, multicéntrico realizado entre 3125 EPOC pacientes reclutados en clínicas ambulatorias en Barcelona, la distribución de fenotipos fue la siguiente: 60,6% de no agudizadores, 15,9% agudizadores con FMAE, 19,3% agudizadores con bronquitis crónica y 4,3% sin exacerbaciones bronquitis crónica³³¹, estos datos son concordantes con los de nuestro estudio, de tal manera que podemos afirmar que casi dos tercios de los pacientes con EPOC presentan fenotipo no agudizador, el 16% presenta FMAE y entre el 18-19% presentan un fenotipo agudizador con bronquitis crónica en atención primaria.

El estudio FENEPOC, que estudió la prevalencia de los fenotipos de la EPOC en los servicios de Medicina Interna en 8 hospitales de la provincia de Alicante, obtuvo una prevalencia de 44%, 4%, 15,2% y 36,4% de los fenotipos no reagudizador, FMEA, fenotipo reagudizador con enfisema y fenotipo reagudizador con bronquitis crónica respectivamente³³². En los servicios de neumología el 43,2% presentó fenotipo enfisematoso, el 44,7% bronquitis crónica y el 12,1% FMEA³³³. En nuestra opinión estos

estudios, con una muestra pequeña y de pacientes más graves seguidos o ingresados en el medio hospitalario sobreestima la verdadera prevalencia de los diferentes fenotipos clínicos.

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en el Hospital de Lugo para conocer la distribución de fenotipos en función de la exposición al humo de biomasa en comparación con los expuestos al humo del tabaco, el porcentaje de pacientes con fenotipo bronquitis crónica fue similar entre ambos grupos, sin embargo, el fenotipo enfisema era mas frecuente en los expuestos al humo del tabaco (31,9%, 45,9%, $p= 0,009$), mientras que el fenotipo mixto era cuatro veces más frecuente en expuestos al humo de la biomasa (21,3% vs 5%, $p<0,001$) aunque esto se redujo al ajustar por sexo. El porcentaje de pacientes con agudizaciones frecuentes fue similar entre ambos grupos, concluyendo que los pacientes con EPOC secundario al humo de biomasa o al humo del tabaco presentan características distintas, aunque estas diferencias podrían ser debidas a la diferente distribución por sexos en ambos grupos³³⁴.

El FMEA es el que más datos de prevalencia tiene. La prevalencia obtenida en León es del 13,3%. Es muy similar a la reportada por otros estudios. Miravilles y col.³³⁵ en un estudio descriptivo realizado en Atención Primaria encontraron que alrededor de un 11% de los pacientes tenían este fenotipo. En el mismo sentido, Jamieson y col.³³⁶, identifica un grupo de pacientes con FMEA, al que definen como fenotipo alérgico. En el estudio EPISCAN el 17% de los sujetos se clasifica como fenotipo mixto EPOC-asma, utilizando como criterio presentar más disnea, sibilancias, peor calidad de vida, menor actividad física y agudizaciones frecuentes. Es importante señalar que en estos 3 estudios el criterio utilizado para identificar al fenotipo mixto EPOC-asma fue solamente tener un diagnóstico previo de asma⁶⁹. En el estudio COPD Gene se estimaba que un 13% los pacientes con EPOC comparten un diagnóstico de asma. En un trabajo similar Soriano y col. comunicaron que aproximadamente un 23% de pacientes con EPOC entre 50 y 59 años podían tener un fenotipo mixto, cifra que aumentaba con la edad hasta el 52% de los casos de EPOC entre los 70 y los 79 años¹⁵⁶.

En nuestros pacientes con fenotipo no reagudizador predominan las formas leves de la enfermedad y el seguimiento es realizado mayoritariamente por médicos de familia. En los fenotipos agudizadores predominan las formas graves y el seguimiento es compartido por el médico de familia y el neumólogo. Las reagudizaciones son más frecuentes en los fenotipos agudizadores con bronquitis crónica (40%), fenotipo agudizador con enfisema (27%) y FMAE (23%), $p=0,004$. Los que tienen un fenotipo agudizador con bronquitis crónica además de ser los más graves, tienen una media de 6 reagudizaciones, 4 ingresos y 4

fármacos prescritos por año, $p < 0,001$. En el reciente trabajo de Miravittles et al, las formas leves de los fenotipos no tenían exacerbaciones de la EPOC, mientras que las exacerbaciones eran más frecuentes en las formas mas graves de la enfermedad, con poca diferencia entre los que presentan y no presentan bronquitis crónica³³¹, a diferencia de lo que sucede en nuestros pacientes reagudizadores con bronquitis crónica que son mucho más graves, tienen más reagudizaciones y mas ingreso que el resto de fenotipos agudizadores. Otro estudio reciente ha informado de que el fenotipo reagudizador con enfisema grave, hiperinsuflación pulmonar severa y niveles disminuidos de proteína en suero, es un predictor independiente de las exacerbaciones frecuentes de la EPOC³³⁷.

Podemos concluir que la caracterización del fenotipo después de realizar el diagnóstico de la EPOC es un paso fundamental en el manejo de estos pacientes. Los fenotipos clínicos nos van a permitir personalizar el tratamiento en función de la gravedad medida en escalas multidimensionales, número de reagudizaciones y calidad de vida del paciente. En consecuencia, los fenotipos clínicos se postulan como dianas terapéuticas de una importancia capital. Conocer su prevalencia nos va a permitir una mejor planificación terapéutica y una mejor reasignación de los recursos dirigidos al control y seguimiento de la EPOC.

7. 4. ADIESTRAMIENTO EN EL MANEJO DE INHALADORES

Para el tratamiento de la EPOC se utiliza fundamentalmente la vía inhalatoria, y existen una amplia gama de dispositivos para la administración de la medicación que precisan un adecuado conocimiento técnico para su correcta utilización, pero el uso inadecuado del inhalador es un problema común que puede limitar la eficacia clínica de las terapias inhaladas. Deberíamos ser los médicos y, sobre todo, el personal de enfermería quienes adiestráramos a los pacientes en el uso correcto de los dispositivos, pero habitualmente esto resulta complicado debido a la gran presión asistencial que soportamos, a la escasa disponibilidad de tiempo y, quizás, a una deficiente formación específica^{338,339}. Aumentar la formación de los profesionales es uno de los pilares fundamentales^{340,341}. Diversos documentos de consenso internacionales³⁴² y consensos multidisciplinarios españoles hacen recomendaciones clínicas practicas sobre los inhaladores y sus técnicas de empleo^{343,344}.

Algunas de las consecuencias de la técnica de inhalación incorrecta incluyen: reducción de la dosis terapéutica, la falta de adherencia a la medicación, y la inestabilidad

de la enfermedad, que puede conducir a un control subóptimo de la EPOC³⁴⁵, aumento del número de reagudizaciones, de hospitalizaciones, de morbilidad con disminución de la calidad de vida, y una alta carga para el sistema sanitario. La ayuda por parte de los profesionales de la salud para garantizar una técnica de inhalación adecuada puede maximizar la eficacia del tratamiento de la EPOC³⁴⁶. Las enfermeras, los médicos de familia y los neumólogos tienen un papel fundamental en la evaluación de las barreras potenciales para el éxito del aprendizaje por parte del paciente y la mejora de la técnica de inhalación y de administración de medicamentos.

Las barreras al uso correcto del inhalador, incluyen la selección del dispositivo, acceso a la técnica correcta de los diversos dispositivos de inhalación, la evaluación y el seguimiento de las técnicas del inhalador, que hacen necesario disponer de nuevos inhaladores de utilización más sencilla. Conocer, evaluar y reevaluar frecuentemente el uso del inhalador, junto con la educación de los pacientes, cuidadores y profesionales de la salud puede mejorar significativamente los beneficios derivados de la terapia inhalada.

Los programas de adiestramiento/educación para el uso correcto de los inhaladores en los pacientes con EPOC se asocian con un mayor conocimiento sobre la EPOC, la mejora de las capacidades de gestión de la enfermedad, la adherencia al uso del inhalador, la disminución de las consultas a Urgencias relacionadas con la EPOC y los ingresos hospitalarios, así como los efectos a largo plazo sobre la mejora de los resultados de salud de los pacientes^{347,348}. Los pacientes deben tener la capacidad de utilizar un dispositivo inhalador, debiendo ser evaluados regularmente por un profesional de la salud competente y, si es necesario volver a enseñarles la técnica correcta³⁴⁹.

Diversos trabajos ponen de manifiesto que, tras una intervención educativa, teórica o práctica en pacientes con EPOC sobre el buen uso de los dispositivos de inhalación, se observa una mejoría significativa en los conocimientos adquiridos y en las capacidades técnicas para utilizar los dispositivos³⁵⁰, pero existen pocas evidencias de que con estas intervenciones disminuyan la gravedad, el número de reagudizaciones, hospitalizaciones y la calidad de vida de los nuestros pacientes con EPOC. Estudios recientes han mostrado que el nivel de conocimiento en la materia continúa siendo deficiente³⁵¹.

La vía inhalatoria es de elección para la administración de la mayoría de los fármacos ya que al aplicarlos directamente a las vías aéreas se logra, con dosis más bajas, el mismo efecto terapéutico y menos efectos secundarios que utilizando otras vías. Esta forma de administración requiere un correcto adiestramiento, aspecto básico de la educación sanitaria

del paciente. Para ello es preciso explicar al paciente las ventajas de la vía inhalatoria, enseñar la técnica en las consultas y comprobar de forma periódica que se utiliza adecuadamente. Algunos estudios demuestran que alrededor del 70% de los pacientes no utilizan de forma adecuada los sistemas de inhalación y que su uso por el personal sanitario es también deficiente. Es básico que los profesionales dominen correctamente las técnicas para garantizar la eficacia de los medicamentos inhalados en los pacientes con EPOC^{352,353,354}.

Nuestros pacientes son mayoritariamente varones con una media de edad de 65 años, con una enfermedad muy evolucionada (20 años), fumadores severos, la mayoría de ámbito rural, con sobrepeso en menores de 80 años y delgadez con desnutrición por encima de esta edad especialmente en hospitalizados que requieren suplementos dietéticos y dietas más equilibradas para prevenir la desnutrición. Los pacientes con una EPOC presentan frecuentes alteraciones del hábito corporal. Se calcula que más del 25% de los pacientes con EPOC severa están malnutridos. La obesidad empeora la función ventilatoria, pero el problema nutricional más importante es la pérdida de peso en el paciente enfisematoso avanzado. El estado nutricional se asocia a la alteración de la función pulmonar. Estos pacientes responden peor a la hipoxia y presentan mayor predisposición a infecciones pulmonares por alteración de la inmunidad humoral y celular. De todos los parámetros nutricionales, el índice de masa corporal (IMC) es el que guarda mayor relación con el FEV1. La intervención está dirigida a normalizar el peso y mejorar el estado nutricional. Deben aconsejarse comidas poco abundantes y frecuentes, evitando alimentos que precisen una masticación enérgica y prolongada. Los hidratos de carbono aumentan la producción de CO₂, por lo que conviene intentar una dieta normocalórica, con un 40-50% en forma de glúcidos y un 40-45% de lípidos. La cantidad de proteínas aconsejada es de 1 g/Kg/día.

Emplean una media de 1,88 (1,64-2,16) de dispositivos inhaladores, de los que tan solo los utilizan de forma correcta el 57%. Estos datos son concordantes con los observados en otros estudios, en los que el manejo adecuado de los inhaladores, aunque es muy variado, se sitúa entre el 23%-70%^{355, 356}, llegando al 83% en grupos entrenados previamente^{357,358,359}.

