
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



GUÍA DE BOLSILLO PARA EL DIAGNÓSTICO, MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC

Una guía para profesionales de la asistencia sanitaria

Edición de 2021

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

GUÍA DE BOLSILLO PARA EL DIAGNÓSTICO, MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC

Una guía para profesionales de la asistencia sanitaria

Edición de 2021



CONSEJO DE DIRECCIÓN DE GOLD (2020)

Alvar Agusti, MD, *Presidente*
Respiratory Institute
Hospital Clinic, IDIBAPS
Univ. Barcelona and Ciberes
Barcelona, España

Richard Beasley, MD
Medical Research Institute of NZ
Wellington, Nueva Zelanda

Bartolome R. Celli, MD
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Rongchang Chen, MD
Shenzhen Institute of Respiratory Disease,
Shenzhen People's Hospital
Shenzhen, República Popular de China

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Filadelfia, Pennsylvania, Estados Unidos

David Halpin, MD
University of Exeter Medical School,
College of Medicine and Health,
University of Exeter, Exeter
Devon, Reino Unido

M. Victorina López Varela, MD
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Maria Montes de Oca, MD
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Centro Médico de Caracas
Caracas, Venezuela

Kevin Mortimer, MD
Liverpool School of Tropical Medicine
Liverpool, Reino Unido

Sundee Salvi, MD
Pulmocare Research and Education
(PURE) Foundation
Pune, India

Claus Vogelmeier, MD
University of Marburg
Marburgo, Alemania

COMITÉ CIENTÍFICO DE GOLD* (2020)

Claus Vogelmeier, MD, *Presidente*
University of Marburg
Marburgo, Alemania

Alvar Agusti, MD
Respiratory Institute, Hospital
Clinic, IDIBAPS
Univ. Barcelona and Ciberes
Barcelona, España

Antonio Anzueto, MD
South Texas Veterans Health Care System
University of Texas, Health
San Antonio, Texas, Estados Unidos

Peter Barnes, DM, FRS
National Heart & Lung Institute
Imperial College
Londres, Reino Unido

Jean Bourbeau, MD
McGill University Health Centre
McGill University
Montreal, Canadá

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Filadelfia, Pennsylvania, Estados Unidos

David Halpin, MD
University of Exeter Medical School,
College of Medicine and Health,
University of Exeter, Exeter
Devon, Reino Unido

Mei Lan K. Han, MD MS
University of Michigan
Ann Arbor, MI, Estados Unidos

Fernando J. Martinez, MD MS
New York-Presbyterian Hospital/
Weill Cornell Medical Center
Nueva York, NY, Estados Unidos

Maria Montes de Oca, MD
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Centro Médico de Caracas
Caracas, Venezuela

Alberto Papi, MD
University of Ferrara
Ferrara, Italia

Ian Pavord, MA DM
Respiratory Medicine Unit and Oxford
Respiratory NIHR Biomedical Research
Centre, Nuffield Department of Medicine
University of Oxford
Oxford, Reino Unido

Nicolas Roche, MD
Pneumologie, Hôpital Cochin,
AP-HP.Centre – Université de Paris
(Descartes), UMR 1016
Institut Cochin
Paris, Francia

Don D. Sin, MD
St. Paul's Hospital
University of British Columbia
Vancouver, Canadá

Dave Singh, MD
University of Manchester
Mánchester, Reino Unido

Robert Stockley, MD DSc
University Hospital
Birmingham, Reino Unido

M. Victorina López Varela, MD
Universidad de la República
Hospital Maciel
Montevideo, Uruguay

Jørgen Vestbo, MD (retired 2019)
University of Manchester
Mánchester, Reino Unido

Jadwiga A. Wedzicha, MD
Imperial College London
Londres, Reino Unido

DIRECTOR EJECUTIVO DE GOLD

Rebecca Decker, MSJ
Fontana, Wisconsin, Estados Unidos

GERENTE DEL PROYECTO GOLD

Katie Langefeld, BS
Illinois, Estados Unidos

ASISTENCIA EDITORIAL

Ruth Hadfield, PhD
Macquarie University, *Sidney, Australia*

Michael Hess, MPH, RRT, RPFT,
Kalamazoo, MI, Estados Unidos

ÍNDICE

ÍNDICE	III	MANEJO DE LA EPOC ESTABLE	25
ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC	1	<i>PUNTOS CLAVE GENERALES:</i>	25
INTRODUCCIÓN	1	IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A LOS FACTORES DE RIESGO	26
DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES	1	TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	28
<i>PUNTOS CLAVE GENERALES:</i>	1	<i>Algoritmos para la evaluación, inicio y seguimiento del tratamiento farmacológico</i>	30
¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)?	1	TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE: TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	34
¿CUÁL ES LA CAUSA DE LA EPOC?	2	<i>Oxigenoterapia</i>	36
DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA EPOC	3	MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO	38
<i>PUNTOS CLAVE GENERALES:</i>	3	MANEJO DE LAS EXACERBACIONES	38
DIAGNÓSTICO	4	<i>PUNTOS CLAVE GENERALES:</i>	38
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	4	OPCIONES DE TRATAMIENTO	40
EVALUACIÓN	6	<i>Contexto de tratamiento</i>	40
<i>Clasificación de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo</i>	6	<i>Apoyo respiratorio</i>	42
<i>Evaluación de los síntomas</i>	7	<i>Alta hospitalaria y seguimiento</i>	44
<i>Evaluación combinada de la EPOC</i>	8	<i>Prevención de las exacerbaciones</i>	44
EVIDENCIA QUE RESPALDA EL TRATAMIENTO DE PREVENCIÓN Y DE MANTENIMIENTO	10	EPOC Y COMORBILIDADES	45
<i>PUNTOS CLAVE GENERALES:</i>	10	<i>PUNTOS CLAVE GENERALES:</i>	45
DEJAR DE FUMAR	10	COVID-19 Y EPOC	46
VACUNACIONES	11	<i>PUNTOS CLAVE GENERALES:</i>	46
TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA LA EPOC ESTABLE	13	SEGUIMIENTO REMOTO DEL PACIENTE CON EPOC DURANTE LAS RESTRICCIONES POR LA PANDEMIA DE COVID-19	48
<i>Características generales de las medicaciones</i>	13	REFERENCIAS	48
<i>Broncodilatadores</i>	13		
<i>Fármacos antimuscarínicos</i>	14		
<i>Metilxantinas</i>	14		
<i>Terapia broncodilatadora combinada</i>	14		
<i>Agentes antiinflamatorios</i>	15		
<i>Corticosteroides inhalados (ICS)</i>	16		
<i>Triple terapia (LABA/LAMA/ICS)</i>	19		
<i>Glucocorticoides orales</i>	19		
<i>Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4)</i>	20		
<i>Antibióticos</i>	20		
<i>Mucolíticos (mucocinéticos, mucorreguladores) y agentes antioxidantes (NAC, carbocisteína, erdoesteína)</i>	20		
<i>Otros fármacos con potencial para reducir las exacerbaciones</i>	20		
<i>Problemas relacionados con la administración por inhalación</i>	21		
<i>Otros tratamientos farmacológicos</i>	22		
REHABILITACIÓN, EDUCACIÓN Y AUTOMANEJO	22		
<i>Rehabilitación pulmonar</i>	22		
CUIDADOS DE APOYO, PALIATIVOS, TERMINALES Y DE CENTROS PARA PACIENTES TERMINALES	23		
<i>Control de los síntomas y cuidados paliativos</i>	23		
OTROS TRATAMIENTOS	23		
<i>Oxigenoterapia y apoyo respiratorio</i>	23		
<i>Apoyo respiratorio</i>	23		
TERAPIA INTERVENCIONISTA	24		
<i>Intervenciones quirúrgicas</i>	24		

ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es ahora una de las tres principales causas de muerte en todo el mundo y el 90% de estas muertes ocurren en países de ingresos medio bajo (PIMB).¹ Más de 3 millones de personas murieron de EPOC en 2012, lo que representa el 6% de todas las muertes a nivel mundial. La EPOC representa un importante problema de salud pública que se puede prevenir y tratar. La EPOC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad crónica en todo el mundo; muchas personas padecen esta enfermedad desde hace años y mueren prematuramente a causa de ella o de sus complicaciones. A nivel mundial, se prevé que la carga de EPOC aumente en las próximas décadas debido a la exposición continua a los factores de riesgo de EPOC y al envejecimiento de la población.²

Esta Guía de bolsillo se ha elaborado a partir del documento de Estrategia Global para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la EPOC (Informe de 2021), que tiene como objetivo presentar una revisión no sesgada de la evidencia actualmente existente respecto a la evaluación, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con EPOC que pueda ser de utilidad a los clínicos. Las discusiones sobre la EPOC y el manejo de la EPOC, los niveles de evidencia y las citas específicas de la literatura científica se incluyen en el respectivo documento de origen, que está disponible en www.goldcopd.org.

DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- *La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo debido a anomalías de las vías respiratorias y/o alveolares generalmente causadas por una exposición a partículas o gases nocivos.*
- *Los síntomas respiratorios más comunes incluyen disnea, tos y/o producción de esputo. Puede haber una infranotificación de estos síntomas por parte de los pacientes.*
- *El principal factor de riesgo para la EPOC es el tabaquismo, pero hay otras exposiciones ambientales, como la exposición a combustibles de biomasa y la contaminación atmosférica que pueden contribuir. Además de las exposiciones, hay factores del huésped que predisponen a los individuos a desarrollar una EPOC. Entre ellos se encuentran las anomalías genéticas, el desarrollo pulmonar anormal y el envejecimiento acelerado.*
- *La EPOC puede cursar con periodos de empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios, denominados exacerbaciones.*
- *En la mayoría de los pacientes, la EPOC se asocia a enfermedades crónicas concomitantes importantes, que aumentan su morbilidad y mortalidad.*

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)?

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo que se debe a anomalías de las vías respiratorias y/o alveolares generalmente causadas por una exposición a partículas o gases nocivos e influenciada por factores del huésped incluyendo el desarrollo anormal de los pulmones. Las comorbilidades importantes pueden tener un impacto sobre la morbilidad y la mortalidad. Puede haber una patología pulmonar significativa (p. ej., enfisema) en ausencia de limitación del flujo aéreo que necesita una evaluación adicional.

¿CUÁL ES LA CAUSA DE LA EPOC?

A nivel mundial, el factor de riesgo más común de EPOC es el tabaquismo. Los no fumadores también pueden desarrollar EPOC. La EPOC es el resultado de una interacción compleja de la exposición acumulada a largo plazo a gases y partículas nocivas, combinada con una variedad de factores del huésped que incluyen la genética, la hiperreactividad de las vías respiratorias y el crecimiento pulmonar deficiente durante la niñez.³⁻⁵ El riesgo de desarrollar EPOC está relacionado con los siguientes factores:

- ▶ **Humo del tabaco** – los fumadores de cigarrillos tienen una mayor prevalencia de síntomas respiratorios y anomalías de la función pulmonar, una mayor tasa anual de disminución del FEV₁ y una mayor tasa de mortalidad por EPOC que los no fumadores.⁶ Otros tipos de tabaco (p. ej., pipa, cigarro, pipa de agua)⁷⁻⁹ y la marihuana¹⁰ también son factores de riesgo para la EPOC, así como el humo del tabaco ambiental (HTA).¹¹
- ▶ **La contaminación atmosférica en espacios interiores** – resultante de la quema de leña y otros combustibles de biomasa utilizados para cocinar y calentar en viviendas con ventilación deficiente, es un factor de riesgo que afecta particularmente a las mujeres en los países en desarrollo.^{12,13} Si bien la investigación sobre la EPOC es limitada¹⁴, existe un estudio observacional que muestra que cambiar a combustibles de cocina más limpios o reducir la exposición puede reducir el riesgo de EPOC en los no fumadores.¹⁵
- ▶ **Las exposiciones laborales** – incluyendo polvos orgánicos e inorgánicos, agentes químicos y humos, son factores de riesgo subestimados para la EPOC.^{12,16}
- ▶ **La contaminación atmosférica ambiental exterior** – contribuye también a la carga total de partículas inhaladas en los pulmones, aunque parece tener un efecto relativamente pequeño como causa de la EPOC.
- ▶ **Factores genéticos** – como la deficiencia hereditaria grave de alfa-1 antitripsina (DAAT)¹⁷; el gen que codifica la metaloproteinasa 12 de la matriz (MMP-12) y la glutatión S-transferasa también se han relacionado con una disminución de la función pulmonar¹⁸ o con el riesgo de EPOC.¹⁹
- ▶ **Edad y sexo** – el envejecimiento y el sexo femenino aumentan el riesgo de EPOC.
- ▶ **Crecimiento y desarrollo pulmonares** – cualquier factor que afecte al crecimiento pulmonar durante la gestación y la infancia (bajo peso al nacer, infecciones respiratorias, etc.) tiene la posibilidad de aumentar el riesgo que tiene un individuo de desarrollar EPOC.
- ▶ **Posición socioeconómica** – la pobreza se asocia sistemáticamente a la obstrucción del flujo aéreo²⁰ y el nivel socioeconómico más bajo se asocia a un mayor riesgo de desarrollar EPOC.^{21,22} No está claro, sin embargo, si este patrón refleja la exposición a contaminantes del aire en interiores y exteriores, hacinamiento, mala nutrición, infecciones u otros factores relacionados con un bajo nivel socioeconómico.
- ▶ **Asma e hiperreactividad de las vías aéreas** – el asma puede ser un factor de riesgo para la aparición de una limitación del flujo aéreo y de la EPOC.
- ▶ **Bronquitis crónica** – puede aumentar en general la frecuencia de las exacerbaciones y de las exacerbaciones graves.²³
- ▶ **Infecciones** – los antecedentes de infección respiratoria infantil grave se han asociado a una función pulmonar reducida y un aumento de los síntomas respiratorios en la edad adulta.²⁴

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA EPOC

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- Se debe considerar la EPOC en cualquier paciente que tenga disnea, tos crónica o producción de esputo, antecedentes de infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad.
- Es necesaria una espirometría para establecer el diagnóstico; la presencia de un valor de FEV₁/FVC posbroncodilatador <0,70 confirma la presencia de una limitación persistente del flujo aéreo.
- Los objetivos de la evaluación de la EPOC son determinar el nivel de limitación del flujo aéreo, el impacto de la enfermedad en el estado de salud del paciente y el riesgo de eventos futuros (como exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte) como guía para la terapia.
- Las enfermedades crónicas concomitantes ocurren con frecuencia en pacientes con EPOC, incluyendo enfermedades cardiovasculares, disfunción del músculo esquelético, síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, ansiedad y cáncer de pulmón. Estas comorbilidades deben buscarse activamente y tratarse de manera apropiada cuando estén presentes, ya que pueden influir en la mortalidad y las hospitalizaciones de forma independiente.

INDICADORES CLAVE PARA CONSIDERAR UN DIAGNÓSTICO DE EPOC

Considerar la posibilidad de EPOC, y realizar una espirometría, si está presente alguno de estos indicadores en un individuo de más de 40 años de edad. Estos indicadores no son diagnósticos de por sí, pero la presencia de múltiples indicadores clave aumenta la probabilidad de un diagnóstico de EPOC. La espirometría es necesaria para establecer un diagnóstico de EPOC.

Disnea que es:	Progresiva a lo largo del tiempo. Es característico que empeore con el ejercicio. Persistente
Tos crónica:	Puede ser intermitente y puede ser no productiva. Sibilancias recurrentes.
Producción crónica de esputo:	Cualquier patrón de producción de esputo puede corresponder a una EPOC.
Infecciones recurrentes de vías respiratorias bajas	
Antecedentes de factores de riesgo:	Factores del huésped (como factores genéticos, anomalías congénitas/del desarrollo, etc.). Humo de tabaco (incluidos los preparados locales populares). Humo de la cocina del hogar y de los combustibles utilizados para calefacción. Polvos, vapores, humos, gases y otras sustancias químicas del entorno laboral.
Antecedentes familiares de EPOC y/o factores de la infancia:	Por ejemplo, bajo peso al nacer, infecciones respiratorias en la infancia, etc.

DIAGNÓSTICO

Debe contemplarse la posibilidad de una EPOC en todo paciente que presente disnea, tos crónica o producción de esputo y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad (**ver Tabla**). Es necesaria una espirometría para establecer el diagnóstico en este contexto clínico;²⁵ la presencia de un valor de FEV₁/FVC posbroncodilatador <0,70 confirma la presencia de una limitación persistente del flujo aéreo y, por tanto, de la EPOC en los pacientes con los síntomas apropiados y exposiciones relevantes a los estímulos nocivos. La espirometría es la medición más reproducible y objetiva de la limitación del flujo aéreo. Es una prueba no invasiva y accesible. A pesar de su buena sensibilidad, la medición del pico de flujo espiratorio no puede usarse por sí sola de manera fiable como única prueba diagnóstica, debido a su poca especificidad.^{26,27} La OMS ha definido un conjunto mínimo de intervenciones para el diagnóstico de EPOC en atención primaria.²⁸

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un diagnóstico diferencial importante es el asma. En algunos pacientes con asma crónica no es posible establecer una distinción clara respecto a la EPOC con el empleo de las exploraciones de imagen y las técnicas de evaluación fisiológica actualmente existentes. En esos pacientes el manejo actual de la enfermedad es similar al del asma. Otros posibles diagnósticos suelen ser más fáciles de diferenciar de la EPOC (**ver Tabla**).

Cribado para el déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT). La Organización Mundial de la Salud recomienda que todos los pacientes con un diagnóstico de EPOC sean evaluados una vez, especialmente en áreas con alta prevalencia de DAAT.^{29,30} Una concentración baja (<20% del valor normal) sugiere claramente un déficit homocigoto. Se debe evaluar también a los familiares.

Estudios adicionales

Los siguientes estudios adicionales pueden considerarse parte del diagnóstico y la evaluación de la EPOC.

Imágenes. La radiografía de tórax no es útil para establecer un diagnóstico en la EPOC, pero es valiosa para excluir diagnósticos alternativos y establecer la presencia de comorbilidades tanto significativas como enfermedades concomitantes respiratorias (fibrosis pulmonar, bronquiectasias, enfermedades pleurales), del esqueleto (p. ej., cifoescoliosis) y cardíacas (p. ej., cardiomegalia). Los cambios radiológicos asociados a la EPOC incluyen signos de hiperinsuflación pulmonar (diafragma aplanado y aumento del volumen del espacio aéreo retroesternal), hiperclaridad de los pulmones y disminución rápida de las marcas vasculares. No se recomienda la tomografía computarizada (TC) de tórax de forma rutinaria, excepto para la detección de bronquiectasias y en pacientes con EPOC que cumplen los criterios para la evaluación del riesgo de cáncer de pulmón. La presencia de enfisema en particular puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Sin embargo, la TC puede ser útil en el diagnóstico diferencial cuando hay enfermedades concomitantes. Además, si se contempla un procedimiento quirúrgico como la reducción del volumen pulmonar³¹ o una reducción no quirúrgica del aumento del volumen pulmonar,³² es necesaria una TC de tórax, ya que la distribución del enfisema es uno de los determinantes más importantes de la idoneidad quirúrgica. También se requiere una TC para los pacientes que están siendo evaluados para un trasplante de pulmón.

Volúmenes pulmonares y capacidad de difusión. Los pacientes con EPOC presentan atrapamiento de aire (aumento del volumen residual) desde las primeras etapas de la enfermedad y, a medida que empeora la limitación del flujo aéreo, se produce una hiperinsuflación estática (aumento de la capacidad pulmonar total). Estos cambios pueden documentarse mediante pletismografía corporal o, con menor precisión, mediante la medición del volumen pulmonar con dilución de helio. Estas medidas ayudan a caracterizar la gravedad de la EPOC, pero no son esenciales para el tratamiento del paciente. La medición de la capacidad de difusión (DLCO) proporciona información sobre el impacto funcional del enfisema en la EPOC y suele ser útil en pacientes con disnea que puede parecer desproporcionada con respecto al grado de limitación del flujo aéreo.

