

Broncodilatadores en la fase estable de la EPOC

Dra. Carolina Puchas Manchón

FEA Neumología
Servicio de Neumología
Hospital Juan Ramon Jiménez. Huelva

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación persistente del flujo aéreo, progresiva, asociada a una respuesta inflamatoria acentuada de las vías respiratorias tras la exposición a agentes externos nocivos, siendo el factor de riesgo principal para su desarrollo la exposición al humo del tabaco. Por tanto, ante un paciente con EPOC, la primera medida terapéutica será el abandono del tabaquismo, asociando tratamiento farmacológico, no solo en función de la obstrucción al flujo aéreo, sino a través de una valoración multidimensional del paciente, como recomiendan las guías de actuales a nivel mundial, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) y nacional, Guía Española para la EPOC (GesEPOC).

Tratamiento de la EPOC en la fase estable

El pilar fundamental del tratamiento de la EPOC en el paciente en fase estable es el abandono del hábito tabáquico asociado a broncodilatadores. El objetivo es aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado de salud, evitar la progresión de la enfermedad, prevenir las agudizaciones y reducir la mortalidad. En la **figura 1** pueden verse las opciones terapéuticas propuestas por la GesEPOC y la GOLD. La GOLD en pacientes con Síndrome de Superposición Asma-EPOC (ACO, Asma-COPD overlap) también recomienda comenzar con anticolinérgicos de acción larga (LABA) + corticosteroides inhalados (CI). A continuación se exponen los distintos tratamientos disponibles en pacientes con EPOC.

■ Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores

Son los fármacos de elección en el tratamiento de los pacientes con EPOC, con preferencia por la vía inhalada, eligien-

do entre anticolinérgicos o agonistas β -2 adrenérgicos como medicación de rescate o tratamiento de fondo para controlar y evitar la progresión de la enfermedad. En la **tabla 1** se recogen los tratamientos por vía inhalada disponibles.

ANTICOLINÉRGICOS

Actúan bloqueando el efecto de la acetilcolina en los receptores muscarínicos.

El anticolinérgico de acción corta (SAMA del inglés, *short-acting muscarinic antagonist*) por excelencia, el ipratropio, actúa bloqueando los receptores M2 y M3. Los anticolinérgicos de acción larga (LAMA del inglés, *long-acting muscarinic antagonist*) actúan de manera selectiva sobre los receptores M1 y M3. Destaca el tiotropio, con duración de acción de 24 horas, por su eficacia y larga experiencia, reduciendo los síntomas, las agudizaciones y las hospitalizaciones, y aumentando la calidad de vida, lo que hace que sea el LAMA de referencia. El bromuro de acilidinio, con efecto de duración de 12 horas, y el glicopirronio y el umeclidinio, de 24 horas, tienen acción sobre la función pulmonar, alivio sintomático y agudizaciones similares al tiotropio.

El efecto secundario más frecuente de los anticolinérgicos es la sequedad bucal. Otros efectos secundarios son retención urinaria, aumento de presión intraocular e irritación faríngea.

AGONISTAS BETA-2 ADRENÉRGICOS

Producen la relajación de la musculatura lisa de la vía aérea por estimulación de los receptores β -2 adrenérgicos, produciendo un aumento del AMP cíclico.

Los agonistas β -2 de acción corta (SABA del inglés, *short-acting β 2-agonists*), con efecto broncodilatador de 4-6 horas, mejoran los síntomas, pero su uso a dosis más elevadas no ha demostrado beneficios frente al uso de agonistas β -2 de ac-

Tratamiento EPOC estable según GesEPOC

	Abandono tabaco	Actividad física regular	Vacunación	BD-AC a demanda	Comorbilidad
	Nivel de gravedad de GesEPOC				
	I Moderada	II Moderada	III Grave	IV Muy grave	
Fenotipo no agudizador con enfisema o bronquitis crónica	A-I LAMA o LABA SABA o SAMA	A-II LABA o LAMA LABA + LAMA	A-III LABA + LAMA	A-IV LABA + LAMA + Teofilinas	
Fenotipo mixto EPOC-Asma (± agudizac.)	B-I LABA + CI	B-II LABA + CI	B-III LABA + LAMA + CI	B-IV LABA + LAMA + CI Valorar añadir teofilina valorar añadir FOE4	
Fenotipo agudizador con enfisema	C-I LAMA o LABA	C-II (LABA + LAMA) + CI LABA + LAMA LABA o LAMA	C-III LABA + LAMA + CI	C-IV LABA + LAMA + CI Valorar añadir teofilina	
Fenotipo agudizador con bronquitis crónica	D-I LAMA o LABA	D-II LABA + CI LABA + LAMA LABA o LAMA (LABA o LAMA) + IFDE4	D-III LABA + LAMA + CI o IFDE4) (LABA o LAMA) + CI + IFDE4 Valorar añadir carbocisteína	D-IV LABA + LAMA + (CI o IFDE4) LABA + LAMA + CI + IFDE4 Valorar añadir carbocisteína valorar añadir teofilinas Valorar añadir antibióticos	