Es bien conocido que no se va a producir el control de la enfermedad y va a ser inevitable el fracaso terapéutico si el uso del dispositivo y la técnica inhalatoria no son los adecuados^{360, 361}. Todo esto obliga a los profesionales que atienden a los pacientes con EPOC a enseñar y adiestrar perfectamente al enfermo en la buena utilización del dispositivo y en que realice la técnica inhalatoria de forma correcta³⁵³. En el presente estudio no habían recibido adiestramiento el 20,9% de los pacientes frente al 79,1% que sí, $p < 0,001$. De los

que habían recibido adiestramiento tan sólo el 9,4% lo había realizado el neumólogo, el 20,3% enfermería y el 43,5% el médico de atención primaria, $p=0,002$. Tanto los neumólogos como los profesionales de enfermería deben tener una mayor implicación para facilitar el uso óptimo de los inhaladores en los pacientes con EPOC. La mayoría de los estudios indican que sólo aproximadamente la mitad de los profesionales de la salud saben cómo utilizar un inhalador o demostrar una técnica correcta³⁵².

El empeoramiento de los síntomas o aumento de la frecuencia de las exacerbaciones no siempre puede indicar progresión de la enfermedad, pero puede indicar la incapacidad del paciente para utilizar su dispositivo inhalador correctamente³⁶². Aunque existen muchos tipos de estudios en los que se evalúan distintos tipos de intervenciones educativas con distintas medidas de resultados con resultados contradictorios, en nuestro estudio no existen diferencias significativas del adiestramiento en el uso de inhaladores frente a los no adiestrados en función del tabaquismo, gravedad, número de ingresos hospitalarios, ni mejoría en la calidad de vida, obteniendo una reducción significativa del número de agudizaciones (moderadas y graves), siendo de 1,59 (1,12-2,15) reagudizaciones medias en el grupo adiestrado frente a 3,29 (2,50-4,11) en los no adiestrados, $p=0,002$. Estos datos contrastan con los obtenidos en un ensayo clínico aleatorizado, en el que 82,4% del grupo intervención utilizó el inhalador correctamente; sin embargo, todos los controles lo utilizaron de forma incorrecta ($p<0,05$). El número de reagudizaciones ($p<0,001$), visitas a urgencias y hospitalizaciones ($p>0,05$) del grupo intervención fue menor en el seguimiento que en el control. La promoción en todas las áreas de la calidad de vida mejoró en el grupo de intervención ($p<0,001$). Se concluye que el adiestramiento planificado sobre el uso de los inhaladores a los pacientes con EPOC disminuye la frecuencia de reagudizaciones, disnea, y mejora la calidad de vida³⁵⁷.

7. 5. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON EPOC

La EPOC es una enfermedad definida por unos criterios clínicos y funcionales pero cuyo diagnóstico y seguimiento requiere una estrecha colaboración entre atención primaria y especializada con protocolos de actuación conjunta entre las diferentes sociedades para evitar el infradiagnóstico y para permitir el manejo adecuado de esta enfermedad. Aunque las intervenciones de seguimiento de los pacientes con EPOC están establecidas por las Guías actualizadas, una vez establecido el diagnóstico de EPOC no existen normativas ni

acuerdos claros de las distintas sociedades científicas acerca de dónde debe realizarse seguimiento de estos pacientes pero parece lógico pensar que este debe realizarse de acuerdo a la gravedad y complejidad de cada paciente. En las consultas de neumología debería realizarse el seguimiento de los pacientes más complejos con EPOC grave, EPOC con insuficiencia respiratoria, comorbilidades importantes, EPOC con perfiles de reagudizaciones e ingresos muy frecuentes, y aquellos que requieran ventilación mecánica no invasiva. Para evitar la sobrecarga asistencial que supone para las consultas de Neumología los pacientes con EPOC (35-40% de las consultas en neumología y entre un 5-10% ingresos hospitalarios) en los pacientes con EPOC leve y moderada debería realizarse el seguimiento en atención primaria (originan un 10-15% de las consultas en atención primaria).

En el seguimiento correcto deberían realizarse un control del tratamiento farmacológico y no farmacológico, control de las exacerbaciones, valorar la calidad de vida y control de las comorbilidades asociadas³⁶³. El papel de la atención primaria en la EPOC es fundamental: prevención primaria mediante intervención antitabaco, captación precoz entre los fumadores mediante realización de espirometría, educación sanitaria en medidas de deshabituación en fumadores, cumplimiento terapéutico y uso correcto de la medicación inhalada, vacunación antigripal y tratamiento precoz y correcto de reagudizaciones. La atención reglada prestada a estos pacientes requiere la evaluación periódica de la asistencia sanitaria a fin de detectar aspectos mejorables³⁶⁴.

En el presente trabajo, el seguimiento de los pacientes con EPOC lo realizan mayoritariamente los médicos de atención primaria, en el 67,7% (64,3-70,0). El seguimiento única y exclusivamente por neumología en atención especializada es muy escaso, en el 7,2% (5,6-9,1), compartiendo el seguimiento conjunto por los médicos de atención primaria y los neumólogos el 25,1% (22,1-28,2) de los pacientes con EPOC, $p < 0,05$. Aunque la consulta del médico de atención primaria es un momento idóneo para realizar el seguimiento de estos pacientes, es preciso mejorar las habilidades comunicativas de los profesionales³⁶⁵ para dar tiempo al paciente para exponer su situación³⁶⁶ y facilitar la toma de decisiones compartidas³⁶⁷, sería deseable una mayor implicación de los neumólogos en el seguimiento de los pacientes con EPOC especialmente en sus formas más graves y en los reagudizadores. En este sentido, los datos obtenidos en este estudio muestran que los médicos de atención primaria siguen mayoritariamente a los pacientes con fenotipo no reagudizador, fenotipo mixto y fenotipo reagudizador con enfisema, mientras que el seguimiento de los pacientes con fenotipo reagudizador con bronquitis crónica se hace mayoritariamente de forma conjunta por MAP y neumólogo, $p < 0,001$.

En la Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con EPOC³⁶⁸ se pone de manifiesto que el 11% de los pacientes manifiestan que la información ha sido nula en el momento del diagnóstico. El 29% sugiere que debería mejorarse la coordinación entre médicos. El 30% tiene contacto con más de 4 profesionales diferentes. El cuidador suele ser la esposa. El 27% de los pacientes estarían dispuestos a tomar decisiones por ellos mismos en el curso de la agudización (previo consejo médico). El ingreso hospitalario es una de las situaciones que más temen los pacientes. Existe un escaso papel del neumólogo en las agudizaciones, esto es concordante con nuestros resultados, observando que el seguimiento para cualquier número de reagudizaciones lo hace mayoritariamente el MAP, siendo este mucho más frecuente entre los pacientes que no han tenido ninguna o una reagudización, $p < 0,001$.

En nuestros pacientes el seguimiento por el médico de atención primaria se asoció a un mayor número de agudizaciones y de hospitalizaciones, $p < 0,001$. En un estudio en el que se comparó por un lado el programa de autocuidado con el manejo habitual, y por otro el programa de monitorización rutinario con el manejo habitual, en cuanto a calidad de vida relacionada con la EPOC, frecuencia de las exacerbaciones y capacidad de manejo de las mismas, se observó que a los 24 meses del inicio del estudio los pacientes que siguieron el programa de autocuidado eran más capaces de manejar las exacerbaciones ellos solos usando broncodilatadores (odds ratio [OR] 2,81, intervalo de confianza [IC] (1.16-6.82) o prednisolona y / o antibióticos (OR 3,98, IC 1.10 a 15.58) que los pacientes que recibían manejo habitual³⁶⁹. En cambio, un programa de autocuidado para los pacientes con EPOC proporcionado por un profesional de la salud puede reducir significativamente la utilización de los servicios de salud y mejorar su estado de salud. Los ingresos hospitalarios por exacerbación de la EPOC se redujeron en un 39,8% en el grupo de intervención en comparación con el grupo de atención habitual ($p < 0,01$), y los ingresos por otros problemas de salud se redujeron en un 57,1% ($p < 0,01$). Las visitas a urgencias se redujeron en un 41,0% ($p = 0,02$) y las visitas médicas no programadas por el 58,9% ($p = 0,003$)³⁷⁰. En otro estudio un programa de seguimiento y autocontrol de la EPOC reduce el número de hospitalizaciones y mejora el estado de salud³⁷¹. En el mismo sentido, el seguimiento ambulatorio de los pacientes con EPOC se asocian a un menor número de reagudizaciones y visitas a urgencias³⁷².

7. 6. NÚMERO DE AGUDIZACIONES

Las agudizaciones afectan al 80% de los pacientes con EPOC y constituyen un problema de gran trascendencia económica y social. Estos procesos suelen ser atendidos preferentemente en las consultas de Atención Primaria o de neumología, pero alrededor del 7% al 9% de las agudizaciones requieren ingreso hospitalario, teniendo una mortalidad en estos pacientes ingresados del 10% a 15%³⁷³.

La media de reagudizaciones en nuestros pacientes fue de 2,19 (0,43-3,95), $p < 0,05$. El 39,6% de los pacientes no presentaron ninguna reagudización, y de los que reagudizaron el 23,3% sólo lo hicieron en una ocasión. En general, las exacerbaciones suelen producir entre 1 y 4 episodios por año, aunque la incidencia es variable³⁷⁴. El mayor número de casos ocurre durante el invierno³⁷⁵, donde pueden originar hasta el 10%-15% de las consultas de Atención Primaria, así como el 40% de las consultas ambulatorias de neumología³⁷⁶. Parece que los pacientes con mayor alteración funcional presentan mayor número de estos episodios. Así, en un estudio con 1001 pacientes con EPOC controlados por médicos de Atención Primaria en nuestro país, se observó que las agudizaciones eran más frecuentes en los pacientes que presentaban mayor grado de obstrucción bronquial, mayor edad o hipersecreción mucosa crónica³⁷⁷. En otro estudio, también realizado en nuestro país, con 441 pacientes con EPOC se vio que los pacientes tuvieron en un año una media de 1,8 agudizaciones, y que estos cuadros fueron más frecuentes en los pacientes que tenían un mayor grado de obstrucción, mayor número de enfermedades concomitantes y peor puntuación en las pruebas de calidad de vida³⁷⁸. La mayoría de las agudizaciones se resuelven espontáneamente o con pequeñas modificaciones de la medicación habitual, originando una escasa morbilidad. Se cree que hasta el 50% de estos cuadros no son vistos por los médicos³⁷⁹. Por otro lado, hay un porcentaje de casos, que pese al tratamiento puesto por el médico ambulatoriamente, tienen que volver de nuevo en el plazo de 1 mes, que es el tiempo para considerar una buena o mala evolución. Finalmente hay un grupo que estaría alrededor del 7%-9%, que requieren ingreso hospitalario, en que evidentemente la morbilidad es mucho mayor, teniendo estos pacientes una mortalidad del 10% a 15%, pudiendo llegar al 25%-30% en los pacientes que ingresan en la unidad de cuidados intensivos³⁸⁰.

Según los resultados obtenidos en este estudio, las reagudizaciones varían en función del fenotipo, siendo más frecuentes en el fenotipo reagudizador con bronquitis crónica en el 40% (38-13-41,87), el fenotipo reagudizador con enfisema (27%) y el fenotipo mixto (23%), $p = 0,004$. El número de reagudizaciones pasa de una media de 1 reagudización en los fenotipos no reagudizadores a una media de 4,5; 5,8 y 6,26 en los fenotipos mixtos, reagudizador con enfisema y reagudizador con bronquitis crónica respectivamente, $p < 0,001$.

Teniendo en cuenta la gravedad de la EPOC observamos una media de 0,5 reagudizaciones por año en los pacientes con EPOC moderado a una media de 5 reagudizaciones por año en las EPOC graves, $p=0,004$.