Oximetría y medición de gases en sangre arterial. La pulsioximetría se puede utilizar para evaluar la saturación de oxígeno arterial de un paciente y la necesidad de oxigenoterapia suplementaria. La pulsioximetría debe utilizarse para

evaluar a todos los pacientes con signos clínicos que sugieran insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca derecha. Si la saturación de oxígeno arterial periférico es <92%, se deben evaluar los gases en sangre arterial o capilar.^{33,34}

Prueba de ejercicio y evaluación de la actividad física. La disminución de la capacidad de ejercicio medida por la disminución de la distancia recorrida^{35,36} o por una prueba de esfuerzo incremental en un laboratorio,³⁷ es un poderoso indicador del deterioro del estado de salud y predictor del pronóstico; la capacidad de ejercicio puede disminuir en el año anterior a la muerte.³⁸ Las pruebas de marcha pueden ser útiles para evaluar la discapacidad y el riesgo de mortalidad³⁹ y se utilizan para evaluar la eficacia de la rehabilitación pulmonar. Se pueden utilizar tanto la prueba de lanzadera (*shuttle test*)⁴⁰ como la prueba de marcha de 6 minutos.^{41,42} Dado que la longitud del recorrido tiene un impacto sustancial en la distancia recorrida, no se pueden aplicar las ecuaciones de referencia existentes establecidas para un recorrido de 30 metros para predecir la distancia que se logra en trayectos más cortos.⁴³ Las pruebas de laboratorio que utilizan ergometría en bicicleta o cinta rodante pueden ayudar a identificar condiciones coexistentes o alternativas, por ejemplo, diagnósticos cardíacos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA EPOC	
DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS QUE LO SUGIEREN
EPOC	Inicio a una edad media de la vida. Síntomas levemente progresivos. Antecedentes de tabaquismo o exposición a otros tipos de humos.
Asma	Inicio en etapa temprana de la vida (a menudo en la infancia). Los síntomas varían ampliamente de un día a otro. Los síntomas empeoran por la noche/primer hora de la mañana. También hay alergias, rinitis y/o eccema. Antecedentes familiares de asma. Coexistencia de obesidad.
Insuficiencia cardíaca congestiva	La radiografía de tórax muestra dilatación cardíaca, edema pulmonar. Las pruebas de la función pulmonar indican una restricción de volumen y no una limitación del flujo aéreo.
Bronquiectasias	Volúmenes elevados de esputo purulento. Se asocia con frecuencia a infección bacteriana. La radiografía/TC tórax muestra dilatación bronquial, engrosamiento de la pared bronquial.
Tuberculosis	Inicio a cualquier edad. La radiografía de tórax muestra un infiltrado pulmonar. Confirmación microbiológica. Prevalencia local elevada de tuberculosis.
Bronquiolitis obliterante	Inicio a una edad más temprana, no fumadores. Puede haber antecedentes de artritis reumatoide o de exposición aguda a humos. Se observa después de trasplante de pulmón o de médula ósea. La TC a la espiración muestra áreas hipodensas.
Panbronquiolitis difusa	Se observa predominantemente en pacientes de origen asiático. La mayor parte de los pacientes son varones y no fumadores. Casi todos tienen sinusitis crónica. La radiografía y la TC de alta resolución del tórax muestran opacidades nodulares centrolobulillares pequeñas y difusas, así como hiperinsuflación.

Estas manifestaciones tienden a ser características de las respectivas enfermedades, pero no son obligatorias. Por ejemplo, una persona que no ha fumado nunca puede desarrollar una EPOC (sobre todo en los países en desarrollo en los que otros factores de riesgo pueden ser más importantes que el consumo de cigarrillo); el asma puede aparecer en el adulto e incluso en pacientes ancianos.

La monitorización de la actividad física puede ser más relevante con respecto al pronóstico que la evaluación de la capacidad de ejercicio.⁴⁴ Esto puede realizarse utilizando acelerómetros o instrumentos multisensores.

Puntuaciones compuestas. Numerosas variables identifican a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, incluido el FEV₁, la tolerancia al ejercicio evaluada mediante la distancia recorrida o el consumo máximo de oxígeno, la pérdida de peso y la reducción de la tensión arterial de oxígeno. Se ha propuesto un enfoque relativamente simple para identificar la gravedad de la enfermedad utilizando una combinación de la mayoría de las variables anteriores. El índice BODE (índice de masa corporal, obstrucción, disnea y ejercicio) proporciona una puntuación compuesta que es un mejor predictor de la supervivencia posterior que cualquier componente individual.^{45,46} Se han sugerido alternativas más simples que no incluyen una prueba de esfuerzo, pero todas estas estrategias necesitan validación en una amplia gama de gravedad de la enfermedad y entornos clínicos para confirmar que son adecuados para el uso clínico de rutina.^{47,48}

Diagnóstico diferencial. En algunos pacientes con asma crónica, es difícil distinguirla claramente de la EPOC utilizando las técnicas actuales de diagnóstico por imágenes y pruebas fisiológicas, ya que las dos afecciones comparten rasgos y expresiones clínicas comunes. La mayoría de los otros posibles diagnósticos diferenciales son más fáciles de distinguir de la EPOC (**ver Tabla**).

Biomarcadores. Existe un interés cada vez mayor en el uso de biomarcadores en la EPOC. Los biomarcadores son "características que se miden y evalúan objetivamente como un indicador de procesos biológicos o patógenos normales o respuestas farmacológicas a intervenciones terapéuticas". En general, estos datos han demostrado ser difíciles de interpretar, en gran parte como resultado de asociaciones débiles y la falta de reproducibilidad entre grandes cohortes de pacientes,⁴⁹ lo que se confirmó en el reciente estudio SUMMIT.⁵⁰ Algunos estudios han indicado el uso de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina⁵¹ para restringir el uso de antibióticos durante las exacerbaciones, aunque el color del esputo observado sigue siendo muy sensible y específico para una alta carga bacteriana durante tales episodios.

En la actualidad, la evaluación de los eosinófilos proporciona la mejor orientación para el uso de corticosteroides,⁴⁹ especialmente en la prevención de algunas exacerbaciones. Se requiere una interpretación cautelosa y realista continua del papel de los biomarcadores en el manejo de los rasgos clínicos identificados.

Otras consideraciones. Está claro que algunos pacientes sin evidencia de limitación del flujo aéreo tienen evidencia de enfermedad pulmonar estructural en las imágenes de tórax (enfisema, atrapamiento de aire, engrosamiento de la pared de las vías respiratorias) que es consistente con lo que se encuentra en pacientes con EPOC. Estos pacientes pueden relatar exacerbaciones de los síntomas respiratorios o incluso requerir tratamiento con medicamentos respiratorios de forma crónica. No está claro en la actualidad si estos pacientes tienen bronquitis aguda o crónica, una forma persistente de asma o una presentación temprana de lo que se convertirá en EPOC tal y como se define actualmente, y serán necesarios más estudios al respecto.

EVALUACIÓN

Los objetivos de la evaluación de la EPOC son determinar la gravedad de la limitación del flujo aéreo, sus repercusiones en el estado de salud del paciente y el riesgo de episodios futuros (como exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte) con el objetivo de que ello pueda servir luego de guía para el tratamiento. Para alcanzar estos objetivos, la evaluación de la EPOC debe tener en cuenta por separado los siguientes aspectos de la enfermedad:

- ▶ La presencia e intensidad de la anomalía espirométrica
- ▶ La naturaleza y magnitud de los síntomas actuales del paciente
- ▶ Los antecedentes de exacerbaciones moderadas y graves
- ▶ La presencia de comorbilidades

Clasificación de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo

La clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo en la EPOC (**ver tabla**) utiliza puntos de corte espirométricos

específicos para simplificar. La espirometría debe realizarse después de la administración de una dosis adecuada de al menos un broncodilatador inhalado de acción corta para minimizar la variabilidad.

Cabe señalar que solo existe una correlación débil entre el FEV₁, los síntomas y el deterioro del estado de salud del paciente.^{52,53} Por esta razón, se requiere una evaluación sintomática formal.

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA LIMITACIÓN DEL FLUJO AÉREO EN LA EPOC (BASADA EN EL FEV ₁ POSBRONCODILATADOR)		
En pacientes con un valor de FEV ₁ /FVC <0,70:		
GOLD 1:	Leve	FEV ₁ ≥80% del valor predicho
GOLD 2:	Moderada	50% ≤ FEV ₁ <80% del valor predicho
GOLD 3:	Grave	30% ≤ FEV ₁ <50% del valor predicho
GOLD 4:	Muy grave	FEV ₁ <30% del valor predicho

Evaluación de los síntomas

En el pasado, la EPOC se consideraba una enfermedad caracterizada principalmente por la falta de aire. Una medida simple de la disnea como el Cuestionario Modificado del *British Medical Research Council* (mMRC)⁵⁴ (**ver Tabla**) se consideró adecuada para la evaluación de los síntomas, ya que el mMRC se relaciona bien con otras medidas del estado de salud⁵⁵ y predice el riesgo de mortalidad futura.^{56,57} Sin embargo, se reconoce actualmente que la EPOC afecta a los pacientes más allá de la disnea.⁵⁸ Por esta razón, se recomienda una evaluación integral de los síntomas utilizando medidas como el cuestionario CAT^{TM59} (**ver Figura**) y el Cuestionario de Control de la EPOC (El CCQ®).

ESCALA DE VALORACIÓN DE LA DISNEA DEL MRC MODIFICADA ^a		
MARQUE EL RECUADRO QUE PROCEDA EN SU CASO UN SOLO RECUADRO Grados 0-4		
Grado 0 de mMRC	Tan solo me falta el aire al realizar ejercicio intenso	<input type="checkbox"/>
Grado 1 de mMRC	Me falta el aire al andar de prisa en llano, o al subir una pendiente poco pronunciada	<input type="checkbox"/>
Grado 2 de mMRC	No puedo mantener el paso de otras personas de mi misma edad en llano o tengo que detenerme para respirar al andar en llano a mi propio paso.	<input type="checkbox"/>
Grado 3 de mMRC	Me detengo para respirar después de andar unos 100 metros o después de andar pocos minutos en llano.	<input type="checkbox"/>
Grado 4 de mMRC	Tengo demasiada dificultad respiratoria para salir de casa o me cuesta respirar al vestirme o desvestirme.	<input type="checkbox"/>

^aFletcher CM. BMJ 1960; 2: 1662.

EVALUACIÓN DEL CAT™

Para cada ítem, marque (X) en el recuadro que mejor describa su situación actual. Asegúrese de elegir una sola respuesta para cada pregunta.

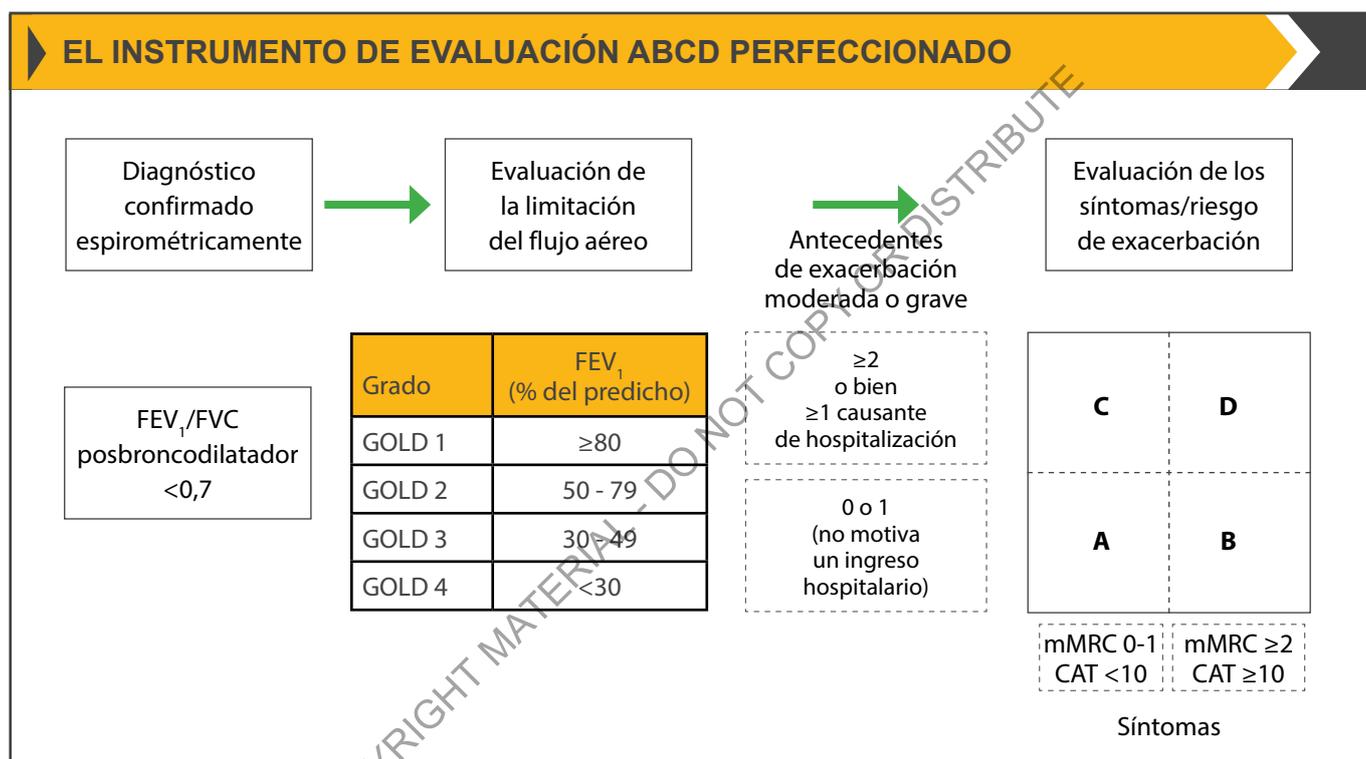
EJEMPLO: Estoy muy contento	<input type="radio"/> 0 <input checked="" type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Estoy muy triste	PUNTUACIÓN
Nunca toso	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Siempre estoy tosiendo	
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	
Duermo sin problemas	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	
Tengo mucha energía	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	No tengo ninguna energía	
Ref: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.		PUNTUACIÓN TOTAL	<input type="text"/>

Evaluación combinada de la EPOC

La comprensión del impacto de la EPOC en un paciente individual combina la evaluación sintomática con la clasificación espirométrica del paciente y/o el riesgo de exacerbaciones. La herramienta de evaluación "ABCD" de la actualización GOLD de 2011 fue un gran paso adelante del sistema simple de clasificación espirométrica de las versiones anteriores de GOLD porque incorporó los resultados relatados por los pacientes y destacó la importancia de la prevención de exacerbaciones en el tratamiento de la EPOC. Sin embargo, hubo algunas limitaciones importantes. En primer lugar, la herramienta de evaluación ABCD no funcionó mejor que los grados espirométricos para la predicción de la mortalidad u otros resultados de salud importantes en la EPOC.⁶⁰⁻⁶² Además, los resultados del grupo "D" se modificaron por dos parámetros: función pulmonar y/o antecedentes de exacerbaciones, que causaron confusión.⁵³ Para abordar estas y otras inquietudes (mientras que al mismo tiempo se mantiene la coherencia y la simplicidad para el médico en ejercicio), se propone un refinamiento de la herramienta de evaluación ABCD que separa los grados espirométricos de los grupos "ABCD". Para algunas recomendaciones terapéuticas, los grupos ABCD se derivan exclusivamente de los síntomas del paciente y su historial de exacerbación. La espirometría, junto con los síntomas del paciente y el historial de exacerbaciones moderadas y graves, sigue siendo vital para el diagnóstico, pronóstico y consideración de otras estrategias terapéuticas importantes. Esta nueva estrategia de evaluación se ilustra en la **Figura**.

En el esquema de evaluación revisado, los pacientes deben someterse a una espirometría para determinar la gravedad de la limitación del flujo aéreo (es decir, el grado espirométrico). También deben someterse a una evaluación de la disnea con el mMRC o de los síntomas con el CAT™. Por último, debe registrarse su historial de exacerbaciones moderadas y graves (incluyendo las hospitalizaciones previas).

El número proporciona información sobre la gravedad de la limitación del flujo aéreo (grado espirométrico 1 a 4), mientras que la letra (grupos A a D) proporciona información sobre la carga de síntomas y el riesgo de exacerbación que se puede utilizar para guiar el tratamiento. El FEV₁ es un parámetro muy importante a nivel de población en la predicción de resultados clínicos importantes como la mortalidad y las hospitalizaciones o para impulsar la consideración de terapias no farmacológicas como la reducción del volumen pulmonar o el trasplante de pulmón. Sin embargo, es importante señalar que a nivel de paciente individual, el FEV₁ pierde precisión y, por lo tanto, no se puede utilizar solo para determinar todas las opciones terapéuticas. Además, en algunas circunstancias, como durante la hospitalización o visita a urgencias, la capacidad de evaluar a los pacientes según los síntomas y el historial de exacerbaciones, independientemente del valor espirométrico, permite a los médicos iniciar un plan de tratamiento basado únicamente en el esquema ABCD revisado. Esta estrategia de evaluación reconoce las limitaciones del FEV₁ en la toma de decisiones de tratamiento para la atención individualizada del paciente y destaca la importancia de los síntomas del paciente y los riesgos de exacerbación al guiar las terapias en la EPOC. La separación de la limitación del flujo aéreo de los parámetros clínicos deja claro lo que se evalúa y clasifica. Esto facilita recomendaciones de tratamiento más precisas basadas en parámetros impulsados por los síntomas del paciente en un determinado momento.



Ejemplo: Considérense dos pacientes - ambos con un FEV₁ <30% del valor predicho, una puntuación de CAT de 18 y uno de ellos sin exacerbaciones en el año anterior y el otro con tres exacerbaciones en el año anterior. Ambos hubieran sido clasificados como GOLD D según el esquema de clasificación anterior. Sin embargo, con el nuevo esquema propuesto, el paciente con 3 exacerbaciones en el año anterior sería clasificado como grado GOLD 4, grupo D.

EVIDENCIA QUE RESPALDA EL TRATAMIENTO DE PREVENCIÓN Y DE MANTENIMIENTO

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- *Dejar de fumar es clave. La farmacoterapia y el reemplazo de la nicotina aumentan de manera confiable las tasas de abstinencia del tabaquismo a largo plazo. Las prohibiciones legislativas de fumar y el asesoramiento brindado por profesionales de la salud mejoran las tasas de abandono.*
- *La efectividad y la seguridad de los cigarrillos electrónicos como ayuda para dejar de fumar son inciertas en este momento.*
- *El tratamiento farmacológico puede reducir los síntomas de la EPOC, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, y mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio. Los datos recientes sugieren efectos beneficiosos sobre la mortalidad.*
- *Cada pauta de tratamiento farmacológico debe ser individualizada y debe basarse en la gravedad de los síntomas, el riesgo de exacerbaciones, los efectos secundarios, las comorbilidades, la disponibilidad y el coste de los fármacos y la respuesta del paciente, así como su preferencia y capacidad de utilizar los diversos dispositivos de administración de medicación.*
- *Es preciso evaluar de manera regular la técnica de uso del inhalador.*
- *La vacunación antigripal reduce la incidencia de infecciones de vías respiratorias bajas.*
- *La vacunación antineumocócica reduce la incidencia de infecciones de vías respiratorias bajas.*
- *El CDC recomienda la vacuna Tdap (dTaP/dTPa) en pacientes con EPOC para proteger contra la tos ferina, el tétanos y la difteria, en aquellos que no fueron vacunados en la adolescencia.*
- *La rehabilitación pulmonar mejora los síntomas, la calidad de vida y la participación física y emocional en las actividades cotidianas.*
- *En los pacientes con una hipoxemia crónica grave en reposo, la oxigenoterapia a largo plazo mejora la supervivencia.*
- *En los pacientes con una EPOC estable y una desaturación moderada en reposo o inducida por el ejercicio, la oxigenoterapia a largo plazo no debe prescribirse de forma sistemática. Sin embargo, es preciso tener en cuenta los factores específicos de cada paciente al evaluar la necesidad de oxigenoterapia.*
- *En los pacientes con una hipercapnia crónica grave y antecedentes de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda, la ventilación no invasiva a largo plazo puede reducir la mortalidad y prevenir la rehospitalización.*
- *En ciertos pacientes seleccionados que presentan un enfisema avanzado, refractario al tratamiento médico optimizado, un tratamiento intervencionista por cirugía o broncoscopia pueden aportar un efecto beneficioso.*
- *El tratamiento de intervención es eficaz para controlar los síntomas en la EPOC avanzada.*

DEJAR DE FUMAR

Dejar de fumar es la medida que más influye sobre la evolución de la EPOC. Si se dedican recursos eficaces y tiempo a dejar de fumar, puede conseguirse un abandono del tabaco en hasta un 25% de los casos.⁶³ Además de los abordajes individuales para dejar de fumar, las prohibiciones legislativas del tabaquismo son eficaces para aumentar las tasas de abandono y reducir el daño causado por la exposición al humo de segunda mano.⁶⁴ Un programa de intervención de cinco pasos (**ver Tabla**)⁶⁵⁻⁶⁷ proporciona un marco estratégico útil.^{65,67,68}

ESTRATEGIAS BREVES PARA AYUDAR AL PACIENTE QUE DESEA DEJAR DE FUMAR

- **PREGUNTAR:** Identificar sistemáticamente a todos los consumidores de tabaco en cada visita.
Aplicar un sistema a nivel general en la consulta que asegure que, a CADA paciente y en CADA visita en la clínica, se le pregunte por el consumo de tabaco y que se documente la respuesta.
- **ACONSEJAR:** Recomendar fuertemente a los consumidores de tabaco que dejen de fumar.
De un modo claro, intenso y personalizado, recomendar a todos los consumidores de tabaco dejar de fumar.
- **EVALUAR:** Identificar la voluntad y el fundamento del deseo del paciente de hacer un intento de dejar de fumar.
Preguntar a cada consumidor de tabaco si desea hacer un intento de dejar de fumar en esta ocasión (por ejemplo, en los próximos 30 días).
- **AYUDAR:** Prestar ayuda al paciente que va a dejar de fumar.
Ayudar al paciente con el plan para dejar de fumar; proporcionar consejos prácticos; proporcionar un apoyo social dentro del tratamiento; ayudar al paciente a obtener un apoyo social fuera del tratamiento; recomendar el uso de una farmacoterapia aprobada, excepto en circunstancias especiales; proporcionar materiales de apoyo.
- **ORGANIZAR:** Programar el contacto de seguimiento.
Programar el contacto de seguimiento, en persona o telefónicamente.

