



Comorbilidades, automanejo y cuidados paliativos.

Actualización 2021 de la Guía Española
de la EPOC (GesEPOC).

Edición de bolsillo.

Autor:

Dr. José Luis López-Campos

Hospital Universitario
Virgen del Rocío.
Universidad de Sevilla.
España.



Sociedad Española
de **Neumología**
y **Cirugía Torácica**
SEPAR



© 2022 SEPAR.

Todos los derechos reservados

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación.

SEPAR y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencias o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos

Esta publicación ha sido patrocinada por Menarini.

Depósito legal: M-26129-2022

Impreso en España

1. PRÓLOGO

2. COMORBILIDADES

- a. Aparato cardiovascular**
- b. Aparato digestivo**
- c. Aparato excretor**
- d. Aparato locomotor**
- e. Aparato reproductor**
- f. Aparato respiratorio**
- g. Sistema endocrino**
- h. Sistema nervioso**
- i. Enfermedades psiquiátricas**
- j. Alteraciones nutricionales**
- k. Hematología**

3. CUIDADOS PALIATIVOS

4. BIBLIOGRAFÍA

PRÓLOGO

Los modelos de atención sanitaria actuales descritos en GesEPOC indican la mejor manera de hacer un diagnóstico correcto, la categorización de los pacientes, la adecuada selección de la estrategia terapéutica y el manejo y prevención de las agudizaciones. Además, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) concurren diversos aspectos que resultan cruciales en una aproximación integrada de la atención sanitaria a estos pacientes. La evaluación de las comorbilidades en el paciente con EPOC representa un reto asistencial. Además, los cuidados paliativos constituyen uno de los pilares en el tratamiento integral del paciente con EPOC, con los que se buscan prevenir o tratar los síntomas de una enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento y los problemas físicos, psicológicos y sociales de los pacientes y sus cuidadores. En las siguientes líneas hacemos un resumen de los principales mensajes de GesEPOC 2021 en relación a estos aspectos de la enfermedad.

COMORBILIDADES

Establecer recomendaciones de manejo de la EPOC en relación con las comorbilidades puede ser complicado en la clínica diaria. Por este motivo es necesario disponer de una visión clara de las comorbilidades más relevante. En la tabla 1 se pueden ver los puntos clave de las recomendaciones que se recogen de manera resumida por aparatos y sistemas en la tabla 2.

Tabla 1. Punto clave sobre comorbilidades

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

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

	Importancia en la clínica de la EPOC	Importancia en el diagnóstico de la EPOC	Importancia en el tratamiento de la EPOC
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> o Aumento y mal control de los síntomas. 	<ul style="list-style-type: none"> o Estudiar restricción espirométrica. 	<ul style="list-style-type: none"> o Evitar SABA y SAMA a altas dosis. o Usar bloqueantes β cardioselectivos. o Evitar corticoides sistémicos prolongados a altas dosis.
Enfermedad periodontal	<ul style="list-style-type: none"> o Estudiar su existencia en agudizadores persistentes. 		
Reflujo gastroesofágico	<ul style="list-style-type: none"> o Estudiar su existencia en agudizadores persistentes. 	<ul style="list-style-type: none"> o Aumento de la hiperrespuesta bronquial. 	
Hiperplasia benigna de próstata			<ul style="list-style-type: none"> o Valorar empeoramiento al inicio del tratamiento con LAMA. o Evitar la combinación SAMA-LAMA.
Osteoporosis	<ul style="list-style-type: none"> o Peor función pulmonar. o Mayor impacto de la EPOC. o Peor calidad de vida. 		<ul style="list-style-type: none"> o Evaluar bien la indicación de corticoides inhalados. o Reducir dosis de corticoides inhalados.
Disfunción muscular	<ul style="list-style-type: none"> o Limitación capacidad de ejercicio y mayor impacto. 	<ul style="list-style-type: none"> o Realizar prueba de esfuerzo, dinamómetro. 	<ul style="list-style-type: none"> o Programas de rehabilitación pulmonar.
Disfunción sexual	<ul style="list-style-type: none"> o Valorar disfunción sexual en pacientes de alto riesgo. 		
Asma	<ul style="list-style-type: none"> o Aumenta síntomas respiratorios. o Aumenta riesgo agudizaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> o Valorar grado de broncoreversibilidad. o Valorar hiperrespuesta bronquial. o Valorar papel del FeNO. o Valorar atopía y etiología. 	<ul style="list-style-type: none"> o Tratar como asma.