Tratamiento EPOC estable según GOLD

Grupo	Tratamiento de 1.ª elección	Tratamiento alternativo	Otros tratamientos
A	SAMA o SABA a demanda	LAMA o LABA o SAMA + SABA	Teofilinas
B	SAMA o LAMA	LABA + LAMA	SAMA y/o SABA teofilinas
C	CI + LABA o LAMA	LAMA + LABA o LAMA + IFDE4 o LABA + IFDE4	SAMA y/o SABA teofilinas
D	CI + LABA y/o LAMA	CI + LABA + LAMA CI + LABA + IFD4 LAMA + LABA LAMA + IFDE4	Carbocisteína NAC SAMA y/o SABA teofilinas

**TABLA 1. Tratamientos inhalados disponibles para adultos.
Principios activos y dispositivos**

Principio activo	Dispositivo	Dosis	Posología
Agonistas beta: de acción corta (SABA)			
Salbutamol	ICP	100 µg	100-400 µg/4-6 h
Terbutalina	ICP/Turbuhaler®	250/500 µg	250-500 µg/4-6 h
Agonistas beta: de acción prolongada (SABA)			
Formoterol	ICP/Aerolizer®/Turbuhaler®	12 µg 4,5/9 µg	1 inh/12 h
Salmeterol	ICP/Accuhaler®	25/50 µg	1 inh/12 h
Indacaterol	Breezhaler®	150/300 µg	1 inh/24 h
Olodaterol	Respimat®	2,5 µg	2 inh/24 h
Anticolinérgicos de acción corta (SAMA)			
Ipratropio	ICP	20 µg	20-80/6-8 h
Anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA)			
Tiotropio	Handihaler® Respimat®	18 µg 2,5 µg	1 inh/24 h 2 inh/24 h
Acclidinio	Genuair®	322 µg	1 inh/12 h
Glicopirronio	Breezhaler®	44 µg	1 inh/24 h
Umeclidinio	Eliota®	55 µg	1 inh/24 h
LABA + Corticoides inhalados (CI)			
Salmeterol + Fluticasona (Propionato)	ICP	25/125 µg 25/250 µg	2 inh/12 h 2 inh/12 h
	Accuhaler®	50/250 µg 50/500 µg	1 inh/12 h 1 inh/12 h
Formoterol + Budesonida	Turbuhaler®	4,5/80 µg	En función de la dosis 1 inh/12 h 2 inh/12 h
	Spiromax®	4,5/160 µg	
	Easyhaler®	9/320 µg	
Formoterol + Beclometasona	ICP/Nexthaler®	8/100 µg	2 inh/12 h
Formoterol + Fluticasona*	ICP	5/50 µg	En función de la dosis 1 inh/12 h 2 inh/12 h
		5/125 µg	
		10/250 µg	
Vilanterol + Fluticasona (Furoato)	Eliota®	22/92 µg	1 inh/24 h
LABA + LAMA			
Indacaterol + Glicopirronio	Breezhaler®	85/43 µg	1 inh/24 h
Vilanterol + Umeclidinio	Eliota®	22/55 µg	1 inh/24 h
Formoterol + Acclidinio	Genuair®	12/340 µg	1 inh/12 h
Olodaterol + Tiotropio	Respimat®	2,5/2,5 µg	1 inh/24 h

ción prolongada (LABA, del inglés *long-acting* β_2 agonists). Los disponibles son salbutamol y terbutalina. Presentan inicio de acción más rápido que el ipratropio.

Los LABA con duración de acción de 12 horas (salmeterol y formoterol) o de 24 horas (indacaterol, vilanterol y olodaterol) han demostrado mejoría sobre FEV₁, disnea, calidad de vida y agudizaciones, sin existir grandes diferencias entre ellos.

Los efectos secundarios más frecuentes de los β_2 agonistas son temblor, taquicardia, vasodilatación periférica y cefaleas, calambres musculares, hipertensión arterial, hiperglucemia, hipocalemia, tos, broncoespasmo, irritación orofaríngea y dispepsia.