VACUNACIONES

VACUNACIÓN PARA LA EPOC ESTABLE

- La vacunación antigripal puede reducir la enfermedad grave y la muerte en los pacientes con EPOC **(Nivel de evidencia B)**.
- Se ha demostrado que la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente (PPSV23) reduce la incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes con EPOC <65 años de edad, en los que tienen un FEV₁ <40% del valor predicho y en los que presentan comorbilidades **(Nivel de evidencia B)**.
- En la población general de adultos ≥65 años de edad, la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13) ha mostrado una eficacia significativa en la reducción de la bacteriemia y la enfermedad neumocócica invasiva grave **(Nivel de evidencia B)**.
- El CDC recomienda la vacuna Tdap (dTaP/dTPa) en adultos con EPOC que no fueron vacunados en la adolescencia para proteger contra la tos ferina.

MEDICACIÓN DE MANTENIMIENTO DE USO FRECUENTE EN LA EPOC*

OPCIONES DE ADMINISTRACIÓN

Nombre genérico del fármaco	Tipo de inhalador	Nebulizador	Oral	Inyección	Dur. de acción
AGONISTAS BETA₂					
DE ACCIÓN CORTA (SABA)					
Fenoterol	MDI	✓	Comprimidos, jarabe		4-6 horas
Levalbuterol	MDI	✓			6-8 horas
Salbutamol (albuterol)	MDI & DPI	✓	Comprimidos, jarabe, comprimidos de liberación prolongada	✓	4-6 horas 12 h (liberación prolon.)
Terbutalina	DPI		Comprimidos	✓	4-6 horas
DE ACCIÓN PROLONGADA (LABA)					
Arformoterol		✓			12 horas
Formoterol	DPI	✓			12 horas
Indacaterol	DPI				24 horas
Olodaterol	SMI				24 horas
Salmeterol	MDI & DPI				12 horas
ANTICOLINÉRGICOS					
DE ACCIÓN CORTA (SAMA)					
Bromuro de ipratropio	MDI	✓			6-8 horas
Bromuro de oxitropio	MDI				7-9 horas
DE ACCIÓN PROLONGADA (LAMA)					
Bromuro de aclidinio	DPI, MDI				12 horas
Bromuro de glicopirronio	DPI		Solución	✓	12-24 horas
Tiotropio	DPI, SMI, MDI				24 horas
Umeclidinio	DPI				24 horas
Glicopirrolato		✓			12 horas
Revefenacin		✓			24 horas
COMBINACIÓN DE UN AGONISTA BETA₂ DE ACCIÓN CORTA Y UN ANTICOLINÉRGICO EN UN SOLO DISPOSITIVO (SABA/SAMA)					
Fenoterol/ipratropio	SMI	✓			6-8 horas
Salbutamol/ipratropio	SMI, MDI	✓			6-8 horas
COMBINACIÓN DE UN AGONISTA BETA₂ DE ACCIÓN PROLONGADA Y UN ANTICOLINÉRGICO EN UN SOLO DISPOSITIVO (LABA/LAMA)					
Formoterol/aclidinio	DPI				12 horas
Formoterol/glicopirronio	MDI				12 horas
Indacaterol/glicopirronio	DPI				12-24 horas
Vilanterol/umeclidinio	DPI				24 horas
Olodaterol/tiotropio	SMI				24 horas
METILXANTINAS					
Aminofilina			Solución	✓	Variable, hasta 24 horas
Teofilina (SR)			Comprimidos	✓	Variable, hasta 24 horas
COMBINACIÓN DE UN AGONISTA BETA₂ DE ACCIÓN PROLONGADA Y CORTICOSTEROIDES EN UN SOLO DISPOSITIVO (LABA/ICS)					
Formoterol/beclometasona	MDI, DPI				12 horas
Formoterol/budesónida	MDI, DPI				12 horas
Formoterol/mometasona	MDI				12 horas
Salmeterol/propionato de fluticasona	MDI, DPI				12 horas
Vilanterol/furoato de fluticasona	DPI				24 horas
TRIPLE COMBINACIÓN EN UN SOLO DISPOSITIVO (LABA/LAMA/ICS)					
Fluticasona/umeclidinio/vilanterol	DPI				24 horas
Beclometasona/formoterol/glicopirronio	MDI				12 horas
Budesónida/formoterol/glicopirrolato	MDI				12 horas
INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA-4					
Roflumilast			Comprimidos		24 horas
AGENTES MUCOLÍTICOS					
Erdosteína			Comprimidos		12 horas
Carbocisteína [†]			Comprimidos		
N-acetilcisteína [†]			Comprimidos		

Tabla 3.3

*No todas las medicaciones están disponibles en todos los países. En algunos países podrían estar disponibles otras formulaciones y dosis. †Los regímenes de dosis están siendo discutidos. MDI = inhalador presurizado de dosis medida; DPI = inhalador de polvo seco; SMI = inhalador de vapor suave. Tener en cuenta que glicopirrolato y glicopirronio son el mismo compuesto.

TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA LA EPOC ESTABLE

Características generales de las medicaciones

El tratamiento farmacológico de la EPOC se emplea para reducir los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, y mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado de salud. Hasta la fecha, no hay una evidencia concluyente derivada de ensayos clínicos que indique que ninguna de las medicaciones existentes para la EPOC modifique el deterioro a largo plazo de la función pulmonar.⁶⁹⁻⁷³ La evidencia *post-hoc* de tal efecto con broncodilatadores de acción prolongada y/o corticosteroides inhalados^{74,75} requiere confirmación en ensayos específicamente diseñados.

Las clases de medicaciones comúnmente utilizadas para tratar la EPOC se presentan en la **Tabla**. La elección dentro de cada clase depende de la disponibilidad y el coste de la medicación y de la respuesta clínica favorable en contraposición con los efectos adversos. Cada régimen de tratamiento debe individualizarse, ya que la relación entre la gravedad de los síntomas, la limitación del flujo aéreo y la gravedad de las exacerbaciones puede diferir entre pacientes. La OMS ha definido un conjunto mínimo de intervenciones para el manejo de la EPOC estable en atención primaria.²⁸

Broncodilatadores

Los broncodilatadores son medicaciones que aumentan el FEV₁ y/o modifican otras variables espirométricas.

- ▶ Las medicaciones broncodilatadoras se utilizan con mucha frecuencia en la EPOC de manera regular para prevenir o reducir los síntomas.
- ▶ La toxicidad está relacionada también con la dosis.
- ▶ En general, no se recomienda el uso de broncodilatadores de acción corta de manera regular.

Agonistas beta₂

- ▶ La acción principal de los agonistas beta₂ consiste en relajar el músculo liso de las vías aéreas mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos beta₂, lo cual aumenta el nivel de AMP cíclico y produce un antagonismo funcional frente a la broncoconstricción.
- ▶ Existen agonistas beta₂ de acción corta (SABA) y de acción prolongada (LABA). El efecto de los SABA normalmente desaparece en 4 a 6 horas.^{76,77} El uso regular y según sea necesario de SABA mejora el FEV₁ y los síntomas.⁷⁸
- ▶ Para el uso de dosis única, según necesidad en la EPOC, no parece haber ninguna ventaja en el uso rutinario de levalbuterol sobre los broncodilatadores convencionales.⁷⁹ Los LABA muestran una duración de acción de 12 horas o más y no excluyen un beneficio adicional de la terapia con SABA según necesidad.⁸⁰
- ▶ El formoterol y el salmeterol son LABA administrados dos veces al día que proporcionan una mejora significativa en cuanto al FEV₁ y los volúmenes pulmonares, la disnea, el estado de salud, la tasa de exacerbaciones y el número de hospitalizaciones,⁸¹ pero carecen de efecto sobre la mortalidad o la rapidez del deterioro de la función pulmonar.
- ▶ El indacaterol es un LABA administrado una vez al día que aporta una mejora en cuanto a la dificultad respiratoria,^{44,45} el estado de salud⁴⁵ y la tasa de exacerbaciones. Algunos pacientes experimentan tos después de la inhalación de indacaterol.
- ▶ El oladaterol y el vilanterol son otros LABA administrados una vez al día que mejoran la función pulmonar y los síntomas.^{84,85}

Efectos adversos. La estimulación de los receptores adrenérgicos beta₂ puede producir taquicardia sinusal en reposo y existe la posibilidad de que desencadene alteraciones del ritmo en pacientes susceptibles. El temblor somático exagerado resulta preocupante en algunos pacientes de edad avanzada tratados con dosis altas de agonistas beta₂, independientemente de la vía de administración. Aunque puede ocurrir hipopotasemia, especialmente cuando el tratamiento se combina con diuréticos tiazídicos,⁸⁶ y el consumo de oxígeno puede aumentar en condiciones de reposo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica,⁸⁷ estos efectos metabólicos disminuyen con el tiempo (es decir, muestran taquifilaxia). Pueden ocurrir caídas leves en la presión parcial de oxígeno (PaO₂) después de la administración de SABA y LABA,⁸⁸ pero la importancia clínica de estos cambios es incierta. A pesar de las preocupaciones anteriores relacionadas con el uso de agonistas beta₂ en el tratamiento del asma, no se ha informado ninguna asociación entre el uso de agonistas beta₂ y la pérdida de la función pulmonar o aumento de la mortalidad en la EPOC.^{81,89,90}

Fármacos antimuscarínicos

- ▶ Los fármacos antimuscarínicos bloquean los efectos broncoconstrictores de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos M3 que se expresan en el músculo liso de las vías aéreas.⁹¹
- ▶ Los antimuscarínicos de acción corta (SAMA), es decir, ipratropio y oxitropio, también bloquean el receptor neuronal inhibitorio M2, que potencialmente puede causar broncoconstricción inducida vagalmente.⁹²
- ▶ Los antagonistas antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA), como el tiotropio, aclidinio, bromuro de glicopirronio (también conocido como glicopirrolato) y umeclidinio, tienen una unión prolongada a los receptores muscarínicos M3, con una disociación más rápida de los receptores muscarínicos M2, prolongando así la duración del efecto broncodilatador.⁹¹
- ▶ Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados concluyó que el ipratropio, un antagonista muscarínico de acción corta, por sí solo proporcionaba pequeños beneficios por encima de los producidos por los agonistas beta₂ de acción corta en términos de función pulmonar, estado de salud y necesidad de esteroides orales.⁹³
- ▶ Los tratamientos con LAMA (tiotropio) mejoran los síntomas y el estado de salud.^{91,94} También mejoran la efectividad de la rehabilitación pulmonar^{95,96} y reducen las exacerbaciones y las hospitalizaciones relacionadas.⁹⁴
- ▶ Los ensayos clínicos han mostrado un mayor efecto sobre la tasa de exacerbaciones del tratamiento con LAMA (tiotropio) en comparación con el tratamiento con LABA.^{97,98}

Efectos adversos. Los fármacos anticolinérgicos inhalados se absorben mal y ello limita los efectos sistémicos molestos que se observan con la atropina.^{91,99} Un uso amplio de esta clase de fármacos en una gran variedad de dosis y contextos clínicos ha demostrado que son muy seguros. El principal efecto secundario es la sequedad de boca.^{92,100} Aunque se han informado síntomas urinarios ocasionales, no hay datos que demuestren una relación causal verdadera.¹⁰¹ Algunos pacientes que usan ipratropio informan un sabor metálico amargo. Se ha informado un pequeño aumento inesperado en los eventos cardiovasculares en pacientes con EPOC tratados regularmente con bromuro de ipratropio.^{102,103} En un amplio ensayo clínico a largo plazo en pacientes con EPOC, el tiotropio agregado a otras terapias estándar no tuvo ningún efecto sobre el riesgo cardiovascular.⁷³ Si bien hubo algunas preocupaciones iniciales con respecto a la seguridad de la administración de tiotropio a través del inhalador Respimat®,¹⁰⁴ los hallazgos de un amplio ensayo no observaron diferencias en las tasas de mortalidad o de exacerbación al comparar el tiotropio en un inhalador de polvo seco y el inhalador Respimat®.¹⁰⁵

Metilxantinas

- ▶ Continúa habiendo una controversia respecto a los efectos exactos de los derivados de la xantina.
- ▶ La teofilina, que es la metilxantina más comúnmente utilizada, es metabolizada por oxidasas de función mixta del citocromo P450. La eliminación del fármaco disminuye con la edad.
- ▶ Existen evidencias que indican un efecto broncodilatador modesto en comparación con un placebo en la EPOC estable.¹⁰⁶
- ▶ La adición de teofilina al salmeterol produce un mejoría del FEV₁ y de la dificultad respiratoria superior a la que se observa con el salmeterol solo.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸
- ▶ La evidencia existente respecto al efecto de la teofilina a dosis bajas sobre las tasas de exacerbación es limitada y contradictoria.¹⁰⁹⁻¹¹⁰

Efectos adversos. La toxicidad está relacionada con la dosis, y ello resulta especialmente problemático con los derivados de la xantina, debido a que su margen terapéutico es bajo y la mayor parte del efecto beneficioso se produce tan solo cuando se alcanzan dosis próximas a las tóxicas.^{106,111}

Terapia broncodilatadora combinada

La combinación de broncodilatadores con diferentes mecanismos y duraciones de acción puede aumentar el grado de broncodilatación con un menor riesgo de efectos secundarios en comparación con el aumento de la dosis de un solo broncodilatador.^{112,113} Las combinaciones de SABA y SAMA son superiores en comparación con cualquier medicamento solo para mejorar el FEV₁ y los síntomas.¹¹⁴ El tratamiento con formoterol y tiotropio en inhaladores separados tiene un impacto mayor en el FEV₁ que cualquiera de los componentes por separado.¹¹⁵ Existen numerosas combinaciones disponibles de un LABA y LAMA en un solo inhalador. Estas combinaciones mejoran la función pulmonar en comparación con el placebo;¹¹² esta mejora es consistentemente mayor que los efectos de la monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada,

aunque la magnitud de la mejora es menor que el efecto totalmente aditivo predicho por las respuestas a los componentes individuales.¹¹⁶ En los estudios donde el criterio de valoración principal son los resultados relatados por el paciente (PRO, del inglés *patient reported outcomes*) o en análisis agrupados, la combinación de broncodilatadores tiene mayor impacto en los PRO en comparación con las monoterapias.¹¹⁷⁻¹²⁰ En un ensayo clínico, el tratamiento combinado con LABA/LAMA tuvo la mayor mejora en la calidad de vida en comparación con el placebo o sus componentes broncodilatadores individuales en pacientes con una mayor carga de síntomas iniciales.¹²¹ Un ensayo clínico mostró que LABA/LAMA mejoró la función y los síntomas pulmonares en comparación con la monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada en pacientes sintomáticos con bajo riesgo de exacerbaciones y que no reciben corticosteroides inhalados.¹²² Estos ensayos clínicos tratan con datos medios de grupo, pero las respuestas de síntomas a combinaciones de LABA/LAMA se evalúan mejor en pacientes individuales. También se ha mostrado que un régimen de LABA/LAMA a dosis más baja dos veces al día mejora los síntomas y el estado de salud en pacientes con EPOC (**ver Tabla**).¹²³ Estos hallazgos se han mostrado en personas de diferentes grupos étnicos (asiáticos y europeos).¹²⁴

La mayoría de los estudios con combinaciones de LABA/LAMA se han realizado en pacientes con una baja tasa de exacerbaciones. Un estudio en pacientes con antecedentes de exacerbaciones indicó que una combinación de broncodilatadores de acción prolongada es más eficaz que la monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada para prevenir las exacerbaciones.¹²⁵ Otro amplio estudio encontró que la combinación de un LABA con un LAMA no redujo tanto como se esperaba la tasa de exacerbaciones en comparación con un LAMA solo.¹²⁶ Otro estudio en pacientes con antecedentes de exacerbaciones confirmó que una combinación de LABA/LAMA disminuyó las exacerbaciones en mayor medida que una combinación de LABA/ICS.¹²⁷ Sin embargo, otro estudio en una población con alto riesgo de exacerbaciones (≥ 2 exacerbaciones y/o una hospitalización en el año anterior) informó que LABA/ICS disminuyó las exacerbaciones en mayor medida que una combinación de LABA/LAMA a concentraciones más altas de eosinófilos en sangre (**ver Capítulo 2**).¹²⁸ Un amplio estudio farmacoepidemiológico observacional encontró una efectividad similar de LABA/LAMA y LABA/ICS pero un riesgo significativamente mayor de neumonía en aquellos tratados con LABA/ICS.¹²⁹

BRONCODILATADORES EN LA EPOC ESTABLE

- En la EPOC, los broncodilatadores inhalados desempeñan un papel central en el control de los síntomas y se administran con frecuencia de manera regular para prevenirlos o reducirlos (**Nivel de evidencia A**).
- El uso regular y según las necesidades de SABA y SAMA produce una mejoría del FEV₁ y los síntomas (**Nivel de evidencia A**).
- Las combinaciones de SABA y SAMA son superiores a las de uno u otro tipo de medicación utilizados solos, para mejorar el FEV₁ y los síntomas (**Nivel de evidencia A**).
- Los LABA y los LAMA producen una mejoría significativa de la función pulmonar, la disnea y el estado de salud y reducen las tasas de exacerbaciones (**Nivel de evidencia A**).
- Los LAMA tienen un efecto de reducción de las exacerbaciones superior al de los LABA (**Nivel de evidencia A**) y reducen las hospitalizaciones (**Nivel de evidencia B**).
- El tratamiento combinado con un LABA y un LAMA aumenta el FEV₁ y reduce los síntomas en comparación con la monoterapia (**Nivel de evidencia A**).
- El tratamiento combinado con un LABA y un LAMA reduce las exacerbaciones en comparación con la monoterapia (**Nivel de evidencia B**).
- El tiotropio mejora la efectividad de la rehabilitación pulmonar con un aumento de la capacidad de ejercicio (**Nivel de evidencia B**).
- La teofilina ejerce un pequeño efecto broncodilatador en la EPOC estable (**Nivel de evidencia A**) y ello se asocia a un modesto beneficio sintomático (**Nivel de evidencia B**).

Agentes antiinflamatorios

Hasta la fecha, las exacerbaciones (p. ej., tasa de exacerbaciones, pacientes con al menos una exacerbación, tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación) representan el principal criterio de valoración clínicamente relevante utilizado para la evaluación de la eficacia de los fármacos con efectos antiinflamatorios (**ver Tabla**).

Corticosteroides inhalados (ICS)

Consideraciones generales preliminares. La evidencia *in vitro* sugiere que la inflamación asociada a la EPOC tiene una respuesta limitada a los corticosteroides. Además, algunos fármacos, incluidos los agonistas beta₂, la teofilina o los macrólidos, pueden facilitar parcialmente la sensibilidad a los corticosteroides en la EPOC.^{130,131} La relevancia clínica de este efecto aún no se ha establecido completamente.

Los datos *in vivo* sugieren que las relaciones dosis-respuesta y la seguridad a largo plazo (>3 años) de los corticosteroides inhalados (ICS) en pacientes con EPOC no están claras y requieren más investigación.¹⁰⁹ Dado que los efectos de los ICS en la EPOC pueden ser modulados por el uso concomitante de broncodilatadores de acción prolongada, estas dos opciones terapéuticas se analizan por separado.