	Importancia en la clínica de la EPOC	Importancia en el diagnóstico de la EPOC	Importancia en el tratamiento de la EPOC
SAHS	<ul style="list-style-type: none"> o Empeoramiento de la calidad de vida. o Mayor impacto. 	<ul style="list-style-type: none"> o Disminución de la FVC si asociada a obesidad. 	<ul style="list-style-type: none"> o Tratamiento del SAHS.
Bronquiectasias	<ul style="list-style-type: none"> o Aumento síntomas. o Aumento agudizaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> o Confirmar con tomografía computarizada de alta resolución. o Disminución FVC asociada. o Determinación cultivos esputo. 	<ul style="list-style-type: none"> o Tratamiento de la infección bronquial crónica.
Hipertensión pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> o Mayor impacto. o Empeoramiento del pronóstico. 	<ul style="list-style-type: none"> o Aumento hiliar bilateral en radiografía. o Alteración de la capacidad de transferencia del CO. 	
Cáncer de pulmón	<ul style="list-style-type: none"> o Hemoptisis. o Síndrome constitucional. 	<ul style="list-style-type: none"> o Lesiones sugestivas en las pruebas de imagen. o Valorar cribado con TAC según recomendaciones actuales. 	
Alteraciones de la caja torácica	<ul style="list-style-type: none"> o Aumento de síntomas. o Insuficiencia respiratoria global 	<ul style="list-style-type: none"> o Componente restrictivo. o Insuficiencia respiratoria en la gasometría. 	<ul style="list-style-type: none"> o Rehabilitación pulmonar.
Fibrosis pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> o Aumento de los síntomas. o Peor pronóstico. 	<ul style="list-style-type: none"> o Aumento de la hiperrespuesta componente restrictivo asociado. o Insuficiencia respiratoria más precoz. 	<ul style="list-style-type: none"> o Posible papel futuro de antifibróticos.
Rinitis crónica	<ul style="list-style-type: none"> o Aumento de los síntomas. 	<ul style="list-style-type: none"> o Relación con la obstrucción. 	<ul style="list-style-type: none"> o Valoración corticoides nasales.

	Importancia en la clínica de la EPOC	Importancia en el diagnóstico de la EPOC	Importancia en el tratamiento de la EPOC
Déficit Vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> o Aumento de los síntomas. o Aumento riesgo agudizaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> o Progresión de la obstrucción. 	<ul style="list-style-type: none"> o Suplementos en déficit grave.
Deterioro cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> o Impacto en calidad de vida. 		<ul style="list-style-type: none"> o Selección de un inhalador adecuado.
Hipertensión ocular	<ul style="list-style-type: none"> o Algunos colirios pueden producir reacción de broncoespasmo 		<ul style="list-style-type: none"> o Valorar retirada de timolol o cloruro de benzalconio. o Tratar de evitar antimuscarínicos nebulizados. o Lavarse bien las manos tras la inhalación de inhaladores de polvo seco con LAMA.
Ansiedad, depresión	<ul style="list-style-type: none"> o Mayor percepción de la disnea. o Relación con la calidad de vida. o Relación pronóstica 		<ul style="list-style-type: none"> o Asegurar una adecuada adherencia y técnica inhalatoria. o Tratar adecuadamente los trastornos psiquiátricos.
Obesidad	<ul style="list-style-type: none"> o Aumento de los síntomas. 	<ul style="list-style-type: none"> o Componente restrictivo. o Asociación con insuficiencia respiratoria global crónica. o Asociación con hiperrespuesta bronquial. 	<ul style="list-style-type: none"> o Iniciar ICS si hiperrespuesta bronquial.
Sarcopenia	<ul style="list-style-type: none"> o Mayor impacto en la presentación clínica. o Relación con la calidad de vida. o Relación pronóstica. 		<ul style="list-style-type: none"> o Rehabilitación pulmonar.
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> o Mayor percepción de la disnea. 		

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

Aparato cardiovascular.