Nuestros datos contrastan con los observados en un estudio reciente en el que las exaraciones en el fenotipo con bronquitis crónica son el 22%³⁸¹. En otro estudio realizado en el Reino Unido en pacientes con EPOC en el ámbito de atención primaria, el 28% presentaron un fenotipo reagudizador frecuente. Los pacientes mayores (≥ 75 años), los que tienen un deterioro pulmonar grave ($FEV1 < 30\%$), los que tienen mayor puntuación mMRC y aquellos con comorbilidades como la osteoporosis se asocian a mayor riesgo de exacerbaciones graves que requieren hospitalización³⁸². Se obtuvieron similares conclusiones en otro estudio asiático³⁸³. El análisis post-hoc de la prevención de las exacerbaciones con tiotropio en la EPOC, que incluyó a un 63,5% de no agudizadores, 22,9% de agudizadores poco frecuentes y al 13,6% de agudizadores poco frecuentes, los factores asociados significativamente con mayor riesgo de exacerbación de fueron: edad, sexo, índice de masa corporal, la duración y gravedad de la EPOC, antecedentes de tabaquismo y el uso de corticosteroides³⁸⁴. En el estudio ECLIPSE las exacerbaciones se hicieron más frecuentes y más graves a medida que la gravedad de la EPOC aumentó; las exacerbaciones en el primer año de seguimiento fueron 0,85 por persona para los pacientes con estadio GOLD 2 de la EPOC, 1,34 para los pacientes con estadio 3 y 2,00 para los pacientes con estadio 4. En general, el 22% de los pacientes con estadio 2 de la enfermedad, el 33% con la etapa 3, y el 47% con la etapa 4 tenían exacerbaciones. Aunque las exacerbaciones se hacen más frecuentes y más graves según la EPOC progresa, el ritmo al que se producen parece reflejar una susceptibilidad independiente fenotipo³⁸⁵. Una gran parte de esta mortalidad en la EPOC se produce durante las exacerbaciones y las semanas posteriores, especialmente en pacientes hospitalizados por exacerbaciones graves³⁸⁶, por ello conocer el número de agudizaciones en nuestros pacientes con EPOC nos permite establecer la magnitud de las mismas así como conocer los factores más frecuentemente asociadas a las mismas para poder actuar sobre ellas y minimizar su impacto.

7. 7. NÚMERO DE INGRESOS EN EL ÚLTIMO AÑO

La media de ingresos en el último año en el total de los pacientes con EPOC incluidos en nuestro estudio fue de 2,29 (2,26-2,33), $p < 0,05$. Las variables más frecuentemente asociadas con los ingresos hospitalarios por EPOC fueron la gravedad, el número de reagudizaciones, la administración de oxígeno domiciliario, tratamiento incorrecto, fenotipos y el empleo de corticoides. La media de ingresos hospitalarios en función de la gravedad de la EPOC es de 0,7 reagudizaciones/año en el fenotipo no reagudizador, llegando hasta una media de 5,8 (5,65-5,95) reagudizaciones/año en los pacientes con EPOC grave, $p < 0,001$.

Estudios recientes muestran que hasta un tercio de los pacientes con EPOC requiere hospitalización por exacerbación de su enfermedad durante un período de 3 años. Además, estas hospitalizaciones generan la mayoría de los costos de atención de la salud y causan un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes afectados³⁸⁷. Los factores asociados con un mayor riesgo de hospitalización incluyen antecedentes de ingresos por exacerbación de la EPOC, la edad avanzada, el deterioro funcional pulmonar grave, y la presencia de comorbilidades^{388, 389}.

En nuestros pacientes existe una relación lineal entre la media de ingresos hospitalarios en el último año y la media del número de reagudizaciones, $p < 0,001$. Numerosos trabajos han intentado identificar los factores asociados a las exacerbaciones graves que requieren ingreso. Una revisión sistemática de 17 trabajos³⁹⁰ identificó una gran variedad de factores de riesgo que incluía aspectos de tipo sociodemográfico, psicológico, funcional respiratorio y de tratamiento, junto con la frecuencia de exacerbaciones previas. Los pacientes que habían sido hospitalizados por agudización de su EPOC relataban un mayor número de visitas a urgencias, tenían peor puntuación en el índice BODE y una peor saturación arterial de oxígeno³⁹¹. En consonancia con estos resultados, nosotros hemos encontrado que la media de ingresos en los pacientes con EPOC que no reciben oxigenoterapia domiciliar es de 1,13 (0,98-1,28) vs 3,76 (3,51-3,97) en los que reciben oxigenoterapia domiciliar, $p < 0,001$. Estas variables son las que se han asociado de forma significativa e independiente con la hospitalización previa en una cohorte de pacientes con EPOC procedente de diversos centros de España. En poblaciones de pacientes atendidos en atención primaria, con un espectro mayor de gravedad, el FEV₁(%) sí fue un factor asociado al ingreso hospitalario³⁹². También en un estudio epidemiológico reciente, se observó una asociación entre la gravedad de la EPOC y el riesgo de hospitalización³⁹³.

La media de ingresos en cada fenotipo pasa de 0,3 (0,12-0,42) en el fenotipo no reagudizador a 4 (3,86-3,14) en el fenotipo reagudizador con bronquitis crónica, $p < 0,001$, de manera que como se ha comentado anteriormente, la presencia de fenotipos agudizadores

graves ha resultado un predictor de ingresos hospitalarios en nuestros pacientes de forma similar a la encontrada en otros estudios.

En este estudio la media de ingresos en función de la prescripción del tratamiento de forma correcta es de 1(0,83-1,13) vs 2,89 (2,70-3,08) en los que tienen el tratamiento prescrito de forma incorrecta, $p<0,001$. En los estudios analizados en la literatura los ingresos por reagudización tras el fracaso del tratamiento ambulatorio oscilan entre el 13-25%³⁹⁴, de manera que nuestros resultados sugieren que no realizar el tratamiento de forma correcta puede ser un importante predictor de ingresos hospitalarios, si bien, estos resultados presentados deberían ser demostradas en estudios más amplios y complejos, que están fuera del alcance de este trabajo de investigación.

7. 8. NÚMERO DE FÁRMACOS PRESCRITOS POR PACIENTE

Otro dato muy relevante observado en nuestro estudio fue el número medio de fármacos prescritos de 3,42 (2,19-4,65), $p<0,001$. El consumo de fármacos aumenta con la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad, pasando de 1,98 (1,74-2,22) en los más jóvenes a 4,31 (3,95-4,67) en los más ancianos, $p<0,02$. La prescripción es más alta en el medio rural que en el medio urbano (3,84 vs 2,1), $p<0,01$; en el fenotipo agudizador con bronquitis crónica que en el fenotipo no agudizador (4 vs 1,8), $p<0,001$; en las formas graves que en las otras formas de la EPOC (4,6 vs 1), $p<0,001$.

La media de fármacos prescritos es mas alta cuando la prescripción y el seguimiento lo hace el MAP que cuando la hace el neumólogo (3,2 vs 2,3), $p<0,001$. Esta media aumenta de forma directamente proporcional al número de ingresos y al número de reagudizaciones, pasando de una media de 1,7 fármacos prescritos cuando hay 1 reagudización y ningún ingreso a una media de 5 fármacos cuando hay 8 reagudizaciones y 9 ingresos por año, $p<0,001$.

Estos datos observados en nuestro estudio son concordantes con datos observados en la literatura, de tal manera que el número de fármacos prescritos a los pacientes con EPOC varía entre 1-4 fármacos de promedio y la vía de administración más frecuentemente empleada es la vía inhalatoria³⁹⁵.

En este estudio se ha recogido el número de fármacos prescritos de manera personalizada, condicionada por el fenotipo del paciente y a su vez modulado por la gravedad de la EPOC según las recomendaciones de la Guía GesEPOC 2014. Aunque los resultados son muy ilustrativos, al tratarse de un estudio transversal, son una excelente orientación para generar hipótesis de trabajos futuros que han de ser contrastados con estudios prospectivos de seguimiento.

7. 9. ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO Y CORRELACIÓN CON LA GRAVEDAD DE LA EPOC

En nuestro medio, según los datos obtenidos en este estudio, los médicos responsables del tratamiento de la EPOC siguen mayoritariamente las guías nacionales de la GesEPOC. El grado de adecuación de la prescripción a las recomendaciones de la GesEPOC 2014 fue del 76,25% (61,91-91,49), $p < 0,05$. En cuanto a la adecuación a las guías clínicas (GPC) del tratamiento de los pacientes diagnosticados de EPOC, en diversos estudios se ha evidenciado que no siempre se corresponde con la terapéutica recomendada, apreciándose un alto uso de corticoides inhalados, teofilinas y mucolíticos, y un menor uso de anticolinérgicos, datos que no se corresponden con las recomendaciones vigentes^{396,397,398,399}. Este escaso seguimiento que se hace de ellas en la práctica habitual para el tratamiento de la enfermedad^{400,401,402} tiene amplias variaciones locales⁴⁰³. Se han publicado trabajos que evalúan el grado de adecuación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica y, aunque no proporcionan un dato global sino por grupos terapéuticos, nos sirven para poner de manifiesto las diferencias de tratamiento de los pacientes con EPOC entre distintos países⁴⁰⁴ en distintos niveles asistenciales⁴⁰⁵ e incluso entre los profesionales de un mismo medio⁴⁰⁶.

El estudio IBERPOC⁷¹ había detectado un bajo porcentaje de pacientes tratados de acuerdo a las directrices vigentes, en torno al 60%. Este estudio detectó también el infratratamiento de estos pacientes, en el que únicamente el 19,3% estaban tratados.

Resultados aún peores se obtuvieron en un reciente estudio realizado en el ámbito de la atención primaria en la provincia de Orense, el tratamiento era conforme a las recomendaciones en el 26,4% de los casos. En el 19,2% era incorrecto por defecto y en el 54,4% por exceso de medicación, relacionado fundamentalmente con el uso de corticoides

inhalados, que estaban correctamente indicados en el 9% de los casos. No existían diferencias en el uso de fármacos en asociación en función de la gravedad de la EPOC. Concluyendo que existe una baja adecuación a los criterios recomendados en las principales guías, sobre todo en el uso de corticoides⁴⁰⁷.

En los pacientes de nuestro medio, además de tener una adecuación del tratamiento a las recomendaciones de las guías en el 76,25%, muy por encima de los datos encontrados en la literatura para atención primaria, el grado de adecuación de la prescripción por grupos farmacológicos fue muy variable, oscilando entre el 91,50% para los SAMA, 90,60% para los LABA y 87,70% para los LAMA en los más adecuados y el 52% para corticoides inhalados, $p < 0,001$, confirmando la sobreutilización de los corticoides inhalados especialmente en los niveles de gravedad leves y moderados de la enfermedad. Nuestros resultados obtenidos de la adecuación al tratamiento son más bajos que los obtenidos en otros estudios realizados en el ámbito de la atención especializada y en pacientes hospitalizados.

En otro estudio que tenía como objetivo identificar las pautas de tratamiento farmacológico que reciben los pacientes con EPOC estable en España, tanto en atención primaria como en neumología, determinar su adecuación a las recomendaciones actuales y evaluar las diferencias existentes en ambos niveles de asistencia y que incluyó a 898 sujetos se observó que 144 tenían una obstrucción leve-moderada y en 416 era grave. Los fármacos más utilizados fueron el bromuro de ipratropio (77,8%), los agonistas β -adrenérgicos inhalados de corta duración (65,8%), los corticoides inhalados (61,0%), los agonistas β -adrenérgicos de larga duración (46,4%) y las teofilinas (41,3%). Por niveles de atención, los fármacos más pautados en atención primaria fueron los agonistas β -adrenérgicos inhalados de corta duración, y en neumología, los anticolinérgicos. En el primer nivel asistencial prácticamente no se observaron diferencias en las pautas de tratamiento según la gravedad de la EPOC, el grado de disnea y la calidad de vida de los pacientes. En el ámbito de la neumología las diferencias fueron más consistentes. En ambos casos, la prescripción fue más frecuente en los enfermos con una EPOC grave.

El grado de adecuación medio al alta hospitalaria en pacientes con EPOC a las guías GOLD fue del 82%. La edad del paciente y la gravedad de la enfermedad no influyeron sobre el grado de adecuación. Se observó relación inversa entre estancia hospitalaria y grado de adecuación ($p < 0,02$). Los informes de alta hospitalaria a cargo del servicio de neumología presentaron significativamente mayor grado de adecuación ($p < 0,001$). No se halló relación estadísticamente significativa entre grado de adecuación y número de exacerbaciones. Concluyendo que el grado de adecuación a las recomendaciones de la

GOLD es elevado. Se detecta mayor adecuación en el servicio de neumología y un mayor grado de adecuación se relaciona con una menor estancia hospitalaria. El grado de adecuación no influye sobre el número de reagudizaciones de la enfermedad⁴⁰⁸.