Tanto los SABA como los SAMA son eficaces en el control rápido de los síntomas y mejoran la tolerancia al esfuerzo. Estos fármacos, añadidos al tratamiento de base, son de elección para el tratamiento de los síntomas a demanda.

Los LABA y los LAMA están indicados como escalón inicial en los pacientes con síntomas permanentes que precisan tratamiento de forma regular. Por su acción más prolongada, consiguen mejor control sintomático, calidad de vida y adherencia al tratamiento que los broncodilatadores de corta duración.

Tratamiento combinado de corticoides y broncodilatadores inhalados

No está recomendado el uso de corticoides inhalados (CI) de forma individual, y su asociación con broncodilatadores tipo LABA mejora la función pulmonar y la calidad de vida, y disminuye el número de agudizaciones en pacientes con EPOC de moderada a muy grave. Está indicado fundamentalmente en pacientes de fenotipo mixto y agudizadores frecuentes a pesar de un adecuado tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada.

Entre los efectos secundarios descritos con los esteroides inhalados destacan la candidiasis oral y afonía, que pueden reducirse haciendo enjuagues bucales tras su administración. También se observa un incremento del riesgo de neumonías.

Tratamiento combinado LAMA y LABA

La asociación de dos broncodilatadores está indicada en pacientes con EPOC con persistencia sintomática a pesar de estar tratados con un solo broncodilatador. El tratamiento combinado mejora los síntomas y la calidad de vida y reduce la necesidad de utilizar medicación de rescate. Actualmente se está estudiando su impacto sobre la reducción de las agudizaciones.

Triple terapia (LAMA + LABA + CI)

Los pacientes graves, sin control sintomático a pesar de recibir tratamiento con dos fármacos, pueden beneficiarse de la triple terapia. Aunque sean escasos los estudios actuales, se ha demostrado que la triple terapia produce beneficios sobre la función pulmonar y la calidad de vida frente a la doble terapia, y podría disminuir el número de agudizaciones y hospitalizaciones graves. De todos, se requieren más estudios para obtener conclusiones sólidas.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4: roflumilast

El roflumilast es un fármaco antiinflamatorio por vía oral que actúa inhibiendo de forma selectiva la fosfodiesterasa 4 (IPDE4), con el consiguiente aumento de AMP cíclico.

Mejora la clínica de tos y expectoración, y previene las agudizaciones en pacientes con EPOC grave; se indica especialmente en pacientes graves y muy graves con perfil bronquítico crónico con agudizaciones frecuentes a pesar del tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada, y en pacientes con LABA + CI con agudizaciones frecuentes. La dosis habitual es de 500 μ g una vez al día. La asociación con corticoides y broncodilatadores inhalados es segura, no recomendándose el uso conjunto con teofilinas.

Los efectos secundarios gastrointestinales (diarreas, náuseas, vómitos y dolor abdominal) son los más frecuentes, seguidos de la pérdida de peso.

Metilxantinas

Su uso ha ido en descenso en los últimos años dada la baja relación beneficio/riesgo y el mayor efecto beneficioso de los LABA.

La teofilina es la metilxantina más utilizada y estudiada, pero su uso sigue siendo controvertido. No está claro el efecto beneficioso sobre la función pulmonar, aunque existe cierta evidencia de mejoría de FEV1 en asociación con salmeterol frente a salmeterol solo. Mejora la musculatura inspiratoria y, a bajas dosis, reduce el riesgo de exacerbaciones, por lo que su uso está indicado añadido a fármacos broncodilatadores y corticoides inhalados, fundamentalmente en el fenotipo agudizador con enfisema.

La toxicidad de la teofilina es dosis-dependiente. Su uso incrementa el riesgo de náuseas, diarrea, dolor de cabeza e irritabilidad, y en dosis elevadas (concentraciones plasmáticas de 20 mg/ml) puede producir arritmias cardíacas, convulsiones, taquicardia e hipopotasemia.

Mucolíticos

Los beneficios globales de este grupo de fármacos en pacientes con EPOC son escasos. Algunos estudios han demostrado que el tratamiento con N-acetilcisteína a dosis altas puede reducir las agudizaciones, sobre todo en pacientes con EPOC moderada, por lo que podría tener un papel en pacientes con agudizaciones frecuentes. La carbocisteína se puede añadir al tratamiento en pacientes con perfil bronquitis crónica y con agudizaciones frecuentes, con dificultad para la expectoración.