Tanto los fumadores actuales como los exfumadores con EPOC se benefician del uso de ICS en términos de función pulmonar y tasas de exacerbación, aunque la magnitud del efecto es menor en los fumadores habituales o crónicos en comparación con los fumadores leves o exfumadores.^{128,132}

Eficacia de los ICS (solos). La mayoría de los estudios han encontrado que el tratamiento regular con ICS solo no modifica la disminución a largo plazo del FEV₁ ni la mortalidad en pacientes con EPOC.¹³³ Los estudios y metanálisis que evalúan el efecto del tratamiento regular con ICS solo sobre la mortalidad en pacientes con EPOC no han proporcionado evidencia concluyente de beneficio.¹³³ En el ensayo TORCH, se observó una tendencia hacia una mayor mortalidad en los pacientes tratados con propionato de fluticasona solo en comparación con los que recibieron placebo o salmeterol más propionato de fluticasona en combinación.¹³⁴ Sin embargo, no se observó un aumento en la mortalidad en la EPOC en pacientes tratados con furoato de fluticasona en el ensayo SUMMIT (*Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with High Cardiovascular Risk*).¹³⁵ Sin embargo, en la EPOC moderada, el furoato de fluticasona solo o en combinación con vilanterol se asoció a una disminución más lenta del FEV₁ en comparación con placebo o vilanterol solo en un promedio de 9 ml/año.¹³⁶ Varios estudios han investigado si existe una relación entre el tratamiento con ICS y el riesgo de cáncer de pulmón, con resultados contradictorios.¹³⁷

ICS en combinación con terapia broncodilatadora de acción prolongada. En pacientes con EPOC de moderada a muy grave y exacerbaciones, un ICS combinado con un LABA es más eficaz que cualquiera de los componentes por sí solos para mejorar la función pulmonar, el estado de salud y reducir las exacerbaciones.^{138,139} Los ensayos clínicos que se basaron en la mortalidad por todas las causas como resultado principal no han podido demostrar un efecto estadísticamente significativo de la terapia combinada sobre la supervivencia.^{134,135}

La mayoría de los estudios que encontraron un efecto beneficioso de la combinación de dosis fija (FDC) de LABA/ICS con respecto a LABA solo sobre la tasa de exacerbación, reclutaron pacientes con antecedentes de al menos una exacerbación en el año anterior.¹³⁸ Un estudio controlado aleatorizado (ECA) pragmático realizado en un entorno de atención primaria de salud en el Reino Unido comparó una combinación de LABA/ICS con la atención habitual. Los resultados mostraron una reducción del 8,4% en las exacerbaciones de moderadas a graves (resultado principal) y una mejora significativa en la puntuación CAT™, sin diferencias en la tasa de contactos de atención médica o neumonías. Sin embargo, basar las recomendaciones en estos resultados es difícil debido a la heterogeneidad de los tratamientos informados en el grupo de atención habitual, la mayor tasa de cambios de tratamiento en el grupo que recibió la combinación de interés LABA/ICS y los patrones de práctica médica únicos en la región del Reino Unido donde se realizó el estudio.¹⁴⁰

Recuento de eosinófilos en sangre. Varios estudios han mostrado que los recuentos de eosinófilos en sangre predicen la magnitud del efecto del ICS (añadido al tratamiento con broncodilatadores de mantenimiento regular) para prevenir futuras exacerbaciones.^{128,141-145} Existe una relación continua entre el recuento de eosinófilos en sangre y los efectos del ICS; se observan pequeños y/o ningunos efectos con recuentos de eosinófilos más bajos, con efectos incrementales observados con recuentos de eosinófilos más altos. El modelo de datos indica que los regímenes que contienen ICS tienen poco o ningún efecto con un recuento de eosinófilos en sangre <100 células/μl,¹⁴¹ por lo que este umbral se puede usar para identificar pacientes con una probabilidad baja de beneficio del tratamiento con ICS. El umbral de un recuento de eosinófilos en sangre >300 células/μl identifica la parte superior de la relación continua entre eosinófilos e ICS, y puede usarse para identificar a los pacientes con la mayor probabilidad de beneficio del tratamiento con ICS. Estos umbrales de <100 células/μl y >300 células/μl deben considerarse estimaciones, en lugar de valores de corte precisos, que pueden

predecir diferentes probabilidades de beneficio del tratamiento. Por lo tanto, en general, los recuentos de eosinófilos en sangre pueden ayudar a los médicos a estimar la probabilidad de una respuesta preventiva beneficiosa al agregar ICS al tratamiento broncodilatador regular y, por lo tanto, pueden usarse como biomarcador junto con la evaluación clínica al tomar decisiones sobre el uso de ICS.

Las fuentes de evidencia incluyen: 1) Análisis *post-hoc* que comparan LABA/ICS *versus* LABA;^{141,142,144} 2) análisis preespecificados que comparan la triple terapia *versus* LABA/LAMA o LAMA;^{128,143,145} y 3) otros análisis que comparan LABA/ICS *versus* LABA/LAMA¹⁴⁶ o que estudian la retirada de ICS.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

TERAPIA ANTIINFLAMATORIA EN LA EPOC ESTABLE
CORTICOSTEROIDES INHALADOS
<ul style="list-style-type: none">• La combinación de un ICS con un LABA es más efectiva que cada uno de los componentes por sí solos para mejorar la función pulmonar y el estado de salud y reducir las exacerbaciones en los pacientes que presentan exacerbaciones y una EPOC de moderada a muy grave (Nivel de evidencia A).• El tratamiento regular con ICS aumenta el riesgo de neumonía, en especial en los pacientes con una enfermedad grave (Nivel de evidencia A).• La triple terapia inhalada con una combinación de LABA/LAMA/ICS mejora la función pulmonar, los síntomas y el estado de salud y reduce las exacerbaciones, en comparación con LABA/ICS, LABA/LAMA o LAMA en monoterapia (Nivel de evidencia A). Datos recientes sugieren un efecto beneficioso <i>versus</i> combinaciones a dosis fijas de LABA/LAMA sobre la mortalidad en pacientes con EPOC sintomáticos con antecedentes de exacerbaciones frecuentes y/o graves.
GLUCOCORTICOIDES ORALES
<ul style="list-style-type: none">• El uso a largo plazo de glucocorticoides orales tiene numerosos efectos secundarios (Nivel de evidencia A) sin que haya evidencia de la obtención de un beneficio (Nivel de evidencia C).
INHIBIDORES DE PDE4
<ul style="list-style-type: none">• En los pacientes con bronquitis crónica, EPOC grave a muy grave y antecedentes de exacerbaciones:<ul style="list-style-type: none">» Un inhibidor de PDE4 mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones moderadas y graves (Nivel de evidencia A).» Un inhibidor de PDE4 mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones en los pacientes que están siendo tratados con combinaciones a dosis fijas de LABA/ICS (Nivel de evidencia A).
ANTIBIÓTICOS
<ul style="list-style-type: none">• El tratamiento a largo plazo con azitromicina y eritromicina reduce las exacerbaciones a lo largo de un año (Nivel de evidencia A).• El tratamiento con azitromicina se asocia a un aumento de la incidencia de resistencias bacterianas (Nivel de evidencia A) y a un deterioro en las pruebas de audición (Nivel de evidencia B).
MUCORREGULADORES Y AGENTES ANTIOXIDANTES
<ul style="list-style-type: none">• El tratamiento regular con mucolíticos como la erdoesteína, carbocisteína y NAC reduce el riesgo de exacerbaciones en poblaciones seleccionadas (Nivel de evidencia B).
OTROS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS
<ul style="list-style-type: none">• La simvastatina no previene las exacerbaciones en los pacientes con EPOC que tienen un mayor riesgo de exacerbaciones y en los que no hay indicaciones para el uso de un tratamiento con estatinas (Nivel de evidencia A). Sin embargo, hay estudios observacionales que sugieren que las estatinas pueden tener efectos positivos sobre algunos de los resultados clínicos en los pacientes con EPOC a los que se administran por indicaciones cardiovasculares o metabólicas (Nivel de evidencia C).• No se han evaluado adecuadamente los modificadores de leucotrieno en pacientes con EPOC.

El efecto del tratamiento de los regímenes que contienen ICS (LABA/LAMA/ICS y LABA/ICS frente a LABA/LAMA) es mayor en pacientes con alto riesgo de exacerbación (≥ 2 exacerbaciones y/o una hospitalización en el año anterior).^{127,128,143} Por lo tanto, el uso de los recuentos de eosinófilos en sangre para predecir los efectos de los ICS siempre debe combinarse con la evaluación clínica del riesgo de exacerbación (como lo indica la historia previa de exacerbaciones). Otros factores (tabaquismo, origen étnico, ubicación geográfica) podrían influir en la relación entre el efecto de los ICS y el recuento de eosinófilos en sangre, pero aún queda por explorar. El mecanismo de un mayor efecto de los ICS en pacientes con EPOC con recuentos de eosinófilos en sangre más altos sigue sin estar claro.

La repetibilidad de los recuentos de eosinófilos en sangre en una amplia población de atención primaria parece razonable,¹⁵⁰ aunque se observa una mayor variabilidad en umbrales más altos.¹⁵¹ Se observa una mejor reproducibilidad en los umbrales más bajos (por ejemplo, 100 células/ μ l).¹⁵²

Los estudios de cohortes han producido resultados diferentes con respecto a la capacidad de los eosinófilos sanguíneos para predecir los resultados de exacerbaciones futuras, ya sea sin relación¹⁵³ o con una relación positiva.^{154,155} Es probable que las diferencias entre los estudios estén relacionadas con diferentes antecedentes de exacerbaciones previas y el uso de ICS. No hay pruebas suficientes para recomendar que se utilicen eosinófilos en sangre para predecir el riesgo de exacerbaciones futuras de forma individual en pacientes con EPOC. Los factores a considerar al iniciar el tratamiento con ICS en combinación con uno o dos broncodilatadores de acción prolongada se muestran en la **Figura**.¹⁵⁶

FACTORES A CONSIDERAR CUANDO SE INICIA TRATAMIENTO CON ICS		
Factores a considerar cuando se inicia tratamiento con ICS en combinación con uno o dos broncodilatadores de acción prolongada (tener en cuenta que el contexto es diferente cuando se considera la retirada de los ICS):		
Recomendación fuerte	Considerar su uso:	En contra de su uso:
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de hospitalización(es) debido a exacerbaciones de la EPOC[#] • ≥ 2 exacerbaciones moderadas de EPOC al año[#] • Recuento de eosinófilos >300 células/μl • Antecedentes de asma o asma concomitante 	<ul style="list-style-type: none"> • Una exacerbación moderada de EPOC al año[#] • Recuento de eosinófilos de 100-300 células/μl 	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos repetidos de neumonía • Recuento de eosinófilos <100 células/μl • Antecedentes de infección por micobacterias
<p>[#]A pesar de una terapia de mantenimiento apropiada con broncodilatador de acción prolongada (ver tabla 3.4 y Figura 4.3 para recomendaciones);</p> <p>[*]Tener en cuenta que el recuento de eosinófilos en sangre debe verse como un <i>continuum</i>; los valores indicados representan puntos de corte aproximados; es probable que los recuentos de eosinófilos fluctúen.</p>		
<p>Reproducido con el permiso de ©ERS 2019: <i>European Respiratory Journal</i> 52 (6) 1801219; DOI:10.1183/13993003.01219-2018 publicado el 13 de diciembre de 2018</p> <p>FIGURA 3.1</p>		

Efectos adversos. Existe evidencia de alta calidad de ensayos controlados aleatorizados (ECA) de que el uso de ICS se asocia a una mayor prevalencia de candidiasis oral, voz ronca, hematomas en la piel y neumonía.¹³³ Este riesgo excesivo se ha confirmado en estudios de ICS que utilizan furoato de fluticasona, incluso a dosis bajas.¹⁵⁷ Los pacientes con mayor riesgo de neumonía incluyen aquellos que actualmente fuman, tienen ≥ 55 años, tienen antecedentes de exacerbaciones previas o neumonía, un índice de masa corporal (IMC) <25 kg/ m^2 , un grado deficiente de disnea MRC y/o limitación grave del flujo aéreo.^{158,159} Independientemente del uso de ICS, existe evidencia de que un recuento de eosinófilos en sangre $<2\%$ aumenta el riesgo de desarrollar neumonía.¹⁶⁰ En estudios de pacientes con EPOC moderada, los ICS solos o en combinación con un LABA no aumentaron la riesgo de neumonía.^{135,159}

Los resultados de los ECA han arrojado resultados variados con respecto al riesgo de disminución de la densidad ósea y fracturas con el tratamiento con ICS, lo que puede deberse a diferencias en los diseños de los estudios y/o diferencias entre los compuestos de ICS.^{71,157,161-163} Los resultados de los estudios observacionales sugieren que el tratamiento con ICS también podría estar asociado a un mayor riesgo de diabetes/ mal control de la diabetes,¹⁶⁴ cataratas,¹⁶⁵ e infección por micobacterias¹⁶⁶ incluida la tuberculosis.^{167,168} En ausencia de datos de ECA sobre estos temas, no es posible obtener conclusiones firmes.¹⁶⁹ Se ha encontrado un mayor riesgo de tuberculosis tanto en estudios observacionales como en un metaanálisis de ECA.^{124,125}

Retirada de ICS. Los resultados de los estudios de retirada proporcionan resultados controvertidos con respecto a las consecuencias de la retirada en la función pulmonar, los síntomas y las exacerbaciones.¹⁷⁰⁻¹⁷⁴ Algunos estudios, pero no todos, han mostrado un aumento de las exacerbaciones y/o síntomas después de la retirada de ICS, mientras que otros no. Ha habido evidencia de una disminución modesta en el FEV₁ (aproximadamente 40 ml) con la retirada de ICS,¹⁷⁴ que podría estar asociada a un aumento del nivel de eosinófilos circulantes de base.¹⁴⁷ Un estudio que examinó la retirada de ICS en un contexto de tratamiento con doble broncodilatación demostró que tanto la pérdida de FEV₁ como un aumento en la frecuencia de exacerbaciones asociadas a la retirada de ICS fueron mayores entre los pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l en el basal.¹⁴⁹ Las diferencias entre los estudios pueden relacionarse con diferencias en la metodología, incluyendo el uso de medicación(es) con fármacos broncodilatadores de acción prolongada que pueden minimizar cualquier efecto de la retirada de ICS.

Triple terapia (LABA/LAMA/ICS)

El aumento en el tratamiento inhalado a LABA más LAMA más ICS (triple terapia) puede ocurrir mediante varias estrategias¹⁷⁵ y se ha demostrado que mejora la función pulmonar, los resultados informados por el paciente y reduce las exacerbaciones en comparación con LAMA solo, LABA/LAMA y LABA/ICS.^{128,143,145,176-183}

Un análisis combinado *post-hoc* de tres ensayos clínicos de triple terapia en pacientes con EPOC con limitación grave del flujo aéreo y antecedentes de exacerbaciones mostró una tendencia no significativa a una menor mortalidad (evaluada como un resultado de seguridad) con la triple terapia inhalada en comparación con la terapia sin ICS.¹⁸⁴ Dos grandes ensayos controlados aleatorizados de un año revisados a continuación (llamados IMPACT y ETHOS) proporcionan nueva evidencia sobre la reducción de la mortalidad con triples combinaciones inhaladas de dosis fija en comparación con la broncodilatación doble.^{185,186} Ambos ensayos compararon una combinación fija de triple tratamiento (LABA/LAMA/ICS) (en dos dosis de ICS en ETHOS) con respecto a dos opciones de doble terapia (LABA/LAMA y LABA/ICS). Estos estudios fueron en pacientes con antecedentes de exacerbaciones frecuentes y/o graves. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo triple terapia abierta o basada en LABA/ICS antes de la aleatorización del estudio. Si bien la mortalidad no fue un criterio de valoración principal para ninguno de los estudios, fue un resultado preespecificado; el estado vital se recopiló rigurosamente para que los datos faltantes fueran mínimos. Ambos estudios realizaron análisis por intención de tratar. En IMPACT (n=10.355), la mortalidad en el grupo de triple terapia fue significativamente menor en comparación con el grupo de doble broncodilatación, pero no con LABA/ICS.¹⁸⁵ En ETHOS (n=8.509), el uso de triple terapia que contenía la dosis más alta de ICS (pero no la dosis más baja) se asoció a una reducción de la mortalidad en comparación con LABA/LAMA.¹⁸⁶ No hubo diferencias frente a LABA/ICS.

Juntos, estos resultados sugieren un efecto beneficioso de la triple terapia inhalada a dosis fija *versus* las combinaciones de LABA/LAMA a dosis fija sobre la mortalidad en pacientes con EPOC sintomática con antecedentes de exacerbaciones frecuentes y/o graves que habían recibido previamente terapia de mantenimiento con triple terapia, LABA/ICS o broncodilatadores únicos o doble broncodilatadores de acción prolongada. Análisis o estudios adicionales pueden ayudar a determinar si otros subgrupos de pacientes específicos demuestran un mayor beneficio de supervivencia.

Glucocorticoides orales

Los glucocorticoides orales tienen numerosos efectos secundarios, incluida la miopatía por esteroides¹⁸⁷ que puede contribuir a producir debilidad muscular, disminución de la capacidad funcional e insuficiencia respiratoria en sujetos con EPOC muy grave. Se ha demostrado que los glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de las exacerbaciones agudas en pacientes hospitalizados o durante las visitas a urgencias reducen la tasa de fracaso del tratamiento, la tasa de recaída y mejoran la función pulmonar y la disnea.¹⁸⁸ Por el contrario, los estudios prospectivos sobre los efectos a largo plazo de los glucocorticoides orales en la EPOC estable son limitados.^{189,190} Por lo tanto, aunque los glucocorticoides orales desempeñan

un papel en el tratamiento agudo de las exacerbaciones, no tienen ningún papel en el tratamiento diario crónico de la EPOC debido a la falta de beneficio en comparación con una alta tasa de complicaciones sistémicas.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4)

Eficacia. La acción principal de los inhibidores de PDE4 es reducir la inflamación inhibiendo la degradación del AMP cíclico intracelular.¹⁹¹ El roflumilast es un medicamento oral que se administra una vez al día sin actividad broncodilatadora directa. El roflumilast reduce las exacerbaciones moderadas y graves tratadas con corticosteroides sistémicos en pacientes con bronquitis crónica, EPOC grave o muy grave y antecedentes de exacerbaciones.¹⁹² Los efectos sobre la función pulmonar también se observan cuando se añade roflumilast a broncodilatadores de acción prolongada¹⁹³ y en pacientes que no están controlados con combinaciones de dosis fija de LABA/ICS.¹⁹⁴ Se ha informado que los efectos beneficiosos de roflumilast son mayores en pacientes con antecedentes de hospitalización debido a exacerbación aguda.^{195,196} No se ha realizado ningún estudio que compare directamente roflumilast con un corticosteroide inhalado.

Efectos adversos. Los inhibidores de la PDE4 tienen más efectos adversos que los medicamentos inhalados para la EPOC.¹⁹⁷ Los más frecuentes son diarrea, náuseas, disminución del apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, trastornos del sueño y dolor de cabeza. El roflumilast también debe usarse con precaución en pacientes con depresión.

Antibióticos

- ▶ En estudios más antiguos, el uso profiláctico continuo de antibióticos no tuvo ningún efecto sobre la frecuencia de las exacerbaciones en la EPOC^{198,199} y un estudio que examinó la eficacia de la quimioprofilaxis realizada en los meses de invierno durante un período de 5 años concluyó que no hubo ningún beneficio.²⁰⁰
- ▶ Estudios posteriores han demostrado que el uso regular de algunos antibióticos puede reducir la tasa de exacerbaciones.^{201,202}
- ▶ La azitromicina (250 mg/día o 500 mg tres veces por semana) o la eritromicina (250 mg dos veces al día) durante un año en pacientes propensos a exacerbaciones redujeron el riesgo de exacerbaciones en comparación con el tratamiento habitual.²⁰³⁻²⁰⁵

Efectos adversos. El uso de azitromicina se asoció a una mayor incidencia de resistencia bacteriana, prolongación del intervalo QTc y problemas de audición.²⁰⁵

Mucolíticos (mucocinéticos, mucorreguladores) y agentes antioxidantes (NAC, carbocisteína, erdoesteína)

- ▶ En pacientes con EPOC que no reciben corticosteroides inhalados, el tratamiento regular con mucolíticos como carbocisteína y N-acetilcisteína puede reducir las exacerbaciones y mejorar modestamente el estado de salud.²⁰⁶⁻²⁰⁸
- ▶ Por el contrario, se ha demostrado que la erdoesteína puede tener un efecto significativo sobre las exacerbaciones (leves) independientemente del tratamiento concomitante con ICS. Debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, la dosificación del tratamiento y los tratamientos concomitantes, los datos actualmente disponibles no permiten identificar con precisión la población diana potencial para los agentes antioxidantes en la EPOC.²⁰⁹

Otros fármacos con potencial para reducir las exacerbaciones

Dos ECA en pacientes con EPOC realizados antes de 2005 que investigaron el uso de un inmunorregulador informaron una disminución en la gravedad y la frecuencia de las exacerbaciones.^{210,211} Se necesitan estudios adicionales para examinar los efectos a largo plazo de esta terapia en pacientes que reciben la terapia de mantenimiento actualmente recomendada para la EPOC.

Más recientemente, cuatro grandes estudios de fase 3 han investigado la eficacia del anticuerpo monoclonal anti-IL-5 mepolizumab²¹² y el anticuerpo anti-receptor de IL-5- α benralizumab²¹³ en pacientes con EPOC grave, exacerbaciones recurrentes y evidencia de inflamación eosinofílica en sangre periférica a pesar de recibir terapia inhalada de alta

intensidad. Los estudios mostraron una reducción del 15-20% en la tasa de exacerbaciones graves, pero el efecto no siempre fue estadísticamente significativo y fue variable entre los estudios y las dosis. No hubo ningún efecto sobre el FEV₁ o las puntuaciones de calidad de vida y no hubo una relación consistente entre la respuesta al tratamiento y el recuento de eosinófilos en sangre periférica. Un análisis *post-hoc* del ensayo de mepolizumab mostró un mayor beneficio y una evidencia más clara de un efecto del tratamiento relacionado con los eosinófilos en sangre sobre las exacerbaciones tratadas con corticosteroides orales, lo que aumenta la posibilidad de que este tratamiento pueda encontrar un papel en un subgrupo muy seleccionado de pacientes con EPOC eosinófilica y que requieren corticosteroides orales con frecuencia. Se requieren más estudios para investigar esta posibilidad.

El nedocromil y los modificadores de leucotrienos no han sido evaluados adecuadamente en pacientes con EPOC y la evidencia disponible no respalda su uso.^{214,215}

No hubo evidencia de beneficio, y sí alguna evidencia de daño, incluyendo malignidad y neumonía, después del tratamiento con un anticuerpo anti-TNF-alfa (infliximab) en la EPOC de moderada a grave.²¹⁶

Un ECA del bloqueador selectivo del receptor β 1 metoprolol en pacientes con EPOC moderada o grave, que no tenían una indicación establecida para el uso de betabloqueantes, mostró que no retrasó el tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC en comparación con el grupo placebo y la hospitalización por exacerbación fue más común entre los pacientes tratados con metoprolol.²¹⁷ No hay evidencia de que los betabloqueantes deban usarse en pacientes con EPOC que no tienen una indicación cardiovascular para su uso.