La relación entre la EPOC y las enfermedades del aparato cardiovascular tiene una relevancia clara, en tanto que influye en la presentación clínica de la EPOC, puede afectar a sus pruebas diagnósticas y tiene implicaciones en el tratamiento. Las principales enfermedades cardiológicas estudiadas en el contexto de una EPOC son la insuficiencia cardíaca de diversa etiología, los trastornos del ritmo, principalmente la fibrilación auricular, la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial sistémica, la muerte súbita, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad cerebrovascular⁽¹⁾. Algunas de las consecuencias de estas enfermedades en la EPOC son: síntomas compartidos, causa frecuente de descompensación y alteración de pruebas diagnósticas como la espirometría⁽²⁾.

Desde el punto de vista del tratamiento, sería necesario hacer tres observaciones. Primero, los fármacos broncodilatadores han demostrado ser seguros desde el punto de vista cardiovascular⁽³⁾. Segundo, en el caso de precisar bloqueantes β , es preferible usar cardioselectivos (acebutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, metropolol, nebivolol y esmolol)⁽⁴⁾. Tercero, aunque los corticoides sistémicos sólo están aconsejados en la agudización de la EPOC, conviene recordar que los principales efectos adversos de los glucocorticoides en el sistema cardiovascular incluyen dislipidemia e hipertensión.

Aparato digestivo.

Aunque existe literatura sobre la relación de la EPOC con diversos cuadros clínicos gastro-intestinales, dos comorbilidades tienen una especial importancia: la enfermedad periodontal y el reflujo gastroesofágico. Aunque los pacientes con EPOC presentan un mayor riesgo de padecer enfermedad periodontal⁽⁵⁾, el impacto de ésta en la presentación clínica, las técnicas diagnósticas o el tratamiento de la EPOC no está demostrado de forma concluyente. Numerosos trabajos han explorado la relación entre reflujo gastro-esofágico y la EPOC, mostrando un aumento del riesgo de agudizaciones de manera consistente⁽⁶⁾. Esta relación tiene dos aspectos controvertidos. El primero es que se debe tener presente que el reflujo gastro-esofágico puede ser asintomático⁽⁷⁾. En segundo lugar, la eficacia del tratamiento para el reflujo en reducir el riesgo de agudizaciones es también controvertida⁽⁸⁻¹¹⁾. A pesar de estas limitaciones, parece razonable recomendar hacer una búsqueda activa de la presencia de reflujo gastro-esofágico en pacientes agudizadores persistentes y establecer el tratamiento correspondiente si existe.

Aparato excretor.

A pesar de que existen datos contradictorios, se ha descrito una asociación entre el tratamiento con fármacos antimuscarínicos por vía inhalada y episodios de retención urinaria. Parece que el riesgo podría estar aumentado en pacientes que usen fármacos antimuscarínicos inhalados de acción corta y larga a la vez y en aquellos sujetos con hiperplasia benigna de próstata y durante los primeros meses del tratamiento⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Aparato locomotor.

El aparato locomotor incluye los sistemas articular, esquelético y muscular. Las comorbilidades más relevantes a considerar son la osteoporosis y las alteraciones musculares. Existe evidencia sobre la asociación entre EPOC y osteoporosis⁽¹⁵⁾. No obstante, la relación de la osteoporosis con los corticoides inhalados es controvertida con discrepancias entre los resultados de los ensayos clínicos de corticoides inhalados que no encuentran una relación⁽¹⁶⁾ y los estudios observacionales que describen una clara asociación. Mientras se aclare la relación, en caso de ser necesario el tratamiento con corticoides inhalados, es recomendable utilizar la mínima dosis posible en aquellos pacientes diagnosticados de osteoporosis o con otros factores de riesgo para la misma (mayor edad, tabaquismo, menor índice de masa corporal, sarcopenia, bajo nivel de actividad física, déficit de vitamina D, entre otros). La disfunción muscular de las extremidades es una consecuencia sistémica relevante en la EPOC y afecta a los grupos musculares ventilatorios y no ventilatorios. Representa una comorbilidad especialmente relevante que se asocia con la mala calidad de vida y la reducción de la supervivencia⁽¹⁷⁾. En estos casos, la aproximación terapéutica recomendada es el entrenamiento al ejercicio.

Aparato reproductor.