Nuestros pacientes tenían una gravedad media moderada (I. BODEx = 3,96). La correlación de la gravedad con la adecuación del tratamiento fue muy significativa para todos los grupos farmacológicos, $p < 0,001$. Existiendo un infratratamiento en los estadios leves y moderados de SABA. Existe un sobretatamiento en los estadios leves y moderados con corticoides inhalados. Por otra parte, se aprecia una inadecuada utilización de fármacos en relación con la categoría de gravedad a la que se encuentran asignados los pacientes en función de su índice BODEx, generalmente por exceso de tratamiento de corticoides inhalados en las formas leves-moderados y fenotipos no agudizadores, hecho comprobado en otros estudios que valoran la gravedad con los valores del FEV1^{409,410,411}. Desde el estudio IBERPOC y en todos los estudios referenciados a este respecto la utilización de corticoides inhalados es inadecuada en cerca de la mitad de los pacientes con EPOC⁴⁰⁵, llegando al 70%⁴¹² utilizándolos en fenotipos que no están indicados como los no agudizadores y en formas leves y moderadas, de la enfermedad sin indicación recomendada y sin ningún tipo de justificación, por lo que es uno de los aspectos con un amplio margen de mejora en nuestra provincia y en nuestro país al igual que se señala en otros estudios⁴¹³.

Por otro lado, prescribimos a nuestros pacientes un 5,8% de corticoides inhalados en monoterapia, aunque es inferior al encontrado en otros trabajos similares que lo sitúan en el 10% contrariamente a las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica para el manejo de los pacientes con EPOC⁴¹⁴.

Finalmente, este estudio puso de manifiesto en el análisis de regresión logística multivariante que los predictores de adecuación del tratamiento según la guía GesEPOC 2014 y la gravedad de la EPOC, fueron el número de agudizaciones, número de ingresos en el último año, oxigenoterapia domiciliaria, fenotipos, número de fármacos prescritos, edad, servicio médico, $p < 0,001$. La EPOC es una enfermedad heterogénea multicomponente con una presentación clínica y un tratamiento variable a lo largo del tiempo^{415,416} y la gravedad inicial de los síntomas de la EPOC se asocia con la respuesta del paciente a la farmacoterapia.

7. 10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En el apartado de limitaciones del estudio debemos mencionar su diseño transversal, que permite sugerir asociaciones, pero no nos permite identificar relaciones causales. Los resultados presentados deben interpretarse como generadores de hipótesis que deberían ser demostradas en estudios más amplios y complejos, que están fuera del alcance de este grupo de investigación. Destacan, por otra parte, dos fortalezas del estudio, su diseño multicéntrico y la diversidad de variables analizadas que permiten analizar los principales factores asociados al desarrollo de la EPOC, como los resultados del tabaquismo, a las actividades preventivas, a su clasificación en fenotipos, a su gravedad, seguimiento y tratamiento: Los resultados obtenidos en todos estos campos nos acercan a la realidad de cómo se adecúa el tratamiento de la EPOC a su gravedad en la provincia de León.

8. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Conclusión general

La EPOC es una enfermedad compleja, heterogénea. Este estudio permite conocer el grado de tabaquismo y su tratamiento, las actividades preventivas, el perfil clínico, funcional y multicomponente de nuestros pacientes con EPOC, definir cuáles son sus fenotipos clínicos más frecuentes, el consumo de fármacos, la adecuación del tratamiento a la gravedad y a sus distintas fases. El análisis de todo ello permite realizar una aproximación multidimensional de la enfermedad para que el tratamiento sea más individualizado y dirigido a cada paciente.

Conclusiones específicas

1. Los enfermos incluidos en este estudio son pacientes con edad media de 70 años, con una duración media de la enfermedad de 20 años. El 86,6% tuvieron antecedentes de tabaquismo, llevaban 35,26 años fumando, con un consumo medio de 28,36 paquetes año, siendo el 58% de los pacientes fumadores severos.
2. El 34,5% continuaron siendo fumadores activos con 2,72 intentos para dejar de fumar, tuvieron baja motivación (49,8%), alta dependencia (49,5%), actitud negativa para dejar de fumar (52,6%) y bajo estado de ánimo (32%). La intervención más efectiva fue la combinación de terapia cognitivo conductual con tratamiento farmacológico, logrando una abstinencia del 51,05% en los fumadores activos con EPOC.
3. Las actividades preventivas se realizaron de forma óptima en nuestros pacientes, si bien existe un amplio margen de mejora. El 73,6% de los pacientes con EPOC realizaron ejercicio de forma regular, el 88,7% siguieron una dieta equilibrada, el 89,7% fueron vacunados de la gripe y el 52,8% de la VNP23.
4. Las prevalencias de los fenotipos fueron del 58,8% para el fenotipo no agudizador, 16,7% para el fenotipo reagudizador con bronquitis crónica, 13,6% para el fenotipo mixto EPOC-asma y 10,8% para el fenotipo reagudizador con enfisema. El fenotipo agudizador con bronquitis crónica fue el más grave, el que más agudizaciones e ingresos presentó y el que mayor número de fármacos consumió.
5. El 79,1% de los pacientes fueron adiestrados en el manejo de inhaladores. Emplearon una media de 1,88 de dispositivos inhaladores, de los que tan solo los utilizaron de forma correcta el 57%. El 20,9% de los pacientes no habían recibido adiestramiento. De los que recibieron adiestramiento tan sólo el 9,4% lo realizó el

neumólogo, el 20,3% enfermería y el 43,5% el médico de atención primaria.

6. El seguimiento de los pacientes con EPOC lo realizaron mayoritariamente los médicos de atención primaria, en el 67,7%. El seguimiento por neumología fue tan sólo del 7,2%, siendo compartido por los médicos de atención primaria y los neumólogos el 25,1%. El seguimiento por el médico de atención primaria se asoció a un mayor número de agudizaciones y de hospitalizaciones.
7. La media de reagudizaciones por año en nuestros pacientes fue de 2,19, variando en función de los fenotipos y de la gravedad de la EPOC, pasando de una media de 1 reagudización en los fenotipos no agudizadores a una media de 4,5, 5,8 y 6,26 en los fenotipos mixtos, reagudizador con enfisema y reagudizador con bronquitis crónica respectivamente.
8. La media de ingresos en el último año en el total de los pacientes con EPOC incluidos en nuestro estudio fue de 2,29. Las variables más frecuentemente asociadas con los ingresos hospitalarios por EPOC fueron la gravedad, el número de reagudizaciones, la administración de oxígeno domiciliario, el tratamiento incorrecto, los fenotipos y el empleo de corticoides.
9. La media de fármacos prescritos fue de 3,42, aumentando cuando la prescripción y el seguimiento lo hace el médico de atención primaria en comparación con el neumólogo (3,2 vs 2,3). El consumo de fármacos aumentó con la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, en el medio rural, en el fenotipo agudizador con bronquitis crónica, en las formas graves y con el número de ingresos.
10. El grado de adecuación de la prescripción a las recomendaciones de la GesEPOC 2014 fue del 76,2%. Por grupos farmacológicos fue del 91,5% para los SAMA, 70,6% para SABA, 90,6% para LABA, 87,7% para LAMA, 52% para corticoides inhalados, 71,7% para corticoides orales, 69,7% para roflumilast y 76,2% para teofilinas.
11. Nuestros pacientes tuvieron una gravedad media moderada con un índice de BODEx medio de 3,96 puntos. La correlación de la gravedad con la adecuación del tratamiento fue muy significativa para todos los grupos farmacológicos. Los predictores de adecuación del tratamiento a la gravedad de la EPOC fueron el número de agudizaciones, el número de ingresos en el último año, la oxigenoterapia domiciliaria, los fenotipos, el número de fármacos prescritos, la edad y el servicio médico.

9. ANEXOS

ANEXO I: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

Código investigador:.....Nº Sujeto..... Fecha visita:...../...../.....
(iniciales) Día mes año

1. DATOS DEL SUJETO

Iniciales (nombre y apellidos):...../...../...../ Fecha de nacimiento:...../..... /.....
Día mes año

Sexo: ☐ Mujer ☐ Hombre

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ☐ Pacientes de ambos sexos, mayores de 35 años
- ☐ Pacientes con EPOC que tengan realizada espirometría postbroncodilatadora.
- ☐ Pacientes diagnosticados y tratados de EPOC
- ☐ Pacientes con EPOC que firmen el consentimiento informado.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ☐ Pacientes diagnosticados de EPOC que no tengan realizada espirometría.
- ☐ Pacientes con EPOC no tratados
- ☐ Pacientes con EPOC correctamente diagnosticados y tratados que no quieran participar en el estudio.

4. ANTECEDENTES FAMILIARES

- ☐ EPOC
- ☐ Déficit de α_1 -antitripsina

5. ANTECEDENTES PERSONALES:

- ☐ Tabaquismo
 - ☐ Sí, edad de Inicio del tabaquismo_____
 - ☐ No

- ☐ Exfumador
- ☐ Nº paquetes /año: _____

- ☐ Polución ambiental
- ☐ Asma

6. DATOS ANTROPOMETRICOS:

Peso: _____

Talla: _____

IMC: _____

7. ESPIROMETRÍA POSTBRONCODILATADORA:FEV₁/FVC: _____FEV₁: _____ FVC _____**8. GRADO DE DISNEA: (mMRC)**☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4**9. CAT: _____****10. TRATAMIENTO:****Tabaquismo**

Motivación (Escala analógico-visual): _____

Dependencia física (Test Fagertröm): _____

Valoración psicológica: _____

Autoconfianza: _____

Nº intentos previos para dejar de fumar: _____

Cooximetría: _____

Tipo de Intervención Cognitivo-Conductual:

- ☐ Básica
- ☐ Breve
- ☐ Intensiva

- ☐ Especializada

Tratamiento farmacológico:

- ☐ TSN
- ☐ Bupropion
- ☐ Vareniclina

Abandono del tabaco:

- ☐ sí
- ☐ no

Oxigenoterapia domiciliaria:

- ☐ sí
- ☐ no

Actividades preventivas:

- ☐ Vacunación gripe:
- ☐ Vacunación antineumocócica ☐ VNP23 ☐ VNC13
- ☐ Realización de ejercicio físico
- ☐ Dieta equilibrada

Fármacos prescritos (tratamiento específico para la EPOC que recibe el sujeto):

	Monoterapia	Asociación	Combinación
Fija			
Anticolinérgicos:			
SAMA	☐	☐	☐
LAMA	☐	☐	☐
Agonistas β_2 inhalados:			
SABA	☐	☐	☐
LABA	☐	☐	☐
Corticoides:			
Corticoides inhalados	☐	☐	☐
Corticoides orales	☐	☐	☐

Teofilinas ☐ ☐ ☐

Roflumilast ☐ ☐ ☐

Tratamiento concomitante ☐ Mucolíticos/expectorantes ☐ Otros

(especificar): _____

Rehabilitación:

☐ sí

☐ no

Tratamiento quirúrgico:

☐ sí

☐ no

11. ADIESTRAMIENTO EN EL USO DE INHALADORES

☐ sí

☐ no

En caso afirmativo por quién:

☐ Neumólogo

☐ Médico atención primaria

☐ Enfermería

12. SEGUIMIENTO:

☐ Atención primaria

☐ Atención especializada

13. AGUDIZACIONES EN EL ÚLTIMO AÑO

☐ sí, número: _____

☐ no

14. INGRESOS HOSPITALARIOS EN EL ÚLTIMO AÑO

☐ sí, número: _____

☐ no

ANEXO II: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INTRODUCCIÓN

Con esta hoja le invitamos a formar parte de un estudio de investigación de la adecuación del tratamiento de la EPOC en atención primaria que actualmente estamos realizando en la provincia de León. A continuación se detalla información sobre dicho estudio. La atención médica que usted va a recibir no depende en ningún caso de su decisión sobre participar en él.