La simvastatina no previno las exacerbaciones en pacientes con EPOC que no tenían indicación metabólica o cardiovascular para el tratamiento con estatinas.²¹⁸ Se ha informado una asociación entre el uso de estatinas y mejores resultados (incluyendo una disminución de las exacerbaciones y la mortalidad) en estudios observacionales de pacientes con EPOC que las recibieron durante indicaciones cardiovasculares y metabólicas.²¹⁹

No hay evidencia de que la suplementación con vitamina D tenga un impacto positivo sobre las exacerbaciones en pacientes no seleccionados.²²⁰ En un metanálisis, la suplementación con vitamina D redujo las tasas de exacerbación en pacientes con niveles basales bajos de vitamina D.²²¹

Problemas relacionados con la administración por inhalación

LA VÍA INHALATORIA

- Cuando se administra un tratamiento por inhalación, nunca será suficiente lo que se resalte sobre la importancia de la educación sanitaria y la capacitación en la técnica de uso del dispositivo de administración.
- La elección del dispositivo inhalador debe individualizarse y dependerá del acceso, el coste, el prescriptor y, lo más importante, la capacidad para su uso y preferencia del paciente.
- Es esencial proporcionar las instrucciones adecuadas y mostrar al paciente la técnica de inhalación correcta cuando se prescribe un dispositivo, con el objetivo de garantizar que la técnica de uso del inhalador sea correcta, y deberá volver a verificarse en cada visita que los pacientes continúan utilizando el inhalador adecuadamente.
- La técnica del uso del inhalador (y la adherencia al tratamiento) deben evaluarse antes de llegar a la conclusión de que el tratamiento actual es insuficiente.

Otros tratamientos farmacológicos

OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

TRATAMIENTO DE PONTENCIACIÓN DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

- El tratamiento de potenciación por vía intravenosa puede retardar la progresión del enfisema (**Nivel de evidencia B**).

ANTITUSÍGENOS

- No hay una evidencia concluyente respecto al papel favorable de los antitusígenos en los pacientes con EPOC (**Nivel de evidencia B**).

VASODILADORES

- Los vasodilatadores no mejoran los resultados clínicos y pueden empeorar la oxigenación (**Nivel de evidencia B**).

REHABILITACIÓN, EDUCACIÓN Y AUTOMANEJO

Rehabilitación pulmonar

La rehabilitación pulmonar se define como “una intervención integral basada en una evaluación exhaustiva del paciente seguida de terapias adaptadas al paciente que incluyen, entre otras, entrenamiento con ejercicios, educación, intervención de automanejo con el objetivo de cambiar la conducta, diseñada para mejorar el estado físico y psicológico de las personas con enfermedad respiratoria crónica y para promover la adherencia a largo plazo a conductas que mejoran la salud”.²²² Los beneficios de la rehabilitación pulmonar para los pacientes con EPOC son considerables (**ver Tabla**), y se ha demostrado que la rehabilitación es la estrategia terapéutica más efectiva para mejorar la dificultad para respirar, el estado de salud y la tolerancia al ejercicio.²²³

REHABILITACIÓN PULMONAR, AUTOMANEJO Y ASISTENCIA INTEGRAL EN LA EPOC

REHABILITACIÓN PULMONAR

- La rehabilitación pulmonar mejora la disnea, el estado de salud y la tolerancia al ejercicio en los pacientes estables (**Nivel de evidencia A**).
- La rehabilitación pulmonar reduce las hospitalizaciones en los pacientes que han tenido una exacerbación reciente (≤ 4 semanas tras la hospitalización previa) (**Nivel de evidencia B**).
- La rehabilitación pulmonar lleva a una reducción en los síntomas de ansiedad y depresión (**Nivel de evidencia A**).

EDUCACIÓN SANITARIA Y AUTOTRATAMIENTO

- No se ha demostrado que la educación sanitaria por sí sola sea efectiva (**Nivel de evidencia C**).
- Una intervención de automanejo con comunicación con un profesional de la salud mejora el estado de salud y reduce las hospitalizaciones y las visitas a urgencias (**Nivel de evidencia B**).

PROGRAMAS DE ASISTENCIA INTEGRADA

- Hasta el momento no se ha demostrado que la asistencia integrada y la telemedicina tengan un efecto beneficioso (**Nivel de evidencia B**).

CUIDADOS DE APOYO, PALIATIVOS, TERMINALES Y DE CENTROS PARA PACIENTES TERMINALES

Control de los síntomas y cuidados paliativos

Cuidados paliativos es un término amplio que abarca estrategias para el control de los síntomas, así como el manejo de pacientes terminales cercanos a la muerte. El objetivo de los cuidados paliativos es prevenir y aliviar el sufrimiento y apoyar la mejor calidad de vida posible para los pacientes y sus familias, independientemente del estadio de la enfermedad o la necesidad de otras terapias.²²⁴ Incluso cuando reciben una terapia médica óptima, muchos pacientes con EPOC continúan experimentando dificultad para respirar, deterioro de la capacidad de ejercicio, fatiga, y sufren pánico, ansiedad y depresión (ver Tabla).²²⁵

CUIDADOS PALIATIVOS, DE FINAL DE VIDA Y CENTROS DE ALOJAMIENTO PARA PACIENTES CON EPOC

- Los opiáceos, la estimulación neuromuscular eléctrica (NMES), la oxigenoterapia y los ventiladores que impulsan aire hacia la cara pueden aliviar la dificultad respiratoria (**Nivel de evidencia C**).
- En los pacientes desnutridos, los suplementos alimenticios pueden mejorar la fuerza de los músculos respiratorios y el estado de salud global (**Nivel de evidencia B**).
- La fatiga puede aliviarse con la educación sanitaria del automanejo, la rehabilitación pulmonar, el apoyo nutricional y las intervenciones psicosomáticas (**Nivel de evidencia B**).

OTROS TRATAMIENTOS

Oxigenoterapia y apoyo respiratorio

Oxigenoterapia. Se ha visto que la administración de oxígeno a largo plazo (>15 horas por día) a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica aumenta la supervivencia en pacientes con hipoxemia grave en reposo.²²⁶ En pacientes con EPOC estable y desaturación de oxígeno arterial moderada en reposo o inducida por el ejercicio, la oxigenoterapia a largo plazo no prolonga el tiempo hasta la muerte o la primera hospitalización ni proporciona beneficio sostenido para cualquiera de los resultados medidos en pacientes con EPOC estable y desaturación de oxígeno arterial moderada en reposo o inducida por el ejercicio.²²⁷ La disnea puede aliviarse en pacientes con EPOC que son levemente hipoxémicos o no hipoxémicos pero que no califican para oxigenoterapia en el domicilio, cuando se administra oxígeno durante el ejercicio; sin embargo, los estudios no han mostrado una mejora de la disnea en la vida diaria y ningún beneficio en la calidad de vida relacionada con la salud (**Tabla 3.10**).^{227,228} Hay estudios contradictorios, aunque la mayoría no demuestra cambios.²²⁹

Aunque viajar en avión es seguro para la mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica que reciben oxigenoterapia a largo plazo,²³⁰ lo ideal es que los pacientes mantengan una PaO_2 en vuelo de al menos 6,7 kPa (50 mmHg). Los estudios indican que esto se puede lograr en aquellos con hipoxemia moderada a grave al nivel del mar con oxígeno suplementario a 3 litros/min por cánula nasal o 31% mediante mascarilla Venturi.²³¹ Aquellos con una saturación de oxígeno en reposo >95% y saturación de oxígeno tras caminata de 6 minutos >84% pueden viajar sin necesidad de una evaluación adicional,²³² aunque es importante enfatizar que la oxigenación en reposo al nivel del mar no excluye el desarrollo de hipoxemia grave al viajar en avión.²³⁰ Se debe considerar cuidadosamente cualquier comorbilidad que pueda afectar la entrega de oxígeno a los tejidos (p. ej., insuficiencia cardíaca, anemia). Además, caminar por el pasillo puede agravar profundamente la hipoxemia.²³³

Apoyo respiratorio

Durante las exacerbaciones de EPOC. La ventilación no invasiva (VNI) en forma de ventilación no invasiva con presión positiva (NPPV) es el estándar de atención para disminuir la morbilidad y la mortalidad en pacientes hospitalizados con una

exacerbación de la EPOC e insuficiencia respiratoria aguda.²³⁴⁻²³⁷ (ver también el capítulo 5).

Paciente estable. En pacientes con EPOC y apnea obstructiva del sueño, existen claros beneficios asociados al uso de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) para mejorar tanto la supervivencia como el riesgo de ingresos hospitalarios.²³⁸

Si bien no está aún definido el uso crónico de NPPV en domicilio para tratar pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica después de la hospitalización, el mismo estaría orientado por la hipercapnia persistente.²³⁹ Un ECA prospectivo multicéntrico (13 centros) de pacientes con EPOC (n=116) con hipercapnia persistente ($\text{PaCO}_2 > 53$ mmHg) después de 2-4 semanas de alta hospitalaria debido a un episodio agudo de exacerbación, comparó los efectos de la ventilación no invasiva (VNI) domiciliaria más oxígeno con el uso de oxígeno domiciliario solo a tiempo hasta reingreso o muerte.²³⁹ Los pacientes con IMC > 35 kg/m², síndrome de apnea obstructiva del sueño u otras causas de insuficiencia respiratoria fueron excluidos. De 2021 pacientes examinados, solo 124 (6%) fueron elegibles. Los resultados mostraron que la adición de VNI domiciliaria a la oxigenoterapia prolonga significativamente el tiempo hasta el reingreso o la muerte dentro de los 12 meses.²³⁹ Una revisión sistemática y un metanálisis de estos estudios confirman que la VNI reduce la mortalidad y el riesgo de hospitalización. Los subgrupos de mejores candidatos (de acuerdo con antecedentes de hospitalización reciente o PaCO_2) siguen sin estar claros.²³⁷

Dos estudios retrospectivos previos^{240,241} y dos de tres ECA^{239,242-245} informaron reducciones en las rehospitalizaciones y una mejor supervivencia con el uso de NPPV poshospitalaria. Dos estudios informaron disminuciones en las tasas de mortalidad y hospitalización, mientras que otro no mostró ningún beneficio de la NPPV para la supervivencia. Varios factores pueden explicar las discrepancias: diferencias en la selección de pacientes, estudios con poca potencia, entornos de NPPV incapaces de lograr una ventilación adecuada y mala adherencia a la terapia con NPPV.²⁴⁶ Cuando se indique, la NPPV debe instituirse y monitorizarse bajo la dirección de personal familiarizado con el proceso y tratamiento.^{247,248} En pacientes con EPOC y apnea obstructiva del sueño existen claros beneficios asociados al uso de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) para mejorar tanto la supervivencia como el riesgo de ingresos hospitalarios.²³⁸

OXIGENOTERAPIA Y APOYO RESPIRATORIO EN LA EPOC ESTABLE

OXIGENOTERAPIA

- Se ha demostrado que la administración de oxígeno a largo plazo aumenta la supervivencia en los pacientes con una hipoxemia arterial crónica grave en reposo (**Nivel de evidencia A**).
- En los pacientes con una EPOC estable y una desaturación arterial moderada en reposo o con el ejercicio, la prescripción de oxigenoterapia a largo plazo no aumenta el tiempo transcurrido hasta la muerte o la primera hospitalización, ni aporta un beneficio sostenido en cuanto al estado de salud, la función pulmonar o la distancia recorrida en 6 minutos (**Nivel de evidencia A**).
- La oxigenación en reposo al nivel del mar no descarta la aparición de una hipoxemia grave al viajar en avión (**Nivel de evidencia C**).

APOYO RESPIRATORIO

- La ventilación con presión positiva no invasiva (NPPV) puede mejorar la supervivencia sin hospitalización en algunos pacientes seleccionados tras una hospitalización reciente, sobre todo en los que tienen una hipercapnia diurna pronunciada persistente ($\text{PaCO}_2 \geq 52$ mmHg) (**Nivel de evidencia B**).

TERAPIA INTERVENCIONISTA

Intervenciones quirúrgicas

Las intervenciones quirúrgicas incluyen cirugía de reducción del volumen pulmonar (LVRS), bullectomía y trasplante de pulmón (ver **Tabla**).

TERAPIA INTERVENCIONISTA EN LA EPOC ESTABLE

CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE VOLUMEN PULMONAR

- La cirugía de reducción de volumen pulmonar mejora la supervivencia en los pacientes con un enfisema grave de lóbulo superior y con una baja capacidad del ejercicio tras la rehabilitación (**Nivel de evidencia A**).

BULLECTOMÍA

- En algunos pacientes seleccionados, la bullectomía se asocia a una disminución de la disnea y una mejora de la función pulmonar y la tolerancia al ejercicio (**Nivel de evidencia C**).

TRASPLANTE

- En pacientes adecuadamente seleccionados, con una EPOC muy grave, se ha demostrado que el trasplante de pulmón mejora la calidad de vida y la capacidad funcional (**Nivel de evidencia C**).

INTERVENCIONES BRONCOSCÓPICAS

- En algunos pacientes seleccionados con un enfisema avanzado, las intervenciones broncoscópicas reducen el volumen pulmonar al final de la espiración y mejoran la tolerancia al ejercicio, el estado de salud y la función pulmonar a los 6-12 meses tras el tratamiento. Válvulas endobronquiales (**Nivel de evidencia A**); espirales (*coils*) pulmonares (**Nivel de evidencia B**); ablación con vapor (**Nivel de evidencia B**).

Intervenciones broncoscópicas para reducir la hiperinflación en el enfisema grave

Debido a la morbilidad y la mortalidad asociadas a la cirugía de reducción de volumen, se han examinado estrategias broncoscópicas menos invasivas para la reducción pulmonar.²⁴⁹ Estas incluyen una variedad de diferentes procedimientos broncoscópicos (**ver Tabla**).²⁴⁹

MANEJO DE LA EPOC ESTABLE

PUNTOS CLAVE GENERALES

- *La estrategia de tratamiento específica para la EPOC estable debe basarse predominantemente en la evaluación individualizada de los síntomas y el riesgo futuro de exacerbaciones.*
- *A todos los individuos fumadores se les debe recomendar fuertemente que dejen de fumar.*
- *Los objetivos terapéuticos principales son la reducción de los síntomas y del riesgo futuro de exacerbaciones.*
- *Las estrategias de manejo incluyen intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.*

Los pacientes con EPOC deben tener una evaluación de la gravedad de su obstrucción del flujo aéreo, los síntomas, los antecedentes de exacerbaciones, la exposición a factores de riesgo y las comorbilidades (**ver Figura**) para guiar el manejo. La evaluación se resume en el **Capítulo 2**.

Proponemos una estrategia personalizada para iniciar el tratamiento en función del nivel de síntomas y el riesgo de exacerbaciones. El tratamiento se puede escalar/desescalar en función de la presencia de los síntomas predominantes de disnea y la limitación al ejercicio, y la persistencia de las exacerbaciones durante la terapia de mantenimiento. La base de estas recomendaciones, que proponen una estrategia organizada del tratamiento, proviene en parte de la evidencia generada a partir de ensayos controlados aleatorizados. Sin embargo, dado que estas recomendaciones están destinadas a respaldar la toma de decisiones del médico, también incorporan el asesoramiento de expertos basado en la experiencia clínica.

Es fundamental que las personas con EPOC comprendan la naturaleza de la enfermedad, los factores de riesgo para su progresión y el papel que ellos y los trabajadores de la salud deben desempeñar para lograr un manejo y resultados de salud óptimos.

Tras la evaluación, el tratamiento inicial debe abordar la reducción de la exposición a los factores de riesgo, incluido el abandono del hábito de fumar. Se debe ofrecer la vacunación y los pacientes deben recibir consejos generales sobre una vida saludable, incluida la dieta, y que el ejercicio físico es seguro y se recomienda para las personas con EPOC. La farmacoterapia inicial debe basarse en el grupo GOLD del paciente (**Figura**). Se debe ofrecer a los pacientes orientación sobre el automanejo de la disnea, la conservación de energía y el manejo del estrés, y se les debe entregar un plan de acción por escrito. Las comorbilidades también deben tratarse (**Figura**).

Se debe controlar a los pacientes después de un intervalo adecuado y evaluar su nivel actual de síntomas (utilizando las puntuaciones CAT o mMRC) y la frecuencia de las exacerbaciones. Se deben evaluar el efecto del tratamiento y los posibles efectos adversos, y reevaluar las comorbilidades.

Se debe verificar la técnica de inhalación; la adherencia a la terapia prescrita (tanto farmacológica como no farmacológica); el estado de tabaquismo y la exposición continua a factores de riesgo. Se debe fomentar la actividad física y considerar la derivación para rehabilitación pulmonar. Se debe revisar la necesidad de oxigenoterapia, apoyo respiratorio, reducción del volumen pulmonar y enfoques paliativos. Debe actualizarse el plan de acción. La espirometría debe repetirse al menos una vez al año.

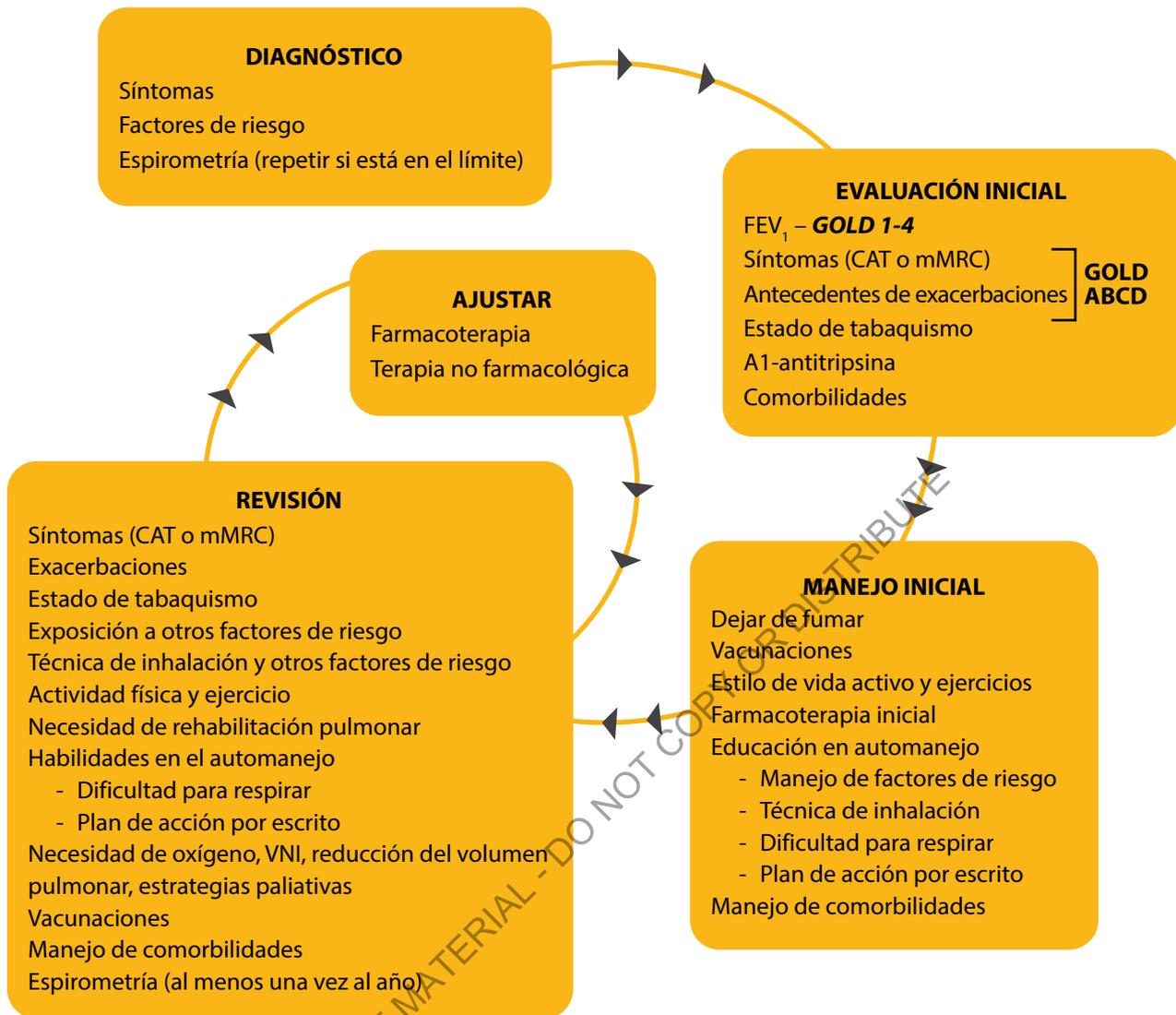
La terapia farmacológica y no farmacológica deben ajustarse según sea necesario (ver más abajo) y realizarse revisiones adicionales (**Figura**).