Se ha descrito que los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de padecer disfunción sexual⁽¹⁸⁾ y que ésta se relaciona con una peor calidad de vida y episodios de depresión y otras comorbilidades⁽¹⁹⁾ estableciendo un complejo círculo de interrelaciones entre comorbilidades y la EPOC.

Aparato respiratorio.

Numerosas comorbilidades respiratorias se han estudiado en relación con la EPOC. Las más relevantes son el asma bronquial, la apnea obstructiva durante el sueño, las bronquiectasias, la hipertensión pulmonar, el cáncer de pulmón, las alteraciones de la caja torácica, la fibrosis pulmonar y la rinitis crónica (tabla 2). La importancia de estas comorbilidades en la EPOC es triple: sobre el impacto de la enfermedad, sobre el riesgo de agudizaciones y sobre el pronóstico. Por tanto, en pacientes con EPOC con un mal control de la enfermedad se recomienda explorar la presencia de alguna de estas comorbilidades mediante una adecuada historia clínica seguida de las pruebas complementarias específicas.

El solapamiento entre EPOC y asma bronquial, denominado por sus siglas en inglés ACO (asthma and COPD overlap) constituye un punto de actual controversia⁽²⁰⁾. Parece razonable que, si un paciente está diagnosticado de asma, sea esta comorbilidad la que lidere el tratamiento farmacológico incluyendo la evaluación de terapia biológica, en los casos que esté indicada, y considerando otras intervenciones (rehabilitación, roflumilast, antibióticos, etc.) como parte de la individualización del tratamiento. Debido a que cada enfermedad tiene sus propias escalas de valoración y criterios de gravedad, parece más razonable establecer los dos diagnósticos, EPOC y asma, identificando los criterios de gravedad para cada una por separado. La presencia de bronquiectasias igualmente tiene una influencia en la presentación clínica, en el riesgo de agudizaciones y en el pronóstico. Actualmente existen normativas específicas para el diagnóstico y tratamiento de esta comorbilidad^(21, 22).

Sistema endocrino.

La deficiencia de vitamina D se asocia con una peor función pulmonar, un deterioro acelerado de la función pulmonar y un aumento de las exacerbaciones de la EPOC. Parece que un suplemento de esta vitamina en los pacientes con déficit muy grave (< 10 ng/ml o 25 nmol/l) contribuiría a mejorar la presentación clínica de la EPOC relacionada con este déficit^(23, 24).

Sistema nervioso.

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

Enfermedades psiquiátricas

Aunque la EPOC está relacionada con diversos cuadros psiquiátricos, probablemente los más relevantes por su frecuencia e impacto en la enfermedad son los trastornos del estado de ánimo y los trastornos por ansiedad. Estos cuadros no sólo tienen una relación con la presentación clínica de la EPOC, sino que se ha mostrado una influencia pronóstica. Por estos motivos, es necesario saber identificarlos y tratarlos adecuadamente, puesto que los fármacos neuropsiquiátricos actuales son seguros desde el punto de vista respiratorio a las dosis recomendadas.

Alteraciones nutricionales.

Las alteraciones nutricionales, obesidad y bajo peso, deben ser abordadas en el paciente con EPOC. De un lado, la obesidad se relaciona con un mayor impacto en los síntomas y produciendo una mayor alteración funcional con un componente restrictivo o con hiperrespuesta bronquial. Por otro lado, el bajo peso asociado a sarcopenia tiene un profundo impacto en los pacientes con EPOC tanto desde el punto de vista de la presentación clínica como del pronóstico^(25, 26).

Hematología

La anemia es otra comorbilidad que aumenta el impacto de la EPOC con un aumento de los síntomas⁽²⁷⁾. En los casos de pacientes de alto riesgo se debe hacer un hemograma para detectar esta comorbilidad y poder estudiar su origen y dar un tratamiento adecuado en cada caso.

CUIDADOS PALIATIVOS

Los cuidados paliativos constituyen uno de los pilares en el tratamiento integral del paciente con EPOC. Los aspectos más importantes se resumen a continuación y la Tabla 3 recoge los puntos clave.

Los cuidados paliativos buscan prevenir o tratar los síntomas de una enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento y los problemas psicológicos, sociales y espirituales de pacientes y sus cuidadores relacionados con una enfermedad grave o potencialmente mortal o con su tratamiento⁽²⁸⁾.

Tabla 3. Puntos clave sobre cuidados paliativos.