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es estimar el porcentaje de pacientes con EPOC que reciben tratamiento correcto y correlacionarlo con la gravedad de la EPOC.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

En este estudio participarán sujetos con EPOC en la provincia de León. El estudio se basará únicamente en datos de su historia clínica. Debido a la simplicidad y las características del estudio usted no recibirá ningún tratamiento distinto al que su médico considere oportuno.

CONFIDENCIALIDAD

Toda la información será estrictamente confidencial y seguirá la normativa vigente en España. La información recogida se guardará y se analizará en un sistema informático. Los resultados del estudio se presentarán siempre de forma global y bajo ningún concepto de forma individualizada.

Con su participación contribuirá a un mayor conocimiento del entorno y los problemas de los sujetos hipertensos en nuestra sociedad y como poder mejorar su asistencia sanitaria día a día.

Yo.....
(nombre y apellidos del sujeto)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que la participación es voluntaria y doy libremente mi conformidad a mi participación en el estudio.

Fecha:

Firma del sujeto o testigo.

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFIA

- 1 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
- 2 Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ, et al. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. Arch Bronconeumol 2012;48:86-98.
- 3 Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009.
- 4 Han MK, Agustí A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:598-604.
- 5 Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. Arch Bronconeumol 2009;45 Supl 5:27-34.
- 6 Anderson D, MacNee W. Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease. Int J Chron Obst Pulm Dis 2009;4:321-335.
- 7 Laennec RTH: A treatise on the diseases of the chest and on mediate auscultation. Translated by Forbes J. In Desilver, Thomás & Co. Philadelphia: Thomás 1835,pp135-163.
- 8 Fletcher C, Peto R, Tinker C, et al, The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema. New York. Proc Am Thorac Soc 2008;5:878-883.
- 9 Ruysch F: Observationem Anatomico-Chirurgicarum. Amsterdam: Henricum Boom, 169,pp25-27.
- 10 Baillie M: The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body. In Fessenden W (ed). Brattleborough: W. Fessenden, 1808,pp52-53.
- 11 Reid LM: Measurement of bronchial mucous gland layer. A diagnostic yardstick in chronic bronchitis. Thorax 1960;15:132-141.
- 12 Gough J: Discussion on the diagnosis of pulmonary emphysema. The pathological diagnosis of emphysema. Proc R Soc Med 1952;45:576-577.
- 13 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Consultada en : <http://www.goldcopd.org/>. Consultada el 1 de julio 2015.
- 14 Risk factors. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Workshop Report Updated 2004. P.20-25. Available from: URL: <http://www.goldcopd.com>. Acceso el 1de Julio 2015.

- 15 Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographical variations in prevalence and under diagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-989.
- 16 Pauwels R, Rabe K. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364:613-620.
- 17 Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 2003;39:35-41.
- 18 Jiménez CA, Mása F, Miravittles M, et al. Smoking characteristics: attitudes and dependence. Differences between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001;119:1365-1370.
- 19 Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Resp J.* 2007;29:390-417.
- 20 Jiménez Ruiz CA, Sobradillo Peña V, Miravittles M et al. Análisis de tabaquismo en España a la luz de los resultados del estudio IBERPOC. *Prev Tab* 2000;2:189-193.
- 21 Wagena EJ, Zeegers MPA, Van Schayck CP, et al. Benefits and risks of pharmacological smoking cessation therapies in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Saf* 2003;26:381-403.
- 22 Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006;61:1043-1047.
- 23 Jiménez-Ruiz CA, Mása J, Miravittles M, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001;119:1365-1370.
- 24 Pozo F, Álvarez CJ, Castro A, et al. Auditoría clínica de los pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC en España (estudio AUDIPOC): método y organización del trabajo. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:349-357.
- 25 Hilberink SR, Jacobs JE, Schlösser M, et al. Characteristics of patients with COPD in three motivational stages related to smoking cessation. *Patient Educ Couns.* 2006;61:449-457.
- 26 Neg TP, Niti M, Tan WC, et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007; 167:60-67.
- 27 Tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC. Normativa SEPAR nº 60. Barcelona: Ed. Respira; 2012.

- 28 Yin P, Jiang CO, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370:751-757.
- 29 González Barcala FJ, Takkouche B, Valdés L, et al. Tabaquismo parental y función pulmonar en niños y adolescentes. *Arch Bronconeumol* 2007;43:81-85.
- 30 Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lancet* 2009;374:733-743.
- 31 Hu G, Zhou Y, Tian J, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest* 2010;138:20-31.
- 32 Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, et al. Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass. Exposure biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:577-581.
- 33 Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, et al. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65:221-228.
- 34 Orozco-Levi M, García-Aymerich J, Villar J, et al. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:542-546.
- 35 Salvi SS, Barnes PJ: Chronic obstructive pulmonary disease in non smokers. *Lancet* 2009;374:733-743.
- 36 Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:455-461.
- 37 EURAD. Factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC. Consultado el 18 de mayo de 2014. Disponible en: <http://www.eurad.unikoeln>.
- 38 Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, et al. Impact of occupational exposure on severity of COPD. *Chest* 2008;134:1237-1243.
- 39 Laurell CB, Eriksson S: The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963;15:132-140.
- 40 Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, et al. Laboratory testing of individuals with severe AAT deficiency in three European centres. *Eur Respir J* 2010;35:960-968.
- 41 Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high risk populations. *N Engl J Med* 2009;361:2599-2608.
- 42 Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010;42:36-44.

- 43 Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet* 2010;19:526-534.
- 44 Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84:210-215.
- 45 Divo M, Cote C, De Torres JP, et al; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155-161.
- 46 Davis BB, Zeki AA, Bratt JM, et al. Simvastatin inhibits smoke-induced airway epithelial injury: implications for COPD therapy. *Eur Respir J* 2013;42:350-361.
- 47 Lahousse L, Loth DW, Joos GF, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;26:212-217.
- 48 Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
- 49 Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-327.
- 50 De Marco R, Accordini S, Marcon A, et al; European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-897.
- 51 Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, et al. The relationship of non specific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:62-68.
- 52 Mannino DM, Buist AS: Global burden of COPD: Risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-773.
- 53 Almagro P, Lopez Garcia F, Cabrera F, et al: Comorbidity and gender related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med* 2010;104:253-259.
- 54 Larsson ML, Loit HM, Meren M, et al. Passive smoking and respiratory symptoms in the FinEsS Study. *Eur Respir J* 2003;21:672-676.
- 55 Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non smokers. *Lancet* 2009;374:733-743.
- 56 Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:455-461.

-
- 57 Rushton L. Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Environ Health* 2007;22:195-212.
 - 58 Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, et al. Impact of occupational exposure on severity of COPD. *Chest* 2008;134:1237-1243.
 - 59 Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Smoking and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest* 2010;137:593-600.
 - 60 Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2006;30:1180-1185.
 - 61 Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-750.
 - 62 Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-532.
 - 63 Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163-2196.
 - 64 WHO atlas of smoking worldwide 2003.Consultado el 14 de junio de 2015. Disponible en: www.who.org.
 - 65 Cerveri I, Accordini S, Verlato G, et al. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J* 2001;18:85-90.
 - 66 Atsou K, Chouaid C, Hejblum G, et al. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med* 2011;9:7.
 - 67 Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. *Arch Bronconeumol* 2007;43 Supl1:2-9.
 - 68 Almagro P, Sangil A, Custardoy J, et al. Grupo de EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¿Los tiempos están cambiando? *Rev Clin Esp* 2013;213:152-157.
 - 69 Miravittles M, Sobradillo-Peña V, Villasante C, et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España (IBERPOC): reclutamiento y trabajo de campo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:152-158.
 - 70 Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Jiménez CA, et al. Estudio Epidemiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España (IBERPOC): prevalencia de síntomas respiratorios crónicos y limitación del flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:159-166.

- 71 Sobradillo-Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and under diagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-989.
- 72 Jaén A, Ferrer A, Ormaza I, et al. Prevalencia de bronquitis crónica, asma y obstrucción al flujo aéreo en una zona urbano industrial de Cataluña. *Arch Bronconeumol* 1999;35:122-128.
- 73 Brotons B, Pérez JA, Sánchez-Toril F, et al. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y del asma. Estudio transversal. *Arch Bronconeumol* 1994;30:149-152.
- 74 Marco Jordán L, Martín Berra JC, Corres Iñigo M, et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la población general. Estudio epidemiológico realizado en Guipúzcoa. *Arch Bronconeumol* 1998;34:23-27.
- 75 Valdés M, Muedra R, Tirado J, et al. Estudios epidemiológicos de bronquitis, enfisema y asma en la provincia de Castellón. *Rev Sanid Hig Pública (Madr)* 1973;47:907-927.
- 76 Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-868.
- 77 Ancochea J, Miravittles, García-Río F, et al. Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. *Arch Bronconeumol* 2013;49:223-229.
- 78 Regidor E G-FJAM. Patrón de mortalidad en España, 2008. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011.Consultado en 14 de junio de 2015. <http://www.msc.es/ca/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/Patrones de Mortalidad en Espana 2008.pdf>.
- 79 Raziell. Mortalidad por todas las causas. Área de Análisis Epidemiológico y Situación de Salud. Vigilancia de la mortalidad. Instituto Carlos III . 2012.
- 80 Ministerio de Sanidad y Política Social. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social. Consultado en junio 2015.Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS.pdf>.
- 81 Peces-Barba G, Barbera JA, Agustí AGN, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2008;44(5):271-281.
- 82 Génova-Maleras R, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C, et al. Carga de enfermedad y tendencias de morbilidad de la población española. En: Abellán-García A, Puyol-Antolín R. Envejecimiento y dependencia. Una mirada al panorama futuro de la población española. Madrid: Mondial Assistance 2006;107-124.
- 83 Rennard SI, Stolel JK, Wilson KC et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging. Uptodate

-
- v16.1.Consultado abril 2015. Disponible en: <http://www.uptodate.com/online/>.
- 84 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 85 (Suppl B):1991;25-31.
 - 85 Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, et al: A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-778.
 - 86 Halpin DM, Peterson S, Larsson TP, et al. Identifying COPD patients at increased risk of mortality: Predictive value of clinical study baseline data. *Respir Med* 2008;102:1615-1624.
 - 87 Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: Subjects' perspective of confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002;20:799-805.
 - 88 Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, et al. The effect of smoking cessation and modification on lung function. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:115-122.
 - 89 Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. AL.Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-2107.
 - 90 Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008;32:962-969.
 - 91 Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371-1385.
 - 92 Weitzenblum E, Chaouat A, Canuet M, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:458-470.
 - 93 Griffith DE, Mazurek GH: Pneumonia and chronic obstructive lung disease. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5:467-484.
 - 94 Lieberman D, Gelfer Y, Varshavsky R, et al: Pneumonic vs non pneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest* 2002;122:1264-1270.
 - 95 Midgren B, Hansson L: Changes in the transcutaneous PCO2 with sleep in normal subjects and in patients with chronic respiratory diseases. *Eur J Respir Dis* 1987;71:384-387.
 - 96 Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. AL.Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
 - 97 Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008;32:962-969.
 - 98 Barnes P, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities in COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-1185.