Vacunación

Se recomienda la vacunación antigripal una vez al año, con virus inactivados muertos o vivos, en pacientes con EPOC. Se observa reducción del riesgo de neumonías, exacerbaciones y hospitalizaciones y, por tanto, disminución de la morbilidad.

En relación con la vacuna antineumocócica, la mayoría de las revisiones son acerca de la polisacárida de 14 serotipos y, más recientes, de la polisacárida de 23 (PPV23). Una revisión Cochrane recomienda la vacunación en pacientes mayores de 65 años y en individuos jóvenes con comorbilidad cardiovascular. Igualmente, un estudio realizado en pacientes con EPOC demostró reducir el riesgo de neumonías en menores de 65 años y con EPOC grave, por lo que las principales guías de práctica clínica la recomiendan. La PPV23 precisa de revacunación a los 5 años. En cuanto a la vacuna conjugada de 13 serotipos, en los adultos no precisa de dosis de recuerdo y aporta una mayor memoria inmunológica. Ya que la EPOC confiere un riesgo elevado de enfermedad neumocócica invasiva y la mayoría de pacientes son de edad avanzada, la GesEPOC recomienda la vacunación antineumocócica con dicha vacuna conjugada.

Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina (AAT)

En los pacientes con enfisema pulmonar con déficit de AAT grave y fenotipo homocigoto PiZZ o variantes raras deficitarias, está indicado el tratamiento sustitutivo con AAT. Para ampliar información, se recomienda consultar la normativa SEPAR sobre dicho tratamiento.

■ Tratamiento no farmacológico

Deshabitación tabáquica

El tratamiento de la EPOC debe incluir el abandono tabáquico. Dado que es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad, es la medida más eficaz y costo-

efectiva en el tratamiento de la EPOC, ya que mejora la salud de los pacientes y reduce la mortalidad. El abandono del tabaquismo ralentiza la progresión de la enfermedad. El abordaje del tabaquismo tiene dos bases fundamentales: el apoyo psicológico, sabiendo reconocer las características de los pacientes con EPOC (mayor dependencia física, elevado consumo, menor motivación, etc.), y el tratamiento farmacológico a base de tratamiento sustitutivo con nicotina (parches transdérmicos, comprimidos, chicles o inhalados), bupropión y vareniclina. Para más información, se recomienda consultar el manual de procedimientos SEPAR sobre dicho tratamiento recientemente publicado.

Oxigenoterapia domiciliaria

El tratamiento con oxígeno suplementario ha demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con EPOC con insuficiencia respiratoria.

Sus indicaciones en pacientes con EPOC en tratamiento óptimo son en caso de $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg o $\text{SpO}_2 \leq 88$ %, o $\text{PaO}_2 = 55-59$ mmHg en reposo con $\text{SpO}_2 = 88-89$ %, cuando presentan signos o síntomas secundarios de la hipoxemia (policitemia secundaria, insuficiencia cardíaca derecha, *cor pulmonale*, hipertensión pulmonar, edemas secundarios a insuficiencia cardíaca, arritmias o alteración del estado mental en relación con insuficiencia respiratoria). Se recomienda el uso de oxigenoterapia domiciliaria al menos 16-18 horas al día.

Existen controversias en relación con iniciar oxigenoterapia en pacientes con desaturaciones nocturnas o desaturación al esfuerzo sin presentar insuficiencia respiratoria basal, pudiendo contemplarse en casos seleccionados.

Los pacientes deben abandonar el hábito tabáquico si inician tratamiento con oxígeno pero en ninguna guía de práctica clínica se hace referencia a no tratar con oxigenoterapia a pacientes con EPOC que continúan fumando; de todos modos, sea como sea, se debe intervenir sobre el tabaquismo. Algunos profesionales inician el oxígeno suplementario tras un mes del cese del hábito tabáquico.

Rehabilitación respiratoria y actividad física

Tanto el grupo español GesEPOC como la GOLD recomiendan la rehabilitación respiratoria, ya que mejora la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. Ha demostrado reducir el número de hospitalizaciones, la ansiedad y la depresión, así como mejorar la supervivencia y la recuperación tras la hospitalización por exacerbación.

Debe ofrecerse a todo paciente sin tener en cuenta el grado de obstrucción al flujo aéreo. Actualmente existen muchos ti-

pos de programas de rehabilitación para poder adaptarse a los recursos disponibles.