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

Es difícil establecer un límite claro en términos de función pulmonar, limitación física o grado de disnea a partir del cual se debe establecer una estrategia de cuidados paliativos en un paciente con EPOC. Sobre los opioides se sugiere su uso para el tratamiento de la disnea refractaria en la EPOC (Tabla 4). A pesar de que no hay evidencias sólidas con el uso de benzodiazepinas, la combinación de opioides y ansiolíticos se utiliza frecuentemente para tratar la disnea y la ansiedad al final de la vida como tratamiento de segunda o tercera línea cuando los opioides y otros tratamientos no farmacológicos no proporcionan un control adecuado⁽²⁹⁾.

Entre las medidas no farmacológicas, la oxigenoterapia continua estándar es una opción. Actualmente, se recomienda realizar un ensayo de oxígeno suplementario en estos pacientes y retirarlo si no toleran el tratamiento o no se benefician sintomáticamente. Estudios preliminares sobre el uso de la terapia nasal a alto flujo para el tratamiento de la disnea en pacientes en situación terminal sugieren que puede funcionar mejor en comparación con el oxígeno estándar en proporcionar comodidad y alivio de la disnea^(30, 31). La ventilación no invasiva puede ayudar a reducir la dificultad respiratoria. Actualmente su indicación se contempla como techo de tratamiento en la búsqueda del alivio sintomático principalmente la disnea⁽³²⁾.

Debido a la incertidumbre pronóstica de la EPOC, los cuidados paliativos deben incorporarse de manera escalonada durante la evolución de la enfermedad, sin esperar a que la esperanza de vida se considere limitada a corto plazo. Su planificación debe basarse en un proceso de comunicación con el paciente, contemplando sus opiniones, preferencias, valores y creencias⁽³³⁾.

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

Tabla 4. Dosis recomendadas de morfíco al inicio del tratamiento, ajuste y mantenimiento.

	Morfina oral de liberación rápida	Morfina de liberación prolongada	Otras presentaciones
Inicio	<ul style="list-style-type: none"> o 2,5-5 mg/4-6 h. o Doblar dosis nocturna. 	10 mg/día.	Morfina subcutánea. Equivalencia 3:1 (30 mg de morfina oral corresponden a 10 mg de morfina subcutánea).
Ajuste de dosis	Incrementar dosis lentamente si no hay buen control (2,5 mg/4 h).	Incrementar dosis lentamente (10 mg/semana) hasta 30 mg/día.	<ul style="list-style-type: none"> o El fentanilo en parches puede ser útil en pacientes estabilizados. o Dosis de inicio: 12-25 mg/3 días (60 mg diarios de morfina corresponden a unos 25 mg de fentanilo en parche cada 3 días).
Mantenimiento	Si el paciente está controlado, pasar a morfina de liberación prolongada.	Si precisa dosis de rescate, morfina oral de liberación rápida.	<ul style="list-style-type: none"> o Prevenir efectos secundarios: <ul style="list-style-type: none"> o Estreñimiento: laxante. o Náuseas: haloperidol 10 gotas/día. o Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal o bajo peso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morgan AD, Rothnie KJ, Bhaskaran K, Smeeth L, Quint JK. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of 12 cardiovascular diseases: a population-based study using UK primary care data. *Thorax*. 2018;73:877-9.
2. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1222-9.
3. Li C, Cheng W, Guo J, Guan W. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:799-808.
4. Zvizdic F, Begic E, Mujakovic A, Hodzic E, Prnjavorac B, Bedak O, et al. Beta-blocker Use in Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Arch*. 2019;73:72-5.
5. Shi Q, Zhang B, Xing H, Yang S, Xu J, Liu H. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Suffer from Worse Periodontal Health-Evidence from a Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018;9:33.
6. Huang C, Liu Y, Shi G. A systematic review with meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2020;20:2.