-
- 99 Van Manen JG, Bindels PJ, IJzermans CJ, et al. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol* 2001;54:287-293.
 - 100 Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, et al. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000;160:2653-2658.
 - 101 García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract* 2013;14:11.
 - 102 Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:549-555.
 - 103 Finkelstein J, Cha E, Scharf SM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:337-349.
 - 104 Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65:956-962.
 - 105 Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010;137:1091-1097.
 - 106 Nicola J Sinden, Robert A Stockley. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax* 2010;65:930-936.
 - 107 Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84:210-215.
 - 108 Divo M, Cote C, De Torres JP, et al. BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155-161.
 - 109 Davis BB, Zeki AA, Bratt JM, et al. Simvastatin inhibits smoke-induced airway epithelial injury: implications for COPD therapy. *Eur Respir J* 2013;42:350-361.
 - 110 Lahousse L, Loth DW, Joos GF, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;26:212-217.
 - 111 Sanchís Aldás J, Casan Clarà P, Castillo Gómez J, et al. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989;25:132-142.
 - 112 Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Parcet J, et al. Variabilidad en la realización de la espirometría y sus consecuencias en el tratamiento de la EPOC en Atención Primaria. *Arch Bronconeumol* 2011;47:226- 233.
 - 113 Naberan K, De la Roza C, Lamban M, et al. Use of spirometry in the diagnosis

-
- and treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Primary Care. *Arch Bronconeumol* 2006;42:638-644.
- 114 Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, et al. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-1122.
- 115 Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, et al. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22:268-273.
- 116 Matthay RA, Niederman MS, Wiedemann HP, et al. Cardiovascular-pulmonary interaction in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to the pathogenesis and management of cor pulmonale. *Med Clin North Am* 1990;74:571-618.
- 117 Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993;94:188-196.
- 118 Miniati M, Monti S, Stolk J, et al. Value of chest radiography in phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008;31:509-514.
- 119 Coxson HO, Lam S.: Quantitative assessment of the airway wall using computed tomography and optical coherence tomography. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:439-443.
- 120 Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, et al. Quantitative computed tomography measures of emphysema and airway Wall thickness are related to respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:353-359.
- 121 Mair G, Maclay J, Miller JJ, et al. Airway dimensions in COPD: relationship with clinical variables. *Respir Med* 2010;104:1683-1690.
- 122 Yuan R, Hogg JC, Sin DD, et al. Prediction of the rate of decline in FEV1 in smokers using quantitative computed tomography. *Thorax* 2009;64:944-949.
- 123 Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010;138:635-640.
- 124 Pinto-Plata V, Toso J, Lee K, et al: Profiling serum biomarkers in patients with COPD: Associations with clinical parameters. *Thorax* 2007;62:595-601.
- 125 Bon JM, Leader JK, Weissfeld JL, et al: The influence of radiographic phenotype and smoking status on peripheral blood biomarker patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE* 4:e6865, 2009.
- 126 John M, Hoernig S, Doehner W, et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:825-829.
- 127 Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997;75:397-415.
- 128 Vilaró J. Prueba de la marcha de los 6 minutos. En: Burgos Rincón F, Casan

-
- Clará P, coordinadores. Manual de procedimientos SEPAR n.º 4: Procedimientos de evaluación de la función pulmonar-II. Madrid: SEPAR; 2004. p.100-113.
- 129 Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, et al: Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:193-198.
- 130 Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, et al: Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000;109:288-295.
- 131 Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al; ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-1192 .
- 132 García-Aymerich J, Gómez F, Benet M, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Arch Bronconeumol* 2010;46 Supl 11:8-11.
- 133 Han MK, Agustí A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604.
- 134 Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a populationbased prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-750.
- 135 Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-338.
- 136 Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:500-505.
- 137 Martínez-García F, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest* 2011;140:1130-1137.
- 138 Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *Thorax* 2011;66:430-437.
- 139 Grupo de trabajo GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de la EPOC (GESEPOC). *Arch Bronconeumol* 2011;47:379-381.
- 140 Jiménez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, et al. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2013;49: 354-363.

-
- 141 Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-365.
 - 142 Hurst JR, Vestbo J, Anzeto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.
 - 143 Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Catalán Serra P, et al. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Topics Respir Med* 2011;6:7-12.
 - 144 American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762-768.
 - 145 Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2011;105:1118-1128.
 - 146 Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med* 2013;107:10-22.
 - 147 Garcha DS, Thurston SJ, Patel AR, et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax* 2012;67:1075-1080.
 - 148 Almagro P, Salvadó M, García-Vidal C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2012;84:36-43.
 - 149 Grydeland TB, Thorsen E, Dirksen A, et al. Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to DLCO. *Respir Med* 2011;105:343-351.
 - 150 Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:44-52.
 - 151 Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest* 2012;141: 1216-1223.
 - 152 Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-735.
 - 153 Miravittles M. The overlap síndrome between asthma and COPD: implications for management. *Hot Topics Respir Med* 2011;16:15-20.
 - 154 Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, et al. Effects of Allergic Phenotype on Respiratory Symptoms and Exacerbations in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:187-192.
 - 155 Nagai A, Aizawa H, Aoshiba K, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of COPD. 3rd ed. The Japanese Respiratory Society. Tokyo (Japan) Medical Review Co. Ltd.; 2009.

-
- 156 Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease. *Chest* 2003;124:474-481.
- 157 Martínez-García F, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest* 2011;140:1130-1137.
- 158 Miravittles M, Marin A, Monsó E, et al. Colour of sputum is a marker of bacterial colonization in COPD. *Respir Res* 2010;11:58-61.
- 159 Burrows B, Earle RH. Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:865-871.
- 160 Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009;6:59-63.
- 161 García-Aymerich J, Agustí A, Barberá J, et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2009; 45:129-138.
- 162 Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* 2012;48(Supl 1):2-58.
- 163 Celli BR, Cote CG, Marín JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-1012.
- 164 Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-586.
- 165 Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009;103:692-699.
- 166 Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: The Collaborative Cohorts to assess multicomponent indices of COPD in Spain-COCOMICS study. *Eur Respir J* 2013;42:323-332.
- 167 Sundh J, Janson C, Lisspers K, et al. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012;21:295-301.
- 168 Motegi T, Jones RC, Ishii T, et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:259-271.
- 169 Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, et al; International COPD Cohorts Collaboration Working Group. International COPD Cohorts Collaboration Working Group. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open*. 2012;2:e002152.

-
- 170 Postma D, Anzueto A, Calverley P, et al. A new perspective on optimal care for patients with COPD. *Prim Care Respir J*. 2011;20:205-209.
- 171 Jiménez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, et al. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2013;49: 354-363.
- 172 Heatherton TF, Kozlowsky LT, Frecker RC, et al. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86:1119-1127.
- 173 Kotz D, Wesseling G, Huibers MJ, et al. Efficacy of confrontational counselling for smoking cessation in smokers with previously undiagnosed mild to moderate airflow limitation: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2007;7:332-335.
- 174 Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605-614.
- 175 Strassmann R, Bausch B, Spaar A, et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009;34:634-640.
- 176 Sundblad BM, Larsson K, Nathell L, et al. High rates of smoking abstinence in COPD patients: smoking cessation by hospitalization. *Nicotine Tob Res* 2008;10:883-890.
- 177 Jiménez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Ramos Pinedo A, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico del tabaquismo. Propuesta de financiación. *Arch Bronconeumol* 2008;44:213-219.
- 178 Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007;29:390-417.
- 179 Shiffman S, Fergusson SG. Nicotine patch therapy prior to quitting smoking: a meta-analysis. *Addiction* 2008;103:557-563.
- 180 Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591-599.
- 181 Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64-71.
- 182 Ebbert J, Burke MV, Hays T, et al. Combination treatment with varenicline and nicotine replacement therapy. *Nic Tob Res* 2009;11:572-576.
- 183 Ebbert J, Croghan IT, Sood A, et al. Varenicline and bupropión sustained-release combination therapy for smoking cessation. *Nic Tob Res* 2009;11:234-239.

-
- 184 Juan Díaz M, Serrano Lázaro A, Mesejo Arizmendi A, et al. Aspectos nutricionales de la patología pulmonar. *Nutr Clin Med* 2008;2:141-154.
- 185 Alcolea Batres S, Villamor León J, Álvarez-Sala R, et al. EPOC y estado nutricional. *Arch Bronconeumol* 2007;43:283-288.
- 186 Hopkinson N, Polkey M. Does physical inactivity cause chronic obstructive pulmonary disease? *Clin Sci* 2010;118:565-572.
- 187 Grandes G, Sánchez A, Sánchez-Pinilla RO, et al; PEPAF Group. Effectiveness of physical activity advice and prescription by physicians in routine primary care: a cluster randomized trial. *Arch Intern Med* 2009;169:694-701.
- 188 Pesek R, Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy* 2011; 66:25-31.
- 189 Centers for Disease Control and Prevention. Influenza and pneumococcal vaccination coverage levels among persons aged ≥ 65 years: United States, 1973-1993. *MMWR*.1995;44:506-567.
- 190 Menon B, Gurnani M, Aggarwal B, et al. Comparison of outpatient visits and hospitalisations, in patients with chronic obstructive pulmonary disease, before and after influenzae vaccination. *Int J Clin Pract* 2008;62:593-598.
- 191 Clancy RL, Dunkley M. A vaccine to prevent exacerbations in COPD. *Med J Aust* 2011;195:99-100.
- 192 Karwat KJ, Szpotanska M, Szulc Z, et al. The influence of influenzae vaccination on asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2006;74:80-83.
- 193 Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, et al. Influenzae vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25:CD002733.
- 194 Holm V, Arrazola MP, Szucs TD, et al. Evolución de la cobertura de la vacunación contra la gripe en España. Periodo 2002-2006. *Vacunas* 2007;2:66-73.
- 195 Michiels B, Govaerts F, Remmen R, et al. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine* 2011;29:9159-9170.
- 196 Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47(RR-6):1-26,1998.
- 197 Walters JA, Smith S, Poole P, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD001390.
- 198 Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination inpatients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-195.

-
- 199 Varkey JB, Varkey AB, Varkey B, et al. Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:90-99.
- 200 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Consultado en junio 2014. Disponible en <http://www.goldcopd.com/wr.html> 2003 .
- 201 Picazo JJ, González-Romo F, García A, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter* 2013;26:232-252.
- 202 Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013;31:3585-3593.
- 203 Inghammar M, Engström G, Kahlmeter G, et al. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:1148-1154.
- 204 Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S, Riesco Miranda JA, et al. Recomendaciones para la vacunación neumocócica en fumadores. *Prev Tab* 2012;14:174-177.
- 205 Decramer M, Dahl R, Kornmann O, et al. Effects of longacting bronchodilators in COPD patients according to COPD severity and ICS use. *Respir Med* 2013;107:223-232.
- 206 Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following six months treatment with once daily tiotropium compared to twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404.
- 207 O'Donnell J, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-840.
- 208 Man WDC, Mustfa N, Nikolettou D, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004;59:471-476.
- 209 Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-1554.
- 210 Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
- 211 Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-788.
- 212 Vogelmeier C, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily

- QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, doubleblind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51-60.
- 213 Sestini P, Renzoni E, Robinson S, et al. Short-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001495.
- 214 Ram FSF, Jardim JR, Atallah A, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2005;99:135-144.
- 215 Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1773-1777.
- 216 Peters SP, Kunselman SJ, Nikolina Icitovic MA, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-1726.
- 217 Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. *Chest* 2013;143:1302-1311.
- 218 Poole P, Black PN, Cates CJ, et al. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001287.
- 219 Nieto A, Mazon A, Pamies R, et al. Adverse effects of inhaled corticosteroids in funded and nonfunded studies. *Arch Intern Med* 2007;167:2047-2053.
- 220 Scanlon PD, Connett JE, Wise RA, et al. Lung Health Study Research Group. Loss of bone density with inhaled triamcinolone in Lung Health Study II. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1302-1309.
- 221 Calverley PMA, Sanchez-Toril F, McIvor A, et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:154-161.
- 222 Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-750.
- 223 Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a metaanalysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000;22:209-221.
- 224 Sutherland ER, Crapo JD, Bowler RP, et al. N-Acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006;3:195-202.
- 225 Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD001287.
- 226 Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation

- of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebocontrolled study. *Lancet* 2008;371:2013-2018.
- 227 Decramer M, Rutten-van MM, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo- controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-1560.
- 228 Sevilla-Sánchez D, Soy-Muner D, Soler-Porcar N, et al. Utilidad de los macrólidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol* 2010;46:244-254.
- 229 Pomares X, Montón C, Espasa M, et al. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obst Respir Dis* 2011;6:449-456.
- 230 Albert RK, Connett J, Biley WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-698.
- 231 Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.
- 232 Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155:179-191.
- 233 Marciniuk DD, Brooks D, Butcher S, et al; Canadian Thoracic Society COPD Committee Expert Working Group. Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease practical issues: a Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Can Respir J* 2010;17:159-168.
- 234 Nice L, Donner CI, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
- 235 ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. Pulmonary rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2007;131:4S-51S.
- 236 Güell R, Resqueti V, Sangenis M, et al. Impact of pulmonary rehabilitation on psychosocial morbidity in patients with severe COPD. *Chest* 2006;129:899-904.
- 237 Tang CY, Blackstock FC, Clarence M, et al. Early rehabilitation exercise program for inpatients during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2012;32:163-169.
- 238 Maddocks M, Gao W, Higginson IJ, et al. Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev*