Los objetivos del tratamiento de la EPOC estable son mejorar los síntomas, la tolerancia al ejercicio y el estado de salud, además de reducir el riesgo al prevenir la progresión de la enfermedad, las exacerbaciones y la mortalidad.

IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A LOS FACTORES DE RIESGO

Es importante la identificación y reducción de la exposición a los factores de riesgo (**ver Tablas**)^{65,337,338} en el tratamiento y la prevención de la EPOC. El consumo de cigarrillos es el factor de riesgo para la EPOC que se encuentra con más frecuencia y es fácilmente identificable; y debe alentarse de manera continua a los fumadores que dejen de fumar. Debe abordarse también la reducción de la exposición a polvos, humos y gases en el ámbito laboral, así como a contaminantes atmosféricos de espacios interiores y del exterior.

MANEJO DE LA EPOC



IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A LOS FACTORES DE RIESGO

- Las intervenciones para dejar de fumar deben seguirse de forma activa en todos los pacientes con EPOC (**Nivel de evidencia A**).
- Debe recomendarse una ventilación eficiente, el empleo de hornos de cocina no contaminantes y otras intervenciones similares (**Nivel de evidencia B**).
- Los clínicos deben aconsejar a los pacientes que eviten una exposición continuada a posibles sustancias irritantes, si ello es posible (**Nivel de evidencia D**).

TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO Y LA DEPENDENCIA: UNA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA - OBSERVACIONES Y RECOMENDACIONES PRINCIPALES

- La dependencia del tabaco es un trastorno crónico que justifica un tratamiento repetido hasta que se alcanza una abstinencia a largo plazo o permanente.
- Existen tratamientos eficaces para la dependencia del tabaco que se deben ofrecer a todos los fumadores.
- Los clínicos y los sistemas de prestación de la asistencia sanitaria deben aplicar de manera uniforme una identificación, documentación y tratamiento de todos los fumadores en cada visita.
- Un consejo breve para dejar de fumar es eficaz y debe ofrecerse a todos los fumadores en cada contacto con un profesional de la salud.
- Existe una intensa relación dosis-respuesta entre la intensidad del consejo sobre la dependencia del tabaco y su efectividad.
- Hay tres tipos de consejos que han resultado especialmente eficaces: consejos prácticos, apoyo social de la familia y amigos como parte del tratamiento, y apoyo social organizado fuera del tratamiento.
- La farmacoterapia de primera línea para la dependencia del tabaco (vareniclina, bupropión de liberación sostenida, chicle de nicotina, inhalador de nicotina, pulverizador nasal de nicotina y parche de nicotina) son eficaces y debe prescribirse como mínimo una de estas medicaciones si no hay contraindicaciones para ello.
- Los programas de incentivos económicos para dejar de fumar pueden facilitar el abandono de tabaco.
- Los tratamientos para la dependencia del tabaco son intervenciones con una relación coste-efectividad favorable.

TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las terapias farmacológicas pueden reducir los síntomas y el riesgo y la gravedad de las exacerbaciones, así como mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio de los pacientes con EPOC. La mayoría de los medicamentos se inhalan, por lo que la técnica de inhalación adecuada es muy importante. Los puntos clave para la inhalación de fármacos, el uso de broncodilatadores, el uso de agentes antiinflamatorios y el uso de tratamientos farmacológicos se resumen en las **Tablas**.

PUNTOS CLAVE RESPECTO A LA INHALACIÓN DE FÁRMACOS

- La elección del dispositivo inhalador debe individualizarse y dependerá del acceso, el coste, el prescriptor y, lo más importante, la capacidad para el uso y preferencia del paciente.
- Es esencial proporcionar las instrucciones adecuadas y mostrar al paciente la técnica de inhalación correcta cuando se prescribe un dispositivo, con el objetivo de garantizar que la técnica de uso del inhalador sea correcta, y deberá volver a verificarse en cada visita que los pacientes continúan utilizando el inhalador adecuadamente.
- La técnica de uso del inhalador (y la adherencia al tratamiento) deben evaluarse antes de llegar a la conclusión de que el tratamiento actual debe ser modificado.

PUNTOS CLAVE RESPECTO AL USO DE BRONCODILADORES

- Se prefieren los LABA y los LAMA a los fármacos de acción corta, excepto en los pacientes que presentan tan solo disnea ocasional **(Nivel de evidencia A)** y en caso de alivio inmediato de síntomas en pacientes ya tratados con terapia de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada.
- El tratamiento puede iniciarse con un solo broncodilatador de acción prolongada o con el empleo de una doble terapia broncodilatadora de acción prolongada. En los pacientes con disnea persistente cuando son tratados con un solo broncodilatador debe aumentarse el tratamiento a dos fármacos **(Nivel de evidencia A)**.
- Se recomienda el empleo de broncodilatadores inhalados con preferencia a los broncodilatadores orales **(Nivel de evidencia A)**.
- No se recomienda el uso de teofilina a menos que no se disponga o no se tenga acceso a un tratamiento broncodilatador a largo plazo **(Nivel de evidencia B)**.

PUNTOS CLAVE RESPECTO AL USO DE ANTIINFLAMATORIOS

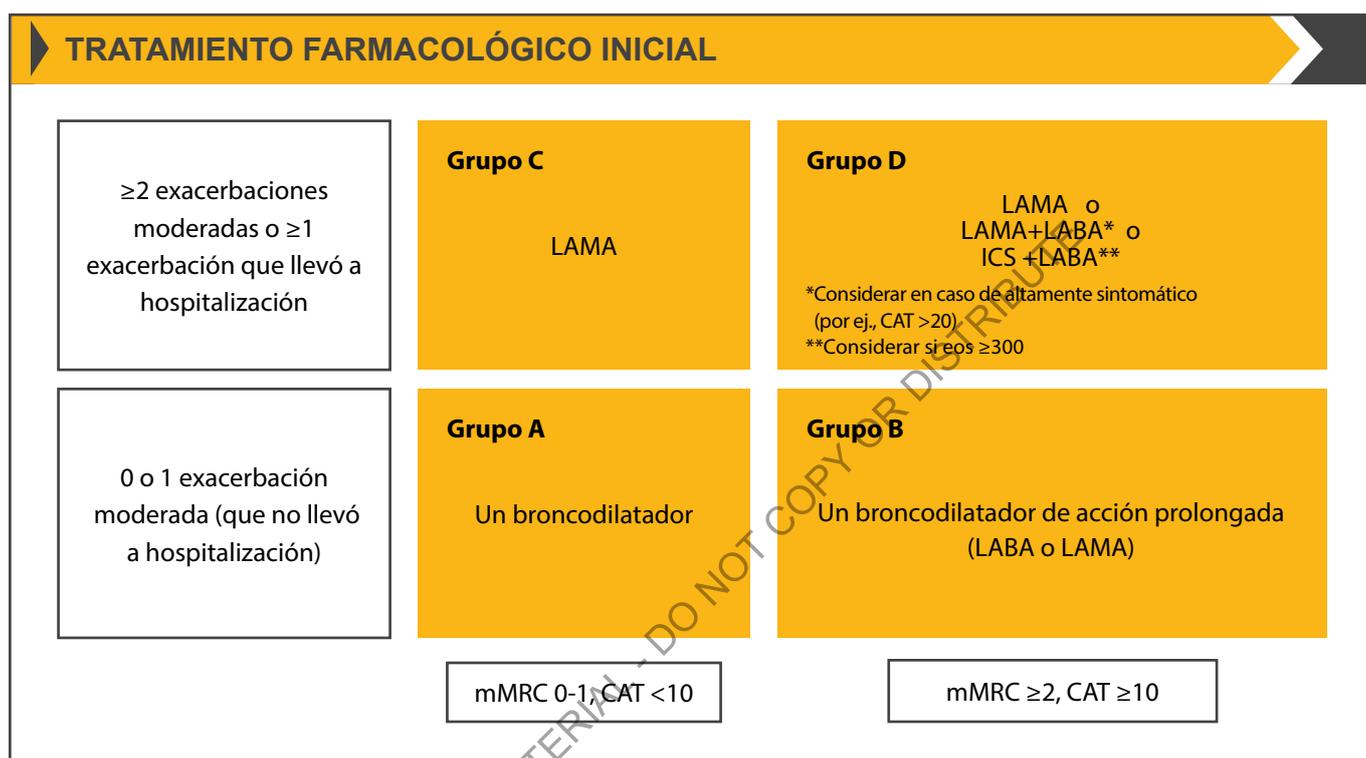
- No se recomienda una monoterapia con ICS a largo plazo **(Nivel de evidencia A)**.
- Puede contemplarse el uso de un tratamiento a largo plazo con ICS en asociaciones con LABA en los pacientes con antecedentes de exacerbaciones a pesar de recibir un tratamiento apropiado con broncodilatadores de acción prolongada **(Nivel de evidencia A)**.
- No se recomienda un tratamiento a largo plazo con corticosteroides orales **(Nivel de evidencia A)**.
- En los pacientes con limitación grave o muy grave del flujo aéreo, bronquitis crónica y exacerbaciones, puede considerarse la adición de un inhibidor de PDE4 al tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada con o sin ICS **(Nivel de evidencia B)**.
- De forma preferencial, no solo en exfumadores que presentan exacerbaciones a pesar de recibir un tratamiento apropiado, puede considerarse el uso de macrólidos, en particular azitromicina **(Nivel de evidencia B)**.
- No se recomienda el tratamiento con estatinas para la prevención de las exacerbaciones **(Nivel de evidencia A)**.
- Se recomienda el empleo de mucolíticos antioxidantes tan solo en ciertos pacientes seleccionados **(Nivel de evidencia A)**.

PUNTOS CLAVE RESPECTO AL USO DE OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

- Los pacientes con un déficit hereditario grave de alfa-1 antitripsina y un enfisema establecido pueden ser candidatos a un tratamiento de potenciación de alfa-1 antitripsina **(Nivel de evidencia B)**.
- No se recomienda el uso de antitusígenos **(Nivel de evidencia C)**.
- Los fármacos autorizados para la hipertensión pulmonar primaria no se recomiendan en los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a una EPOC **(Nivel de evidencia B)**.
- Puede considerarse el empleo de dosis bajas de opioides orales y parenterales de acción prolongada para el tratamiento de la disnea en los pacientes con EPOC que tienen una enfermedad grave **(Nivel de evidencia B)**.

Algoritmos para la evaluación, inicio y manejo del seguimiento del tratamiento farmacológico

Se muestra un modelo para el **INICIO** del manejo farmacológico de la EPOC según la evaluación individualizada de síntomas y riesgo de exacerbación siguiendo el esquema de evaluación ABCD. Hay una falta de evidencia de alta calidad que respalde las estrategias de tratamiento farmacológico inicial en pacientes con EPOC recién diagnosticados. Sin embargo, un estudio observacional de vida real ha demostrado que el tratamiento inicial de la EPOC con un LABA/ICS es más efectivo que el tratamiento con un LAMA en pacientes con exacerbaciones previas y niveles elevados de eosinófilos en sangre >300 células/ μl .²⁵⁰ La siguiente **Figura** es un intento de proporcionar orientación clínica utilizando la mejor evidencia disponible.



Definición de abreviaturas: eos: recuento de eosinófilos en sangre en células por microlitro; mMRC, Cuestionario Modificado del *British Medical Research Council*; CAT™, *COPD Assessment Test*™.

Después de la implementación de la terapia, los pacientes deben ser reevaluados para el logro de los objetivos del tratamiento y la identificación de cualquier barrera para un tratamiento exitoso. Tras la revisión de la respuesta del paciente al inicio del tratamiento, pueden ser necesarios ajustes en el tratamiento farmacológico.

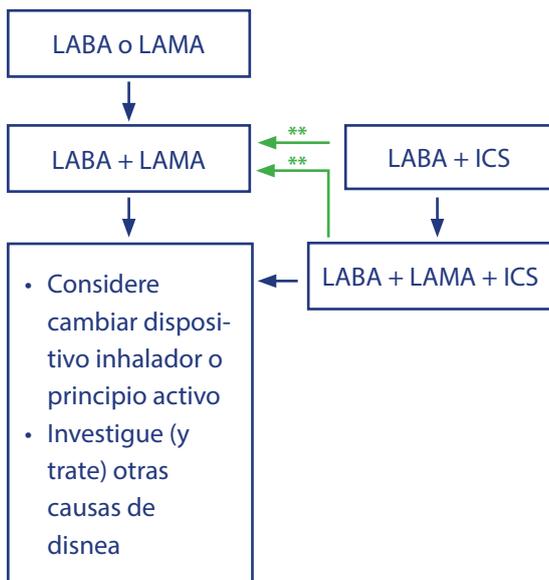
Se proporciona un algoritmo separado para el tratamiento de **SEGUIMIENTO**, en el que el tratamiento aún se basa en los síntomas y las exacerbaciones, pero las recomendaciones no dependen del grupo GOLD del paciente en el momento del diagnóstico (**ver la siguiente Figura**). Estas recomendaciones de seguimiento están diseñadas para facilitar el manejo de los pacientes que reciben tratamiento(s) de mantenimiento, ya sea inmediatamente después del tratamiento inicial o después de años de seguimiento. Estas recomendaciones incorporan evidencia reciente de ensayos clínicos y el uso de recuentos de eosinófilos en sangre periférica como biomarcador para guiar el uso de la terapia con ICS para la prevención de exacerbaciones.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE SEGUIMIENTO

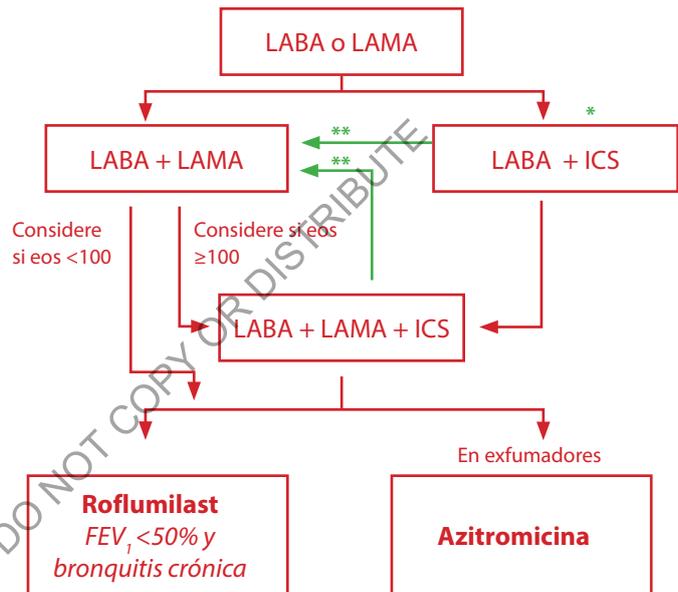
1. SI LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL ES APROPIADA, MANTENERLO.

- 2. SI NO:**
- ✓ Considere el "rasgo tratable" objetivo predominante (disnea o exacerbaciones)
 - Emplee la vía de las exacerbaciones si se necesitan tratar tanto las exacerbaciones como la disnea
 - ✓ Sitúe al paciente en la casilla correspondiente al tratamiento actual y siga las indicaciones
 - ✓ Evalúe la respuesta, ajuste y revise
 - ✓ Estas recomendaciones no dependen de la evaluación ABCD empleada al momento del diagnóstico

• DISNEA •



• EXACERBACIONES •



eos = recuento de eosinófilos en sangre (células/ μ l)

*Considere si eos ≥ 300 o eos ≥ 100 y ≥ 2 exacerbaciones moderadas/una hospitalización

**Considere el desescalado de los ICS o el cambio en caso de neumonía, indicación original no apropiada o falta de respuesta a los ICS

La **Figura anterior** sugiere estrategias de escalada y desescalada basadas en la eficacia disponible y en los datos de seguridad. La respuesta a la intensificación del tratamiento siempre debe revisarse, y se debe considerar la disminución si hay una falta de beneficio clínico y/o se producen efectos secundarios. También se puede considerar la desescalada en pacientes con EPOC que reciben tratamiento y que muestran resolución de algunos síntomas que posteriormente pueden requerir menos tratamiento. Los pacientes en los que se considere la modificación del tratamiento, en particular la desescalada, esta se debe realizar bajo una estrecha supervisión médica. Somos plenamente conscientes de que la intensificación del tratamiento no se ha probado de forma sistemática; los ensayos de desescalada también son limitados y solo incluyen ICS.

Manejo farmacológico inicial

Se deben prescribir broncodilatadores de rescate de acción corta a todos los pacientes para el alivio inmediato de los síntomas.

Grupo A

- ▶ A todos los pacientes del Grupo A se les debe ofrecer un tratamiento broncodilatador en función de su efecto sobre la disnea. Puede ser un broncodilatador de acción corta o prolongada.
- ▶ Esto debe continuarse si se documenta el beneficio.

Grupo B

- ▶ La terapia inicial debe consistir en un broncodilatador de acción prolongada. Los broncodilatadores inhalados de acción prolongada son superiores a los broncodilatadores de acción corta que se toman según necesidad, es decir, *pro re nata* (prn) y, por lo tanto, se recomiendan.^{251,252}
- ▶ No hay evidencia para recomendar una clase de broncodilatadores de acción prolongada sobre otra para el alivio inicial de los síntomas en este grupo de pacientes. En el paciente individual, la elección debe depender de la percepción del paciente del alivio de los síntomas.
- ▶ Para los pacientes con disnea grave, se puede considerar la terapia inicial con dos broncodilatadores.²⁵³
- ▶ Es probable que los pacientes del Grupo B tengan comorbilidades que pueden aumentar su sintomatología e influir en su pronóstico, y estas posibilidades deben investigarse.^{254,255}

Grupo C

- ▶ La terapia inicial debe consistir en un único broncodilatador de acción prolongada. En dos comparaciones directas,^{98,256} el LAMA probado fue superior al LABA en lo que respecta a la prevención de exacerbaciones (para obtener más detalles, **ver Capítulo 3**), por lo que recomendamos comenzar la terapia con un LAMA en este grupo.

Grupo D

- ▶ En general, la terapia se puede iniciar con un LAMA, ya que tiene efectos tanto sobre la disnea como sobre las exacerbaciones (**ver Capítulo 3**).
- ▶ Para los pacientes con síntomas más graves (orden de magnitud de CAT™ ≥ 20), especialmente impulsados por una mayor disnea y/o limitación del ejercicio, se puede elegir LAMA/LABA como tratamiento inicial basado en estudios con resultados informados por el paciente como el criterio de valoración principal donde las combinaciones de LAMA/LAMA mostraron resultados superiores en comparación con las sustancias individuales (**ver Capítulo 3**). No se ha demostrado de manera consistente una ventaja de LABA/LAMA sobre LAMA para la prevención de exacerbaciones, por lo que la decisión de usar LABA/LAMA como tratamiento inicial debe basarse en el nivel de los síntomas.
- ▶ En algunos pacientes, la terapia inicial con LABA/ICS puede ser la primera opción; este tratamiento tiene la mayor probabilidad de reducir las exacerbaciones en pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l. LABA/ICS también puede ser la primera opción en pacientes con EPOC con antecedentes de asma.
- ▶ Los ICS pueden causar efectos secundarios como neumonía,^{158,256} por lo que deben usarse como terapia inicial solo después de que se hayan considerado los posibles beneficios clínicos frente a los riesgos.

Manejo farmacológico de seguimiento

El algoritmo de tratamiento farmacológico de seguimiento se puede aplicar a cualquier paciente que ya esté tomando tratamiento(s) de mantenimiento, independientemente del grupo GOLD asignado al inicio del tratamiento. Se debe evaluar la necesidad de tratar principalmente la disnea/limitación al ejercicio o prevenir las exacerbaciones. Si se considera necesario un cambio de tratamiento, seleccione el algoritmo correspondiente para disnea o exacerbaciones; el algoritmo de exacerbación también debe usarse para pacientes que requieren un cambio en el tratamiento tanto para la disnea como para las exacerbaciones. Identifique qué casilla corresponde al tratamiento actual del paciente.

El tratamiento farmacológico de seguimiento debe guiarse por los principios de la primera **revisión y evaluación**, luego **ajustar** si es necesario:

- ▶ Revisión
 - Revise los síntomas (disnea) y el riesgo de exacerbación.
- ▶ Evaluación
 - Evalúe la técnica y la adherencia al inhalador, y el papel de las estrategias no farmacológicas (que se tratan más adelante en este capítulo).
- ▶ Ajustar
 - Ajuste el tratamiento farmacológico, incluida la escalada o la desescalada. Se puede considerar apropiado cambiar el dispositivo inhalador o los principios activos de la misma clase (por ejemplo, utilizando un broncodilatador de acción prolongada diferente). Cualquier cambio en el tratamiento requiere una **revisión** posterior de la respuesta clínica, incluidos los efectos secundarios.