7. Iliaz S, Iliaz R, Onur ST, Arici S, Akyuz U, Karaca C, et al. Does gastroesophageal reflux increase chronic obstructive pulmonary disease exacerbations? *Respir Med.* 2016;115:20-5.
8. Su VY, Liao HF, Perng DW, Chou YC, Hsu CC, Chou CL, et al. Proton pump inhibitors use is associated with a lower risk of acute exacerbation and mortality in patients with coexistent COPD and GERD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2907-15.
9. Xiong W, Zhang QS, Zhao W, Ding W, Liu JM, Zhao YF. A 12-month follow-up study on the preventive effect of oral lansoprazole on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Exp Pathol.* 2016;97:107-13.
10. Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, Lacombe A, Louis R, Aerts JG, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology.* 2016;21:883-90.
11. Boeree MJ, Peters FT, Postma DS, Kleibeuker JH. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J.* 1998;11:1070-4.
12. Cole JM, Sheehan AH, Jordan JK. Concomitant use of ipratropium and tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother.* 2012;46:1717-21.
13. Stephenson A, Seitz D, Bell CM, Gruneir A, Gershon AS, Austin

- PC, et al. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2011;171:914-20.
14. Afonso AS, Verhamme KM, Stricker BH, Sturkenboom MC, Brusselle GG. Inhaled anticholinergic drugs and risk of acute urinary retention. *BJU Int.* 2011;107:1265-72.
 15. Bitar AN, Syed Sulaiman SA, Ali IAH, Khan I, Khan AH. Osteoporosis among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence, Severity, and Therapeutic Outcomes. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11:310-20.
 16. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1817-26.
 17. Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. What We Know and Can Do for Our Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:175-86.
 18. Luo L, Zhao S, Wang J, Liu Y, Zhu Z, Xiang Q, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and risk of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res.* 2020;32:159-66.

19. Polland A, Davis M, Zeymo A, Venkatesan K. Comparison of Correlated Comorbidities in Male and Female Sexual Dysfunction: Findings From the Third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *J Sex Med.* 2018;15:678-86.
20. Barrecheguren M, Pinto L, Mostafavi-Pour-Manshadi SM, Tan WC, Li PZ, Aaron SD, et al. Identification and definition of asthma-COPD overlap: The CanCOLD study. *Respirology.* 2020;25:836-49.
21. Martinez-Garcia MA, Maiz L, Oliveira C, Giron RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:79-87.
22. Martinez-Garcia MA, Maiz L, Oliveira C, Giron RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2018;54:88-98.
23. Alavi Foumani A, Mehrdad M, Jafarinezhad A, Nokani K, Jafari A. Impact of vitamin D on spirometry findings and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1495-501.
24. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax.* 2019;74:337-45.

25. McDonald MN, Wouters EFM, Rutten E, Casaburi R, Rennard SI, Lomas DA, et al. It's more than low BMI: prevalence of cachexia and associated mortality in COPD. *Respir Res.* 2019;20:100.
26. Davalos-Yerovi V, Marco E, Sanchez-Rodriguez D, Guillen-Sola A, Duran X, Pascual EM, et al. Sarcopenia According to the Revised European Consensus on Definition and Diagnosis (EWGSOP2) Criteria Predicts Hospitalizations and Long-Term Mortality in Rehabilitation Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20:1047-9.
27. Putcha N, Fawzy A, Paul GG, Lambert AA, Psoter KJ, Sidhaye VK, et al. Anemia and Adverse Outcomes in a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Population with a High Burden of Comorbidities. An Analysis from SPIROMICS. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15:710-7.
28. Curtis JR. Palliative and end-of-life care for patients with severe COPD. *Eur Respir J.* 2008;32:796-803.
29. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingartner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD007354.
30. Peters SG, Holets SR, Gay PC. High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. *Respir Care.* 2013;58:597-600.

31. Epstein AS, Hartridge-Lambert SK, Ramaker JS, Voigt LP, Portlock CS. Humidified high-flow nasal oxygen utilization in patients with cancer at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Palliat Med.* 2011;14:835-9.
32. Cuomo A, Delmastro M, Ceriana P, Nava S, Conti G, Antonelli M, et al. Noninvasive mechanical ventilation as a palliative treatment of acute respiratory failure in patients with end-stage solid cancer. *Palliat Med.* 2004;18:602-10.
33. Carlucci A, Vitacca M, Malovini A, Pierucci P, Guerrieri A, Barbano L, et al. End-of-Life Discussion, Patient Understanding and Determinants of Preferences in Very Severe COPD Patients: A Multicentric Study. *COPD.* 2016;13:632-8.

Con la colaboración de



areacientificamenarini.com

ESBRM22029 OCT'22