-
- 2013;1:CD009419.
- 239 Gloeckl R, Heinzelmann I, Baeuerle S, et al. Effects of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease, a randomized controlled trial. *Respir Med* 2012;106:75-83.
- 240 Pleguezuelos E, Pérez ME, Guirao L, et al. Effects of whole body vibration training in severe COPD patients. *Respirology* 2013;18:1028-1034.
- 241 Marinari S, Manigrasso MR, Benedetto F, et al. Effects of nutraceutical diet integration, with coenzyme Q10 (Q-Termulticompound) and creatine, on dyspnea, exercise tolerance, and quality of life in COPD patients with chronic respiratory failure. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:40-45.
- 242 Seidel D, Cheung A, Suh ES, et al. Physical inactivity and risk of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1015-1019.
- 243 Van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax* 2013;68:962-963.
- 244 Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous of nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *An Intern Med* 1980;93:391-398.
- 245 Kim V, Benditt JO, Wise RA, et al. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:513-518.
- 246 Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SEPAR-ALAT, 2009.
- 247 Martínez FJ. Bullectomy for giant bullae in COPD. Last review version: september 2011.
- 248 Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2011;47:303-309.
- 249 Rodríguez-Roisín R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117; 5 Suppl 2:398-401.
- 250 Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al, for the IMPAC study group. Exacerbations impair quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A two-year follow-up study. *Thorax* 2004;59:387-395.
- 251 Soler-Cataluña JJ, Sánchez L, Latorre M, et al. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo sanitario. *Arch Bronconeumol* 2001;37:375-381.
- 252 Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-1422.
- 253 Doll H, Miravittles M. Quality of life in acute exacerbations of chronic bronchitis

- and chronic obstructive pulmonary disease: A review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2005;23:345-363.
- 254 Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-931.
- 255 Suissa S, Dell'aniello S, Ernst P, et al. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012;67:957-963.
- 256 Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011;66:764-768.
- 257 Steer J, Gibson J, Bourke SC, et al. The DECAF score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:970-976.
- 258 Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-1121.
- 259 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- 260 Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-1645.
- 261 Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010257.
- 262 Soler N, Esperatti M, Ewig S, et al. Sputum purulence guided antibiotic use in hospitalised patient with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012;40:1344-1353.
- 263 Daniels JM, Schoorl M, Snijders D, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010;138:1108-1115.
- 264 Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs Conventional Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013;309:2223-2231.
- 265 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Consultado junio 2015. Disponible en: www.goldcopd.org.

-
- 266 Gosselink R, De Vos J, Van den Heuvel SP, et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J* 2011;37:416-425.
- 267 Marinari S, Manigrasso MR, Benedetto F, et al. Effects of nutraceutical diet integration, with coenzyme Q10 (Q-Termulticompound) and creatine, on dyspnea, exercise tolerance, and quality of life in COPD patients with chronic respiratory failure. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:40.
- 268 Gómez de la Cámara A. Hospital 12 de octubre. Consultado en diciembre 2014. Disponible en http://www.atheneum.doyma.es/Socios/articulos/Art_MBE1.htm.
- 269 Brook RH. Health, health insurance, and the uninsured. *JAMA* 1991;265:2998-3002.
- 270 Luengo S, Azcona B, Lázaro P, et al. Programas de detección precoz del cáncer de mama y acceso a la mamografía en España. *Med. Clin* 1997;108:761-766.
- 271 Luengo S, Lázaro P, Madero R, et al. P. Equity in the access to mammography in Spain. *Soc Sci Med* 1996;43:1263-1271.
- 272 Lazaro P, Fitch K. Economic incentives and the distribution of extracorporeal shock wave lithotripters and linear accelerators in Spain. *Int J Tech Ass Health Care* 1996;12:735-744.
- 273 Gould JB, Davey B, Stafford RS, et al. Socioeconomic differences in rates of cesarean section. *N Engl J Med* 1989;321:233-239.
- 274 Iglehart JK. The American health care system. The End Stage Renal Disease Program. *N Engl J Med* 1993;328:366-371.
- 275 Massry SG. Nephrology. *JAMA* 1993;270:227-228.
- 276 Brook RH, Chassin MR, Fink A, et al. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Tech Assess Health Care* 1986;2:53-63.
- 277 Leape LL, Park RE, Solomon DH, et al. Does inappropriate use explain small-area variations in the use of health care services?. *JAMA* 1990;263:669-672.
- 278 Roberts CM, Rylandl, Lowe D, et al. Audito facute admissions of COPD: standards of care and management in the hospital setting. *Eur Respir J* 2001;17:343-349.
- 279 Price LC, Lowe D, HoskerH SR, et al. The UK National COPD Audit 2003: Impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006;61:837-842.
- 280 Pozo-Rodríguez F, Álvarez C, Castro-Acosta A, et al. Auditoria clínica de los pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC en España (estudio AUDIPOC): método y organización del trabajo. *Arch Bronconeumol* 2010;46:349-357.

-
- 281 Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impacto fundiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-868.
- 282 Pellicer Ciscar C, Soler Cataluña JJ, Andreu Rodriguez AL, et al, en representación del grupo EPOC de la Sociedad Valenciana de Neumología. Calidad del diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el ámbito hospitalario. *Arch Bronconeumol* 2010;46:64-69.
- 283 Villasante C, en representación del comité científico del estudio IBERPOC. IBERPOC: valoración de resultados. *Arch Bronconeumol* 1999;35(Supl 3):40-43.
- 284 Soler-Cataluña JJ, Calle M, Cosío BG, et al, en representación del Comité de Calidad Asistencial de la SEPAR y del Área de trabajo EPOC de la SEPAR. Estándares de calidad asistencial en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2009;45:196-203.
- 285 Naberan K, De la Roza C, Lamban M, et al. Utilización de la espirometría en el diagnóstico y tratamiento de la EPOC en Atención Primaria. *Arch Bronconeumol* 2006;42:638-644.
- 286 Joo MJ, Lee TA, Weis K.B, et al. Geographic variation of spirometry use in newly diagnosed COPD. *Chest* 2008;134:38-45.
- 287 J. de Miguel Díeza, J.L. Izquierdo Alonsob, J. Molina Parísc, J.M. et al. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. Resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC). *Arco Bronconeumol* 2005; 41:63-70.
- 288 García-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, et al. The EFRAM investigators *Eur Respir J* 2000;16:1037-1042.
- 289 Mularski RA, Asch SM, Shrank WH, et al. The quality of obstructive lung disease care for adults in the United States as measured by adherence to recommended processes. *Chest* 2006;130:1844-1850.
- 290 Price LC, Lowe D, Hosker HSR, et al. UK national COPD audit 2003: impact of hospital resources and organization of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006;61:837-842.
- 291J. J. Soler-Cataluña, M. Calle, I. Alfageme et al. Estándares de calidad asistencial en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2009;45:196-203.
- 292 Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J* 2010;36:995-1001.
- 293 Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-532.
- 294 Atsou K, Chouaid C, Hejblum G, et al. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med* 2011;9:7.

-
- 295 Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-989.
- 296 Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-868.
- 297 Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J* 2010;36:758-765.
- 298 WHO. World health statistics 2008. Consultado en noviembre de 2014 http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf.
- 299 Ministerio de Sanidad y Política Social. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social. Consultado en diciembre de 2014. Disponible: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS.pdf>.
- 300 Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003;123:784-791.
- 301 Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604.
- 302 Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. *Arch Bronconeumol*. 2012;45:27-34.
- 303 Global strategy for the Diagnosis , Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2011. Consultado en noviembre de 2014. Disponible en: www.goldcopd.org.
- 304 Guía Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con EPOC. Guía española de EPOC (GesEPOC). Grupo de Trabajo de GesEPOC. *Arch Bronconeumol*. 2012;48 (Supl 1):2-58.
- 305 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 1987;40:373-383
- 306 Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* 2014;50Suppl1:1-16.
- 307 Adams SG, Anzueto A, Briggs DD Jr, et al. Evaluation of withdrawal of maintenance tiotropium in COPD. *Respir Med* 2009;103:1415-1420.
- 308 Liesker JJ, Bathoorn E, Postma DS, et al. Sputum inflammation predicts exacerbations after cessation of inhaled corticosteroids in COPD. *Respir Med* 2011;105:1853-1860.

-
- 309 Medline (base de datos de la NCBI). Consultado en noviembre de 2014. Disponible en <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi>
- 310 "Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Recomendaciones orientativas párrafo Médicos Investigación Biomédica en Seres Humanos. Hong Kong. Septiembre de 1989.
- 311 Llordés M, Jaén A, Almagro P, et al. Prevalence, Risk Factors and Diagnostic Accuracy of COPD Among Smokers in Primary Care. *COPD* 2015;12:404-412.
- 312 Al Ghobain M, Al-Hajjaj MS, Wali SO, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among smokers attending primary healthcare clinics in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2011;31:129-133.
- 313 Mohammad Y, Shaaban R, Al-Zahab BA, et al. Impact of active and passive smoking as risk factors for asthma and COPD in women presenting to primary care in Syria: first report by the WHO-GARD survey group. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:473-482.
- 314 Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO. Tratamiento para dejar de fumar para los fumadores con EPOC: el papel de asesoramiento. *Monaldi Arco Dis Chest* 2013; 79:33-37.
- 315 Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, et al. Long term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax* 2010;65:711-718.
- 316 Sundblad BM, Larsson K, Nathell L, et al. High rates of smoking abstinence in COPD patients: Smoking cessation by hospitalization. *Nicotine Tob Res* 2008;10:883-890.
- 317 Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: A randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591-599.
- 318 Jiménez Ruiz CA, Ramos Pinedo A, Cicero Guerrero A, et al. Characteristics of COPD smokers and effectiveness and safety of smoking cessation medications. *Nicotine Tob Res* 2012;14:1035-1039.
- 319 Tashkin DP, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-1575.
- 320 Wagena EJ, Knispchild PG, Huibers MJ, et al. Efficacy of bupropión and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with COPD. *Arch Intern Med* 2005;165:2286-2292.
- 321 Dautzenberg B, Nides M, Kienzler JL, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy from randomized controlled trials of 1 and 2 mg nicotine bitartrate lozenges. *BMC Clin Pharmacol* 2007; 8:11.