Disnea

- ▶ Para los pacientes con disnea persistente o limitación al ejercicio estando tratados con un **broncodilatador de acción prolongada** en monoterapia,²⁵⁷ se recomienda el uso de dos broncodilatadores.
 - Si la adición de un segundo broncodilatador de acción prolongada no mejora los síntomas, sugerimos que el tratamiento se reduzca nuevamente a la monoterapia. También se puede considerar cambiar el dispositivo inhalador o los principios activos.
- ▶ Para los pacientes con disnea persistente o limitación del ejercicio en tratamiento con **LABA/ICS**, se puede agregar LAMA para escalar a triple terapia.
 - Alternativamente, se debe considerar el cambio de LABA/ICS a LABA/LAMA si la indicación original para ICS fue inapropiada (p. ej., se utilizó un ICS para tratar los síntomas en ausencia de antecedentes de exacerbaciones), o si hubo una falta de respuesta al tratamiento con ICS, o si los efectos secundarios del ICS justifican la interrupción.
- ▶ En todos los estadios, la disnea debida a otras causas (no EPOC) debe investigarse y tratarse adecuadamente. Deben considerarse la técnica de inhalación y la adherencia como causas de una respuesta inadecuada al tratamiento.

Exacerbaciones

- ▶ Para los pacientes con exacerbaciones persistentes en monoterapia con **broncodilatadores de acción prolongada**, se recomienda escalar a LABA/LAMA o LABA/ICS. Se puede preferir LABA/ICS para pacientes con antecedentes o hallazgos sugestivos de asma. Los recuentos de eosinófilos en sangre pueden identificar a los pacientes con una mayor probabilidad de una respuesta beneficiosa a los ICS. Para los pacientes con una exacerbación por año, un nivel en sangre periférica ≥ 300 eosinófilos/ μl identifica a los pacientes con más probabilidades de responder al tratamiento con LABA/ICS.^{141,142} Para pacientes con ≥ 2 exacerbaciones moderadas al año o al menos una exacerbación grave que requirió hospitalización en el año previo, el tratamiento con LABA/ICS se puede considerar en casos de recuentos de eosinófilos en sangre ≥ 100 células/ μl , ya que los efectos de ICS son más pronunciados en pacientes con mayor frecuencia y/o gravedad de exacerbaciones.¹²⁸
- ▶ En pacientes que desarrollan más exacerbaciones con la terapia con **LABA/LAMA**, sugerimos dos vías alternativas. Se pueden usar recuentos de eosinófilos en sangre < 100 células/ μl para predecir una baja probabilidad de una respuesta beneficiosa de los ICS:
 - Escalada a LABA/LAMA/ICS. Se puede observar una respuesta beneficiosa después de la adición de ICS con recuentos de eosinófilos en sangre ≥ 100 células/ μl , con una mayor magnitud de respuesta más probable con recuentos de eosinófilos más altos.
 - Añadir roflumilast o azitromicina (ver abajo) si eosinófilos en sangre < 100 células/ μl .

- ▶ En pacientes que desarrollan más exacerbaciones con la terapia **LABA/ICS**, recomendamos escalar a triple terapia agregando un LAMA.^{128,183} Alternativamente, el tratamiento se puede cambiar a LABA/LAMA si ha habido una falta de respuesta al tratamiento con ICS, o si los efectos secundarios con ICS justifican la interrupción.
- ▶ En pacientes tratados con **LABA/LAMA/ICS** que todavía tienen exacerbaciones, se pueden considerar las siguientes opciones:
 - **Añadir roflumilast.** Esto se puede considerar en pacientes con un FEV₁ <50% del predicho y bronquitis crónica,¹⁹⁴ particularmente si han experimentado al menos una hospitalización por una exacerbación en el año anterior.^{195,258}
 - **Añadir un macrólido.** Existe la mejor evidencia disponible para el uso de azitromicina, especialmente en aquellos que no son fumadores actuales.^{196,205} La consideración del desarrollo de organismos resistentes debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones.
 - **Detener ICS.** Esto se puede considerar si hay efectos adversos (como neumonía) o una falta de eficacia informada. Sin embargo, un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l identifica a los pacientes con la mayor probabilidad de experimentar más exacerbaciones después de la retirada de ICS y que posteriormente deben ser seguidos de cerca para detectar una recaída de las exacerbaciones.^{148,149}

TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE: TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico es complementario al tratamiento farmacológico y debe formar parte del manejo integral de la EPOC.

Después de recibir un diagnóstico de EPOC, el paciente debe recibir más información sobre la afección. Los médicos deben enfatizar la importancia de un ambiente libre de humo, prescribir vacunas, potenciar el cumplimiento de la medicación prescrita, garantizar una técnica de inhalación adecuada, promover la actividad física y derivar a los pacientes (GOLD B - GOLD D) a rehabilitación pulmonar.

Algunas medidas no farmacológicas relevantes basadas en el grupo GOLD AL **MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO** se resumen en la **Tabla** siguiente.

▶ MANEJO NO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC*			
Grupo de pacientes	Esencial	Recomendado	Según lo indicado en las guías locales
A	Dejar de fumar (puede incluir un tto. farmacológico)	Actividad física	Vacunación antigripal Vacunación antineumocócica Vacunación tos ferina
B, C y D	Dejar de fumar (puede incluir un tto. farmacológico). Rehabilitación pulmonar	Actividad física	Vacunación antigripal Vacunación antineumocócica Vacunación tos ferina
*Puede incluir tratamiento farmacológico			

Educación y automanejo

La educación y el entrenamiento en el automanejo por parte de los profesionales de la salud deben ser un componente importante del “Modelo de Atención Crónica” dentro del contexto del sistema de prestación de atención médica.

El objetivo de las intervenciones de automanejo es motivar, involucrar y entrenar a los pacientes para que adapten positivamente sus conductas de salud y desarrollen habilidades para manejar mejor su EPOC en el día a día.²⁵⁹ Los médicos y proveedores de atención médica deben ir más allá de estrategias basadas en educar/dar consejos (didácticos) para ayudar a los pacientes a aprender y adoptar habilidades de automanejo sostenibles. La base para permitir que los pacientes se conviertan en socios activos en su atención continua es desarrollar conocimientos y habilidades. Es importante reconocer que la educación del paciente por sí sola no cambia el comportamiento y ni siquiera motiva a los pacientes, y no ha tenido ningún impacto en la mejora del rendimiento al ejercicio o la función pulmonar,^{260,261} pero puede desempeñar un papel en la mejora de las habilidades, la capacidad para hacer frente a la enfermedad y el estado de salud.²²²

▶ SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

1. SI LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL ES APROPIADA, MANTENERLO Y OFRECER:

- Vacunación antigripal todos los años y otras vacunas recomendadas por las guías
- Educación en automanejo
- Evaluación de los factores de riesgo conductuales tales como dejar de fumar (si aplica) y exposiciones ambientales

Asegurar

- El mantenimiento de un programa de ejercicios y actividad física
- Sueño adecuado y dieta saludable

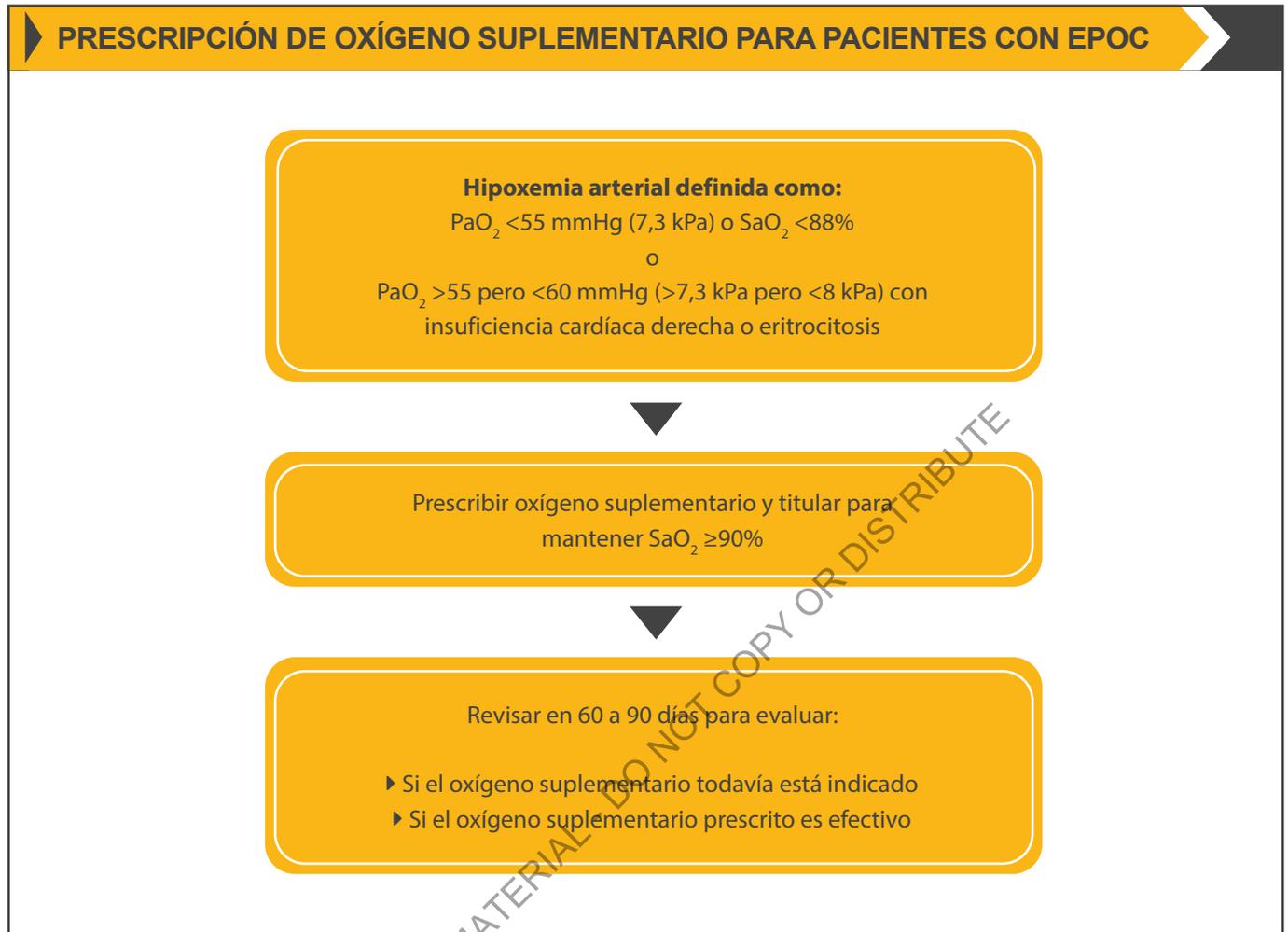
2. SI NO, CONSIDERE LA CARACTERÍSTICA OBJETIVO DE TRATAR PREDOMINANTE

• DISNEA •	• EXACERBACIONES •
<ul style="list-style-type: none">▶ Educación en automanejo (plan de acción por escrito) con automanejo integrado relacionado con:<ul style="list-style-type: none">• Dificultad para respirar y técnicas de conservación de energía, y estrategias para el manejo del estrés▶ Programa de rehabilitación pulmonar (RP) y/o programa de ejercicios de mantenimiento posterior a RP	<ul style="list-style-type: none">▶ Educación en automanejo (plan de acción por escrito) que será personalizado con respecto a:<ul style="list-style-type: none">• Evitar factores agravantes• Cómo monitorizar/manejar el empeoramiento de los síntomas• Información de contacto en caso de una exacerbación

Todos los pacientes con EPOC avanzada deben ser considerados para cuidado terminal y paliativo a fin de optimizar el control de síntomas y permitir a los pacientes y sus familiares la toma de decisiones informadas acerca del manejo futuro

Oxigenoterapia

A continuación se muestra un algoritmo apropiado para la prescripción de oxígeno a pacientes con EPOC.



Los puntos clave para el uso de tratamientos no farmacológicos se muestran en la siguiente **Tabla**.

PUNTOS CLAVE RESPECTO AL USO DE LOS TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

EDUCACIÓN, AUTOMANEJO Y REHABILITACIÓN PULMONAR

- La educación sanitaria es necesaria para cambiar el conocimiento que tiene el paciente, pero no hay evidencias que indiquen que si se usa sola modifique el comportamiento del paciente.
- La educación en el automanejo, con el apoyo de un coordinador asistencial, con o sin el empleo de un plan de acción escrito, se recomienda para la prevención de las complicaciones de exacerbaciones tales como los ingresos hospitalarios (**Nivel de evidencia B**).
- La rehabilitación está indicada en todos los pacientes que presentan síntomas relevantes y/o tienen un riesgo alto de exacerbación (**Nivel de evidencia A**).
- La actividad física es un predictor potente de la mortalidad (**Nivel de evidencia A**). Debe alentarse a los pacientes a que aumenten su nivel de actividad física, aunque todavía no sabemos cuál es la mejor forma para lograr el mayor éxito.

VACUNACIÓN

- Se recomienda la vacunación antigripal en todos los pacientes con EPOC (**Nivel de evidencia A**).
- Vacunación antineumocócica: se recomiendan la PCV13 y la PPSV23 en todos los pacientes >65 años de edad, y en los de menos edad que presentan comorbilidades importantes, incluidas las enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas (**Nivel de evidencia B**).

NUTRICIÓN

- Debe contemplarse el posible empleo de suplementos alimenticios en los pacientes con EPOC desnutridos (**Nivel de evidencia B**).

CUIDADOS PALIATIVOS Y TERMINALES

- Todos los clínicos que tratan a pacientes con EPOC deben ser conscientes de la efectividad de los enfoques paliativos del control de los síntomas y deben usarlos en su práctica clínica (**Nivel de evidencia D**).
- Los cuidados terminales deben incluir el comentario con los pacientes y sus familias sobre sus puntos de vista respecto a la reanimación, las voluntades anticipadas y las preferencias respecto al lugar de muerte (**Nivel de evidencia D**).

TRATAMIENTO DE LA HIPOXEMIA

- En los pacientes con una hipoxemia grave en reposo, está indicada la oxigenoterapia a largo plazo (**Nivel de evidencia A**).
- En los pacientes con una EPOC estable y una desaturación moderada en reposo o inducida por el ejercicio, la oxigenoterapia a largo plazo no debe prescribirse de forma sistemática. Sin embargo, se pueden tener en cuenta los factores específicos de cada paciente al evaluar la necesidad de oxigenoterapia (**Nivel de evidencia A**).
- La oxigenación en reposo al nivel del mar no descarta la aparición de una hipoxemia grave al viajar en avión (**Nivel de evidencia C**).

TRATAMIENTO DE LA HIPERCAPNIA

- En los pacientes con una hipercapnia grave y antecedentes de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda, puede contemplarse el uso de la ventilación no invasiva a largo plazo (**Nivel de evidencia B**).

INTERVENCIÓN BRONCOSCÓPICA Y CIRUGÍA

- Debe contemplarse la posibilidad de utilizar la cirugía de reducción del volumen pulmonar a algunos pacientes seleccionados con enfisema de lóbulo superior (**Nivel de evidencia A**).
- En algunos pacientes seleccionados que presentan una bulla grande, puede contemplarse el uso de una bullectomía quirúrgica (**Nivel de evidencia C**).
- En algunos pacientes seleccionados con enfisema avanzado, las intervenciones broncoscópicas reducen el volumen pulmonar al final de la espiración y mejoran la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y la función pulmonar a los 6-12 meses de tratamiento de seguimiento. Válvulas endobronquiales (**Nivel de evidencia A**); espirales (*coils*) pulmonares (**Nivel de evidencia B**); ablación con vapor (**Nivel de evidencia B**).
- En pacientes con una EPOC muy grave, (enfermedad progresiva, puntuación BODE de 7 a 10, y no candidatos a una reducción del volumen pulmonar), cabe considerar la derivación al trasplante si se da al menos una de las siguientes características: (1) antecedentes de hospitalización por exacerbación asociada a hipercapnia aguda ($PCO_2 > 50$ mmHg); (2) hipertensión pulmonar y/o cor pulmonale, a pesar de la oxigenoterapia; o (3) $FEV_1 < 20\%$ y/o bien $DLCO < 20\%$ o una distribución homogénea del enfisema (**Nivel de evidencia C**).

MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO

El seguimiento de rutina de los pacientes con EPOC es fundamental. La función pulmonar puede empeorar con el tiempo, incluso con la mejor atención disponible. Se deben monitorizar los síntomas, las exacerbaciones y las medidas objetivas de la limitación del flujo aéreo para determinar cuándo modificar el manejo e identificar cualquier complicación y/o comorbilidad que pueda desarrollarse. Según la literatura actual, el automanejo integral o la monitorización de rutina no han mostrado beneficios a largo plazo en términos del estado de salud sobre la atención habitual sola para los pacientes con EPOC en la práctica general.²⁶²

MANEJO DE LAS EXACERBACIONES

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- Una exacerbación de la EPOC se define como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que lleva al empleo de un tratamiento adicional.
- Como los síntomas no son específicos de la EPOC, se deben considerar diagnósticos diferenciales relevantes.
- Las exacerbaciones de la EPOC pueden ser desencadenadas por varios factores. Las causas más frecuentes son las infecciones de la vía respiratoria.
- El objetivo del tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC es reducir al mínimo la repercusión negativa de la exacerbación actual y prevenir episodios posteriores.
- Los agonistas beta₂ de acción corta inhalados, con o sin anticolinérgicos de acción corta, se recomiendan como broncodilatadores iniciales para el tratamiento de la exacerbación aguda.
- Debe iniciarse un tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada lo más pronto posible, antes del alta del hospital.
- Los corticosteroides sistémicos pueden mejorar la función pulmonar (FEV₁), la oxigenación y acortar el tiempo de recuperación y la duración de la hospitalización. La duración del tratamiento no debe ser superior a 5-7 días.
- Los antibióticos, cuando están indicados, pueden reducir el tiempo de recuperación, reducir el riesgo de recaída temprana, el fracaso terapéutico y la duración de la hospitalización. La duración del tratamiento debe ser de 5-7 días.
- No se recomienda el uso de metilxantinas debido a sus mayores efectos secundarios.
- La ventilación mecánica no invasiva debe ser el primer modo de ventilación utilizado en los pacientes con EPOC que presentan insuficiencia respiratoria aguda y no tienen ninguna contraindicación absoluta, ya que mejora el intercambio gaseoso, reduce el trabajo respiratorio y la necesidad de intubación, reduce la duración de la hospitalización y mejora la supervivencia.
- Después de una exacerbación, deben iniciarse las medidas apropiadas para la prevención de las exacerbaciones.

Una exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que resulta en una terapia adicional.^{263,264} Las exacerbaciones de la EPOC son eventos importantes en el tratamiento de la EPOC porque tienen un impacto negativo en el estado de salud, las tasas de hospitalización y reingreso y la progresión de la enfermedad. Las exacerbaciones de la EPOC son eventos complejos que generalmente se asocian a un aumento de la inflamación de las vías respiratorias, aumento de la producción de moco y marcado atrapamiento de aire. Estos cambios contribuyen a aumentar la disnea que es el síntoma clave de una exacerbación. Otros síntomas incluyen un aumento de la purulencia y el volumen del esputo, junto con un aumento de la tos y las sibilancias.²⁶⁵ Dado que otras comorbilidades que pueden empeorar los síntomas respiratorios son frecuentes en los pacientes con EPOC, se debe considerar una evaluación clínica para descartar diagnósticos diferenciales antes del diagnóstico de una exacerbación de la EPOC (**Tabla**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UNA EXACERBACIÓN DE EPOC

CUANDO EXISTE LA SOSPECHA CLÍNICA DE LAS SIGUIENTES CONDICIONES AGUDAS, CONSIDERE LAS SIGUIENTES INVESTIGACIONES:

NEUMONÍA

- Radiografía de tórax
- Evaluación de la proteína C reactiva (PCR) y/o procalcitonina

NEUMOTÓRAX

- Radiografía o ecografía de tórax

DERRAME PLEURAL

- Radiografía o ecografía de tórax

EMBOLIA PULMONAR

- Dímero D y/o ecografía Doppler de extremidades inferiores
- Tomografía de tórax – protocolo de embolia pulmonar

EDEMA PULMONAR DEBIDO A CONDICIONES CARDÍACAS RELACIONADAS

- Electrocardiograma y ecografía cardíaca
- Enzimas cardíacas

ARRITMIAS CARDÍACAS – FIBRILACIÓN/FLÚTER AURICULAR

- Electrocardiograma

Las exacerbaciones se clasifican en:

- ▶ Leves (tratadas solo con broncodilatadores de acción corta, SABA)
- ▶ Moderadas (tratadas con SABA más antibióticos y/o corticosteroides orales) o
- ▶ Graves (el paciente requiere hospitalización o tiene que acudir al servicio de urgencias). Las exacerbaciones graves pueden asociarse también a una insuficiencia respiratoria aguda.

Ahora se reconoce que muchas exacerbaciones no se informan a los profesionales de la salud para su tratamiento y, sin embargo, estos eventos, aunque a menudo son de menor duración, también tienen un impacto significativo en el estado de salud.^{266,267} Por lo tanto, los pacientes con EPOC deben recibir educación sobre la importancia de comprender los síntomas de las exacerbaciones y cuándo buscar atención médica profesional. La OMS ha definido un conjunto mínimo de intervenciones para el manejo de las exacerbaciones.²⁸

Las exacerbaciones se desencadenan principalmente por infecciones virales respiratorias, aunque las infecciones bacterianas y factores ambientales como la contaminación y la temperatura ambiente también pueden iniciar y/o magnificar estos eventos.²⁶⁸ La exposición por corto plazo a partículas finas (PM2.5) se asocia a un aumento de las hospitalizaciones por exacerbaciones agudas y aumento de la mortalidad de la EPOC.²⁶⁹⁻²⁷¹ El virus más común aislado es el rinovirus humano (la causa del resfriado común) y puede detectarse hasta una semana después del inicio de una exacerbación.^{268,272} Cuando se asocia a infecciones virales, las exacerbaciones son a menudo más graves, duran más y precipitan más hospitalizaciones, tal y como se observa durante el invierno.