Soporte ventilatorio no invasivo

En la actualidad no hay evidencia para iniciar soporte ventilatorio en pacientes con hipercapnia en situación estable, pero puede valorarse en pacientes con PaCO₂ > 55 mmHg o hipercapnia diurna con desaturaciones nocturnas a pesar de la oxigenoterapia o dos o más hospitalizaciones por insuficiencia respiratoria grave.

Tratamiento quirúrgico en la EPOC

La bullectomía está indicada en pacientes con bullas gigantes (bulla que ocupa > 30 %) con disnea limitante secundaria a la bulla o neumotórax espontáneos secundarios.

El trasplante pulmonar está indicado en pacientes con EPOC muy seleccionados; mejora la función pulmonar, el intercambio gaseoso, la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida. Para más información, se recomienda consultar la normativa SEPAR sobre trasplante pulmonar.

Entre las técnicas de reducción del volumen, existen técnicas endoscópicas (válvulas unidireccionales, aplicación intrabronquial de sustancias que colapsan zonas enfisematosas, etc.) que han demostrado escasa mejoría sobre la función pulmonar, los síntomas y la tolerancia al ejercicio a costa de un incremento de la frecuencia de agudizaciones de la EPOC y del riesgo de neumonías. Hasta no disponer de más estudios, actualmente no se recomienda su uso, salvo en el contexto de ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [updated 2015.] [Disponible en: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Feb18.pdf]
2. Grupo de trabajo 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.
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50(Supl 1):1-16.
4. Disease GfAafCOL. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). Based on the Global strategy for Asthma Management and Prevention and the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2014. pp. 1-16. [Disponible en: <http://www.ginasthma.org> and www.goldcopd.org/]
5. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350(10):1005-12.
6. Soler-Cataluña JJ, Martínez García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. Respir Med. 2009; 103: 692-9.
7. Fernández Guerra J, García Jiménez JM, Marín Sánchez F. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tratamiento de la fase estable. En: Soto Campos JG, ed. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología, 2.ª Ed. Madrid: Ergon; 2009. pp. 321-31.
8. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INDORSE Study Investigators. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting b₂-agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. Chest. 2011;140:68-75.
9. Van Noord JA, Buhl E, LaForce C, Martin C, Jones F, Dolker M, et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2010;65(12):1086-91.
10. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146(8):545-55.
11. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martínez FJ, et al; M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet. 2009;374(9691):695-703.
12. Martínez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9971):857-66.
13. Rennard SI, Calverley PMA, Goehring UM, Bredendörker D, Martínez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. Respir Res. 2011;12:18.
14. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al; PANTHEON study group. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2014;2(3):187-94.

15. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD001390.
16. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006;61(3):189-95.
17. Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R, et al. Consenso sobre la vacunación antineumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(3):232-52.
18. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M; Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(12):645-59.
19. Godtfredsen NS, Lam TH, Andel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J*. 2008;32(4):844-53.
20. León Jiménez A. Guía Clínica de oxigenoterapia domiciliaria. *Rev Esp Patol Torac*. 2014;26(Supl 2):1-93.
21. De Higes Martínez EB, Perera López L. Manejo diagnóstico y tratamiento del tabaquismo en la práctica clínica diaria. En: *Manual Separ de Procedimientos*. Barcelona: Respira-SEPAR; 2015.
22. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al; ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1390-413.
23. Troosters T, Hornikx M, Demeyer H, Camillo CA, Janssens W. Pulmonary rehabilitation: timing, location, and duration. *Clin Chest Med*. 2014;35(2):303-11.
24. Köhnlein T, Windisch W, Kohlberg D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multi-centre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):609-705.
25. Gay PC. Uptodate. Nocturnal ventilatory support in COPD. [Última versión revisada: septiembre de 2011.] [Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/nocturnal-ventilatory-support-in-copd/>.]
26. Martínez FJ. Uptodate. Bullectomy for giant bullae in COPD. [Última versión revisada: septiembre de 2011.] [Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/bullectomy-for-giant-bullae/>.]
27. Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vazquez JM, et al. Normativa sobre la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Barcelona: SEPAR; 2010. [Disponible en: http://issuu.com/separ/docs/normativa58_selecciontrasplante?mode=window&backgroundColor=%23222222/.]
28. Reilly J, Waskho G, Pinto-Plata V, Velez E, Kenney L, Berger R, et al. Biological lung volume reduction: a new bronchoscopic therapy for advanced emphysema. *Chest*. 2007;131(4):1108-13.
29. Berger RL, Decamp MM, Criner GJ, Celli BR. Lung volume reduction therapies for advanced emphysema: an update. *Chest*. 2010;138(2):407-17.