-
- 322 Tønnesen P, Mikkelsen KL. Routine smoking cessation with 4 nicotine regiments in a lung clinic. *Eur Respir J* 2000;16:714-722.
- 323 Tønnesen P, Mikkelsen K, Bremann L, et al. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD, using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006;130:334-342.
- 324 Strassmann R, Bausch B, Spaar A, et al. Smoking cessation interventions in COPD: A network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009;34:634-640.
- 325 De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, et al. Clustering of unhealthy lifestyle behaviors is associated with a low adherence to recommended preventive practices among COPD patients in Spain. *COPD*. 2014;11:459-467.
- 326 Centers for Disease Control and Prevention. Influenza and pneumococcal vaccination coverage levels among persons aged ≥ 65 years: United States, 1973-1993. *MMWR*. 1995;44:506-567.
- 327 Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, et al. Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospital admission due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:70-75.
- 328 Sarrià A, Timoner J. Determinantes de vacunación de la gripe en pacientes mayores de 65 años. *Rev Esp Salud Publica* 2002;76:17-26.
- 329 Yip NH, Yuen G, Lazar EJ, et al. Analysis of hospitalizations for COPD exacerbation: Opportunities for improving care. *COPD* 2010;7:85-92.
- 330 Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, et al. Influenzae A among community-dwelling elderly persons in Leicestershire during Winter 1993-4; cigarette smoking as a risk factor and the efficacy of influenzae vaccination. *Epidemiol Infect* 1999; 123:103-108.
- 331 Miravittles M, Barrecheguren M, Román-Rodríguez M, et al. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:992-998.
- 332 López García F, Córcoles Satorre J, Calduch Broseta J, et al. Fenotipos clínicos de los pacientes con EPOC en los servicios de medicina interna. Estudio FENOPOC. XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). *Rev Clin Esp* 2014;214 (Espec Congr):1-980.
- 333 Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González M, Moro JM, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2013;107:724-731
- 334 Golpe R, Sanjuán López P, Cano Jiménez E, et al. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. *Arch Bronconeumol* 2014;50:318-324.
- 335 Miravittles M. The overlap síndrome between asthma and COPD: implications for

-
- management. *Hot Topics Respir Med* 2011;16:15-20.
- 336 Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, et al. Effects of Allergic Phenotype on Respiratory Symptoms and Exacerbations in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:187-192.
- 337 Oh YM, Sheen SS, Park JH, et al. Emphysematous phenotype is an independent predictor for frequent exacerbation of COPD. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1407-1414.
- 338 Giner J, Basualdo LV, Casan P, et al. Utilización de fármacos inhalados. *Arch Bronconeumol* 2000;36:34-43.
- 339 Hernández ML, Abellán J, Martínez J, et al. Información escrita sobre el uso de aerosoles en pacientes con enfermedad obstructiva crónica. ¿Mejoramos su calidad de utilización? *Aten Primaria* 2004;33:6-12.
- 340 The Inhaler Error Steering Committee, Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med* 2013;107:37-46.
- 341 Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, et al. ADMIT Group. Inhaler devices from theory to practice. *Respir Med* 2013;107:495-502.
- 342 Laube BL, Janssens HM, De Jongh FH, et al. European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308-1331.
- 343 Plaza V, Calle M, Molina J, et al. Validación externa de las recomendaciones del Consenso multidisciplinar sobre Terapia Inhalada. *Arch Bronconeumol* 2012;48:189-196.
- 344 Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol* 2013;49(Supl 1):2-14.
- 345 Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-938.
- 346 Yawn BP, Colice GL, Hodder R, et al. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:495-502.
- 347 Tan JY, Chen JX, Liu XL, et al. A meta-analysis on the impact of disease-specific education programs on health outcomes for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr Nurs* 2012;33:280-296.
- 348 Gary T Ferguson, Barry Make, M. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease. This topic last updated: 24,2014. In: UpToDate, James K Stoller (Ed). UpToDate, Waltham, MA, 2014.

-
- 349 National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010 Jun.
- 350 Giner J, Hernández C, Macián V, et al. Estudio multicéntrico y prospectivo de "Educación y enseñanza "del procedimiento de inhalación en pacientes respiratorios (estudio EDEN). Arch Bronconeumol 2002;38:300-305.
- 351 Plaza V, Sanchis J, Roura P, et al. Physicians' knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2012;25:16-22.
- 352 Lareau SC, Hodder R. Teaching inhaler use in chronic obstructive pulmonary disease patients. J Am Acad Nurse Pract 2012;24:113-120.
- 353 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Vancouver (WA): Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD);2013. 80 p.
- 354 Giner Donaire J, Tálamo Carrillo C, Plaza Moral V. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. Arch Bronconeumol 2013;49(Suppl 1):2-14.
- 355 Leiva-Fernández F, Leiva-Fernández J, Zubeldia-Santoyo F, García-Ruiz A, Prados-Torres D, Barnestein-Fonseca P. Efficacy of two educational interventions about inhalation techniques in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). TECEPOC: study protocol for a partially randomized controlled trial (preference trial). Trials 2012;21:13-64.
- 356 Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, et al. Aerosol Drug Management Improvement Team et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the aerosol drug management improvement team. Resp Med 2006;100:1479-1494.
- 357 Goris S, Tasci S, Elmali F, et al. Los efectos del entrenamiento en la técnica de inhalación y calidad de vida en pacientes con EPOC. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2013;26:336-344.
- 358 Leiva-Fernández J, Leiva-Fernández F, Vázquez-Alarcón RL, et al. Study protocol for a randomized, controlled trial comparing the efficacy of two educational interventions to improve inhalation techniques in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): TIEPOC Study. Drugs Context 2014;24:212-261.
- 359 Barnestein-Fonseca P, Leiva-Fernández J, Acero-Guasch N, et al. Técnicas de inhalación en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Eficacia de una instrucción periódica. Méd Fam (And) 2013;14:11-22.
- 360 Melani AS, Bonavia M, Clienti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med 2011;105:930-938.

-
- 361 Yawn BP, Colice GL, Hodder R, et al. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *International Journal of COPD* 2012;7:495-502.
- 362 Fromer L, Goodwin E, Walsh J, et al. Customizing inhaled therapy to meet the needs of COPD patients. *Postgrad Med* 2010;122:83-93.
- 363 Estrategia Global para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) 2010. Consultado el 20 octubre 2015. Fuente: disponible en www.goldcopd.com.
- 364 Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ* 2014;10;349:392.
- 365 Mauksch LB, Dugdale DC, Dodson S, et al. Relationship, communication, and efficiency in the medical encounter: creating a clinical model from a literature review. *Arch Intern Med* 2008;168:1387-1395.
- 366 Langewitz W, Denz M, Keller A, et al. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. *BMJ* 2002;325:682.
- 367 Hanson JL. Shared decision making: have we missed the obvious? *Arch Intern Med* 2008;168:1368-1370.
- 368 Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2011/6.
- 369 Bischoff EW, Akkermans R, Bourbeau J, et al. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ* 2012;345:e7642
- 370 Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al; Chronic Obstructive Pulmonary Disease axis of the Respiratory Network Fonds de la Recherche en Santé du Québec. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003;163:585-591.
- 371 Shakur H. A COPD self management programme reduced hospital use and improved health status. *Evid Based Nurs* 2003;6:111.
- 372 Scott JC, Conner DA, Venohr I, et al. Effectiveness of a group outpatient visit model for chronically ill older health maintenance organization members: a 2-year randomized trial of the cooperative health care clinic. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1463-1470.

-
- 373 Zalacain R. Agudizaciones de la EPOC. Arch Bronconeumol 2001;137(Suppl 2):14-9.
- 374 Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, et al. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. Respir Med 1999;93:173-179.
- 375 De la Iglesia F, Pellicer C, Ramos V, et al. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las estaciones del año. Arch Bronconeumol 2000;36:84-89.
- 376 Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001;37:269-278.
- 377 Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple regression logistic analysis. Respiration 2000;67:495-501.
- 378 Murio C, Miravittles M, Lamarca R, et al. Factores de riesgo para las agudizaciones. Arch Bronconeumol 2001;137(Suppl 1):102.
- 379 Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
- 380 Voelkel NF, Tuder R. COPD: exacerbation. Chest 2000;117(5 Suppl 2):376S-9S.
- 381 Sundh J, Johansson G, Larsson K, et al. The phenotype of concurrent chronic bronchitis and frequent exacerbations in patients with severe COPD attending Swedish secondary care units. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:2327-2334.
- 382 McGarvey L, Lee AJ, Roberts J, et al. Characterisation of the frequent exacerbator phenotype in COPD patients in a large UK primary care population. Respir Med 2015;109:228-237.
- 383 Yang H, Xiang P, Zhang E, et al. Predictors of exacerbation frequency in chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Med Res 2014;19:18.
- 384 Beeh KM, Glaab T, Stowasser S, et al. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. Respir Res 2013;14:116.
- 385 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010;363:1128-1138.
- 386 Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P, et al. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax 2012;67:957-963.

-
- 387 Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. ECLIPSE Investigators. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015;147:999-1007.
- 388 Burtin C, Decramer M, Gosselink R, et al. Rehabilitation and acute exacerbations. *Eur Respir J* 2011;38:702-712.
- 389 Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, et al; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest* 2012 Nov;142(5):1126-1133.
- 390 Bahadori K, Fitzgerald J.M. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation. Systematic review. *Int J Chron Obst Pulm Dis* 2007;2:241-251
- 391 Alcázar B, García-Polo C, Herrejón A, et al. Factors associated with hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2012;48:70-76.
- 392 Murio C, Soler X, Pérez M, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in primary care in Spain: The EPOCAP study. *Ther Adv Respir Dis* 2010;215-223.
- 393 García-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, et al. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011;66:585-590.
- 394 López-Campos Bodineau JL, Fernández Guerra J, Lara Blanquer A, et al. Análisis de los ingresos por enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Andalucía, año 2000. *Arch Bronconeumol* 2002;38:473-478.
- 395 Sánchez-González R. ¿Nuestros pacientes con EPOC reciben tratamiento broncodilatador adecuado?. *Rev Calidad Asistencial* 2003;18:655-658.
- 396 Foster JA, Yawn BP, Maziar A, et al. COPD management in primary care settings. *MedGenMed* 2007;9:24.
- 397 Yawn BP, Wollan PC. Knowledge and attitudes of family physicians coming to COPD continuing medical education. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3: 311-317.
- 398 Chavez PC, Shokar NK. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a primary care clinic. *COPD* 2009;6:446-451.
- 399 Bourbeau J, Sebaldt RJ, Day A, et al. Practice patterns in the management of chronic obstructive pulmonary disease in primary practice: The CAGE study. *Can Respir J* 2008;15:13-19.
- 400 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. GOLD; 2006. Consultado en noviembre de 2014. Disponible en: <http://www.goldcopd.com>.

-
- 401 Marín JM. [Old and new criteria for classifying COPD]. *Arch Bronconeumol* 2004;40 Suppl 6:9-15.
- 402 Roche N, Lepage T, Bourcereau J, Terrioux P. Guidelines versus clinical practice in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;18:903-908.
- 403 De Miguel Díez J. [Local variations in the treatment of COPD]. *Arch Bronconeumol* 2008;44:287-289.
- 404 Miratvilles M. Guidelines versus clinical practice in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;20:243-244.
- 405 De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González- Moro JM, De Lucas Ramos P, Molina París J. Tratamiento farmacológico de la EPOC en dos niveles asistenciales. Grado de adecuación a las normativas recomendadas. *Arch Bronconeumol* 2003;39:195-202.
- 406 Rutschman OT, Janssens JP, Vermeulen B, Sarasin F.P. Knowledge of guidelines for the management of COPD: a survey of primary care physicians. *Respir Med* 2004;98:932-937.
- 407 Gabriel J. Díaz-Grávalos, Gerardo Palmeiro Fernández, María Dolores Valiño-López, Aída Robles-Castiñeiras , María Jesús Fernández-Silva, Santiago Reinoso-Hermida, Inmaculada Casado-Górriz. Adecuación del tratamiento inhalado en pacientes diagnosticados de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. *Rev Clín Med Fam* 2013;6:4-9.
- 408 García Robredo B, Calleja Hernández MA, Luque Vega MI, Ubago Pérez R, Faus Dáder MJ. [Compliance of prescriptions for chronic obstructive pulmonary disease patients given upon hospital discharge]. *Fam Hosp* 2010;34:188-193.
- 409 Franssen F, Spruit MA, Wouters EFM. Determinants of polypharmacy and compliance with GOLD guidelines in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:493-501.
- 410 Miravittles M, Murio C, Tirado-Conde G, Levy G, Muellerova H, Soriano JB. Geographic differences in clinical characteristics and management of COPD: the EPOC Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:803-814.
- 411 Riario-Sforza GG, Incorvaia C, Pravettoni C, Dugnani N. Guidelines versus clinical practice in the treatment of COPD: a reappraisal. *Eur Respir J* 2006;27:656.
- 412 Viejo-Bañuelos JL, Puedo-Bastida A, Fueyo-Rodríguez A. Characteristics of outpatients with COPD in daily practice: The E4 Spanish project. *Respir Med* 2006;100:2137-2143.
- 413 Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Martín Centeno A, Gobartt Vázquez E. ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE). *Rev Clin Esp* 2008;208:18-25.

-
- 414 Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network metaanalysis. *BMC Med* 2009;7:2.
- 415 Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007;4:355-384.
- 416 Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, et al. Different therapeutic responses in chronic obstructive pulmonary disease subgroups. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1104-1110.