Las exacerbaciones pueden asociarse a un aumento de la producción de esputo y, si son purulentas, hay estudios que demostraron un aumento de bacterias en el esputo.^{265,272,273} Existe evidencia razonable para apoyar el concepto de que los eosinófilos están aumentados en las vías respiratorias, los pulmones y la sangre en una proporción significativa de

pacientes con EPOC. Además, el número de eosinófilos aumenta junto con los neutrófilos y otras células inflamatorias durante las exacerbaciones en una proporción de sujetos con exacerbaciones de la EPOC.²⁷⁴⁻²⁷⁶ La presencia de eosinofilia en el esputo se ha relacionado con la susceptibilidad a la infección viral.²⁷³ Se ha sugerido que las exacerbaciones que se asocian a mayor esputo o eosinófilos en sangre pueden ser más sensibles a los esteroides sistémicos,²⁷⁷ aunque se necesitan más ensayos prospectivos para probar esta hipótesis.²⁷⁷

Durante una exacerbación de la EPOC, los síntomas generalmente duran entre 7 y 10 días, pero algunos eventos pueden durar más. A las 8 semanas, el 20% de los pacientes no se ha recuperado a su estado previo a la exacerbación.²⁷⁸ Está bien establecido que las exacerbaciones de la EPOC contribuyen a la progresión de la enfermedad.²⁷⁹ La progresión de la enfermedad es aún más probable si la recuperación de las exacerbaciones es lenta.²⁸⁰ Las exacerbaciones también pueden agruparse según el tiempo y una vez que un paciente con EPOC experimenta una exacerbación, mostrará una mayor susceptibilidad a otro evento^{281,282} (**ver Capítulo 2 del informe completo**).

Algunos pacientes con EPOC son particularmente susceptibles a exacerbaciones frecuentes (definidas como dos o más exacerbaciones por año), y se ha demostrado que estos pacientes tienen peor estado de salud y morbilidad que los pacientes con exacerbaciones menos frecuentes.²⁶⁴ Los pacientes con alto riesgo de exacerbaciones frecuentes pueden ser reconocidos en todos los grupos de gravedad de la enfermedad. La razón exacta de la mayor susceptibilidad de un individuo a los síntomas de exacerbación sigue siendo en gran parte desconocida. Sin embargo, la percepción de disnea es mayor en los exacerbadores frecuentes que en los exacerbadores poco frecuentes,²⁸³ lo que sugiere que una percepción de dificultad respiratoria puede contribuir a precipitar los síntomas respiratorios de una exacerbación en lugar de factores únicamente fisiológicos o causales. El predictor más fuerte de la frecuencia de exacerbaciones futuras de un paciente sigue siendo el número de exacerbaciones que ha tenido en el año anterior.²⁸¹ Se reconoce que estos pacientes forman un fenotipo moderadamente estable, aunque algunos estudios han demostrado que una proporción significativa de pacientes cambia su frecuencia de exacerbaciones, especialmente con empeoramiento del FEV₁.²⁸⁴

Otros factores que se han asociado a un mayor riesgo de exacerbaciones agudas y/o gravedad de las exacerbaciones incluyen un aumento en la ratio entre la arteria pulmonar y la dimensión transversal de la aorta (es decir, ratio >1),²⁸⁵ un mayor porcentaje de enfisema o grosor de la pared de la vía aérea²⁸⁶ medido por tomografía computarizada de tórax y presencia de bronquitis crónica.^{23,287}

La vitamina D tiene una función inmunomoduladora y se ha relacionado con la fisiopatología de las exacerbaciones. Como ocurre con todas las enfermedades crónicas, los niveles de vitamina D son más bajos en pacientes con EPOC que en personas sanas. Los estudios han demostrado que la suplementación en sujetos con deficiencia grave da como resultado una reducción del 50% en los episodios y las hospitalizaciones.²²¹ Por lo tanto, se recomienda que todos los pacientes hospitalizados debido a exacerbaciones sean evaluados e investigados para detectar una deficiencia grave (<10 ng/ml o <25 nM) seguido de suplementación si es necesario.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Contexto de tratamiento

Los objetivos del tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC son minimizar el impacto negativo de la exacerbación actual y prevenir el desarrollo de eventos posteriores.²⁸⁸ Dependiendo de la gravedad de una exacerbación y/o la gravedad de la enfermedad subyacente, una exacerbación puede tratarse tanto en el entorno ambulatorio como en el hospitalario. Más del 80% de las exacerbaciones se tratan de forma ambulatoria con terapias farmacológicas que incluyen broncodilatadores, corticosteroides y antibióticos.^{15,23,24}

Cuando los pacientes con una exacerbación de la EPOC acuden al servicio de urgencias, se les debe proporcionar oxígeno suplementario y someter a una evaluación para determinar si la exacerbación es potencialmente mortal y si el aumento del trabajo respiratorio o la alteración del intercambio de gases requieren la consideración de ventilación no invasiva (**ver Tabla**). Si es así, los proveedores de atención médica deben considerar la posibilidad de ingreso en la

unidad de cuidados intensivos o respiratorios del hospital. De lo contrario, el paciente puede ser tratado en urgencias o en la sala del hospital. Además de la terapia farmacológica, el manejo hospitalario de las exacerbaciones incluye soporte respiratorio (oxigenoterapia, ventilación). También se describe el tratamiento de las exacerbaciones graves, pero que no ponen en peligro la vida (**ver Tabla**).

POSIBLES INDICACIONES PARA EVALUAR LA HOSPITALIZACIÓN*

- Síntomas graves como el empeoramiento súbito de la disnea en reposo, frecuencia respiratoria elevada, disminución de la saturación de oxígeno, confusión, somnolencia.
- Insuficiencia respiratoria aguda.
- Aparición de nuevos signos físicos (por ejemplo, cianosis, edema periférico).
- Falta de respuesta de una exacerbación al tratamiento médico inicial.
- Presencia de comorbilidades graves (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, arritmias de nueva aparición, etc.).
- Apoyo domiciliario insuficiente.

*Es necesario considerar cuáles son los recursos locales.

MANEJO DE LAS EXACERBACIONES GRAVES PERO SIN PELIGRO PARA LA VIDA*

- Evaluar la gravedad de los síntomas, gasometría, radiografía de tórax.
- Administrar oxigenoterapia, realizar determinaciones secuenciales de la gasometría arterial, gasometría de sangre venosa y pulsioximetría.
- Broncodilatadores.
 - Aumentar las dosis y/o la frecuencia de administración de los broncodilatadores de acción corta.
 - Combinar anticolinérgicos y agonistas beta₂ de acción corta.
 - Contemplar el posible uso de broncodilatadores de acción prolongada cuando el paciente se estabiliza.
 - Utilizar cámaras de inhalación o nebulizadores impulsados por aire cuando sea apropiado.
- Contemplar el posible uso de corticosteroides orales.
- Contemplar el posible uso de antibióticos (por vía oral) cuando haya signos de infección bacteriana.
- Contemplar el posible uso de ventilación no invasiva (VNI).
- En todo momento:
 - Supervisar el equilibrio de líquidos.
 - Contemplar el posible uso de heparina subcutánea o heparina de bajo peso molecular para la profilaxis tromboembólica.
 - Identificar y tratar los trastornos asociados (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, arritmias, embolia pulmonar, etc.).

*Es necesario considerar cuáles son los recursos locales.

La presentación clínica de la exacerbación de la EPOC es heterogénea, por lo que recomendamos que en los pacientes hospitalizados la gravedad de la exacerbación se base en los signos clínicos del paciente y recomendamos la siguiente clasificación.²⁸⁹

Ausencia de insuficiencia respiratoria: Frecuencia respiratoria: 20-30 respiraciones por minuto; no hay uso de los músculos respiratorios accesorios; no hay cambios en el estado mental; la hipoxemia mejora con la oxigenoterapia administrada mediante mascarilla Venturi con un 28-35% de oxígeno inspirado (FiO₂); no hay aumento de la PaCO₂.

Insuficiencia respiratoria aguda — sin peligro para la vida: Frecuencia respiratoria: >30 respiraciones por minuto; uso de los músculos respiratorios accesorios; no hay cambios en el estado mental; la hipoxemia mejora con la oxigenoterapia administrada mediante mascarilla Venturi con una FiO_2 del 25-30%; hipercapnia, es decir, aumento de la $PaCO_2$ en comparación con el valor basal o elevación a 50-60 mmHg.

Insuficiencia respiratoria aguda — con peligro para la vida: Frecuencia respiratoria: >30 respiraciones por minuto; uso de los músculos respiratorios accesorios; cambios agudos en el estado mental; la hipoxemia no mejora con la oxigenoterapia administrada mediante mascarilla Venturi con una FiO_2 >40%; hipercapnia, es decir, aumento de la $PaCO_2$ en comparación con el valor basal o elevación a >60 mmHg o presencia de acidosis ($pH < 7,25$).

Las tres clases de medicamentos que se utilizan con más frecuencia para las exacerbaciones de la EPOC son los broncodilatadores, los corticosteroides y los antibióticos (**ver Tabla**).

PUNTOS CLAVE RESPECTO AL MANEJO DE LAS EXACERBACIONES

- Los agonistas β_2 de acción corta inhalados, con o sin anticolinérgicos de acción corta, se recomiendan como broncodilatadores iniciales para el tratamiento de la exacerbación aguda (**Nivel de evidencia C**).
- Los corticosteroides sistémicos pueden mejorar la función pulmonar (FEV_1), la oxigenación, y acortar el tiempo de recuperación y la duración de la hospitalización. La duración del tratamiento no debe ser superior a 5-7 días (**Nivel de evidencia A**).
- Los antibióticos, cuando están indicados, pueden reducir el tiempo de recuperación, reducir el riesgo de recaída temprana, el fracaso terapéutico y la duración de la hospitalización. La duración del tratamiento debe ser de 5-7 días (**Nivel de evidencia B**).
- No se recomienda el uso de metilxantinas debido a sus mayores efectos secundarios (**Nivel de evidencia B**).
- La ventilación mecánica no invasiva debe ser el primer modo de ventilación utilizado en los pacientes con EPOC que presentan insuficiencia respiratoria aguda y no tienen ninguna contraindicación absoluta, ya que mejora el intercambio gaseoso, reduce el trabajo respiratorio y la necesidad de intubación, reduce la duración de la hospitalización y mejora la supervivencia (**Nivel de evidencia A**).

Apoyo respiratorio

Oxigenoterapia. Es un componente clave del tratamiento hospitalario de la exacerbación. La administración de oxígeno debe individualizarse con objeto de mejorar la hipoxemia del paciente, con un objetivo de saturación del 88-92%.²⁹⁰ Una vez iniciada la oxigenoterapia, debe verificarse con frecuencia la gasometría con objeto de asegurar que hay una oxigenación satisfactoria sin retención de dióxido de carbono y/o empeoramiento de la acidosis. Un estudio demostró que la gasometría venosa para evaluar los niveles de bicarbonato y el pH es precisa comparada con la evaluación por gasometría arterial.²⁹¹ Se necesitan datos adicionales para aclarar la utilidad de la toma de muestras de gasometría venosa para tomar decisiones clínicas en escenarios de insuficiencia respiratoria aguda; la mayoría de los pacientes incluidos tenía un $pH > 7,30$ en el momento de la presentación, los niveles de PCO_2 eran diferentes cuando se midieron por vía venosa en comparación con muestras de sangre arterial y no se informó la gravedad de la limitación del flujo aéreo.²⁹¹ Las mascarillas Venturi ofrecen un suministro de oxígeno más preciso y controlado que las cánulas nasales.²⁹²

Terapia nasal de alto flujo. La terapia nasal de alto flujo (HFNT) administra mezclas de aire y oxígeno calentadas y humidificadas a través de dispositivos especiales (por ejemplo, VapoTherm®, Comfort Flo® u Optiflow®) a velocidades de hasta 8 l/min en bebés y de hasta 60 l/min en adultos.²⁹³ La HFNT se ha asociado a disminución de la frecuencia y el esfuerzo respiratorio, disminución del trabajo respiratorio, mejor intercambio de gases, mejor volumen pulmonar y distensibilidad dinámica, presiones transpulmonares y homogeneidad.^{294,295} Estos beneficios fisiológicos mejoran positivamente la oxigenación y los resultados clínicos en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda.²⁹⁴⁻²⁹⁷ Se ha informado que la HFNT mejora la oxigenación y la ventilación, disminuye la hipercapnia y mejora la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con hipercapnia aguda durante una exacerbación aguda, y también en pacientes seleccionados con EPOC hipercápnicamente estable.^{294,298-300} Sin embargo, los tamaños de muestra pequeños, la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes y la corta duración del seguimiento son limitaciones actuales en la interpretación del valor de HFNT para la población de pacientes con EPOC.³⁰¹ Existe la necesidad de ensayos multicéntricos bien diseñados, prospectivos, aleatorizados y controlados para estudiar los efectos de la HFNT en pacientes con EPOC que experimentan episodios de insuficiencia respiratoria hipercápnicamente aguda o crónica.

Apoyo respiratorio. Algunos pacientes necesitan un ingreso inmediato en la unidad de cuidados respiratorios o de cuidados intensivos (UCI) (**ver Tabla**). La admisión de pacientes con exacerbaciones graves en unidades de cuidados respiratorios intermedios o especiales puede ser apropiada si existen las destrezas personales y el equipo adecuados para identificar y tratar la insuficiencia respiratoria aguda. El apoyo respiratorio en una exacerbación puede aplicarse mediante una ventilación no invasiva (mascarilla facial o nasal) o invasiva (tubo traqueal o traqueostomía). No se recomienda el empleo de estimulantes respiratorios para la insuficiencia respiratoria aguda.³⁰²

INDICACIONES PARA EL INGRESO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS RESPIRATORIOS O CUIDADOS INTENSIVOS MÉDICOS*

- Disnea grave con una respuesta insuficiente al tratamiento de urgencia inicial.
- Cambios en el estado mental (confusión, letargia, coma).
- Persistencia o empeoramiento de la hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 5,3 \text{ kPa}$ o 40 mmHg) y/o acidosis respiratoria grave o que empeora ($\text{pH} < 7,25$) a pesar de la oxigenoterapia y la ventilación no invasiva.
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva.
- Inestabilidad hemodinámica - necesidad de vasopresores.

*Es necesario considerar cuáles son los recursos locales.

Ventilación mecánica no invasiva. Se prefiere el uso de la ventilación mecánica no invasiva (VNI) al de la ventilación invasiva (intubación y ventilación con presión positiva) como modo de ventilación inicial para tratar la insuficiencia respiratoria aguda en los pacientes hospitalizados por exacerbaciones agudas de la EPOC. La VNI se ha estudiado en ECA que muestran una tasa de éxito del 80-85%.^{235,303-306} Se ha demostrado que la VNI mejora la oxigenación y la acidosis respiratoria aguda, es decir, la VNI aumenta el pH y disminuye la PaCO_2 . La VNI también reduce la frecuencia respiratoria, el trabajo respiratorio y la gravedad de la disnea, pero también reduce las complicaciones como la neumonía asociada al ventilador y la duración de la estancia hospitalaria. Más importante aún, esta intervención reduce las tasas de mortalidad e intubación.^{304,307-309} Una vez que los pacientes mejoran y pueden tolerar al menos 4 horas de respiración sin ayuda, la VNI puede suspenderse directamente sin necesidad de un período de "destete".³¹⁰ Las indicaciones para la VNI³⁰⁶ se resumen en la **Tabla**.

INDICACIONES PARA LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA (VNI)

Al menos una de las siguientes características:

- Acidosis respiratoria ($\text{PaCO}_2 \geq 6,0 \text{ kPa}$ o 45 mmHg y pH arterial $\leq 7,35$).
- Disnea grave con signos clínicos que sugieran una fatiga de los músculos respiratorios, un aumento del trabajo respiratorio o ambas cosas, como el uso de los músculos respiratorios accesorios, el movimiento paradójico del abdomen o la retracción de los espacios intercostales.
- Hipoxemia persistente a pesar de la oxigenoterapia.

Ventilación mecánica invasiva. Las indicaciones para iniciar una ventilación mecánica invasiva durante una exacerbación se muestran en la **Tabla**, e incluyen el fallo de un ensayo inicial de VNI.³¹¹

INDICACIONES PARA LA VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

- Incapacidad de tolerar la VNI o fracaso terapéutico de la VNI.
- Situación posterior a un paro respiratorio o cardíaco.
- Reducción del nivel de conciencia, agitación psicomotriz insuficientemente controlada con la sedación.
- Aspiración masiva o vómitos persistentes.
- Incapacidad persistente de eliminar las secreciones respiratorias.
- Inestabilidad hemodinámica grave sin respuesta al tratamiento con líquidos y fármacos vasoactivos.
- Arritmias ventriculares o supraventriculares graves.
- Hipoxemia con peligro para la vida en pacientes que no toleran la VNI.

Alta hospitalaria y seguimiento

La causa, la gravedad, el impacto, el tratamiento y la evolución temporal de las exacerbaciones varían de un paciente a otro, y las instalaciones comunitarias y los sistemas de salud difieren de un país a otro. En consecuencia, no existen normas que se puedan aplicar según el momento y la naturaleza del alta. Cuando se han estudiado las características relacionadas con la rehospitalización y la mortalidad, se han identificado defectos en el manejo óptimo percibido, incluyendo la evaluación espirométrica y el análisis de gases en sangre arterial.³¹² La mortalidad se relaciona con la edad del paciente, la presencia de insuficiencia respiratoria acidótica, la necesidad de soporte ventilatorio y las comorbilidades que incluyen ansiedad y depresión (**ver Tabla**).³¹³

CRITERIOS PARA EL ALTA Y RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO

- Examen completo de todos los datos clínicos y de laboratorio.
- Verificar el tratamiento de mantenimiento y su comprensión.
- Volver a evaluar la técnica de uso del inhalador.
- Asegurar la comprensión de la retirada de las medicaciones agudas (esteroides y/o antibióticos).
- Evaluar la necesidad de continuar con alguna oxigenoterapia.
- Proporcionar un plan de tratamiento de las comorbilidades y de seguimiento.
- Asegurar la organización del seguimiento: seguimiento temprano en <4 semanas, y seguimiento tardío en <12 semanas según esté indicado.
- Se han identificado todas las anomalías clínicas y en las exploraciones complementarias.

SEGUIMIENTO EN 1 - 4 SEMANAS

- Evaluar la capacidad de afrontar el entorno habitual.
- Examinar y comprender la pauta de tratamiento.
- Reevaluar las técnicas de uso de inhaladores.
- Reevaluar la necesidad de oxigenoterapia a largo plazo.
- Documentar la capacidad de realizar actividad física y las actividades de la vida diaria.
- Documentar los síntomas: CAT o mMRC.
- Determinar el estado de las comorbilidades.

SEGUIMIENTO EN 12 - 16 SEMANAS

- Evaluar la capacidad de afrontar el entorno habitual.
- Revisar la comprensión de la pauta de tratamiento.
- Reevaluar las técnicas de uso de inhaladores.
- Reevaluar la necesidad de oxigenoterapia a largo plazo.
- Documentar la capacidad de realizar actividad física y las actividades de la vida diaria.
- Medir la espirometría: FEV₁.
- Documentar los síntomas: CAT o mMRC.
- Determinar el estado de las comorbilidades.

Prevención de las exacerbaciones

Después de una exacerbación aguda deben iniciarse las medidas apropiadas de prevención de nuevas exacerbaciones (**ver Tabla**).

INTERVENCIONES QUE REDUCEN LA FRECUENCIA DE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC

CLASE DE INTERVENCIÓN	INTERVENCIÓN
Broncodilatadores	LABA LAMA LABA + LAMA
Regímenes que contienen corticosteroides	LABA + ICS LABA + LAMA + ICS
Antiinflamatorios (no esteroides)	Roflumilast
Antiinfecciosos	Vacunas Macrólidos a largo plazo
Mucorreguladores	N-acetilcisteína Carbocisteína
Diversos	Dejar de fumar Rehabilitación Reducción del volumen pulmonar Vitamina D

EPOC Y COMORBILIDADES

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- La EPOC coexiste a menudo con otras enfermedades (comorbilidades) que pueden tener una repercusión importante en el curso de la enfermedad.
- En general, la presencia de comorbilidades no debe modificar el tratamiento de la EPOC y las comorbilidades deben tratarse según los criterios estándares, con independencia de la presencia de una EPOC.
- Las enfermedades cardiovasculares son comorbilidades frecuentes e importantes en la EPOC.
- El cáncer de pulmón se observa con frecuencia en los pacientes con EPOC y es la principal causa de muerte.
- Osteoporosis, depresión/ansiedad y apnea obstructiva del sueño son comorbilidades importantes en la EPOC, que a menudo están infradiagnosticadas y se asocian a un mal estado de salud y un mal pronóstico.
- El reflujo gastroesofágico (ERGE) se asocia a un aumento del riesgo de exacerbaciones y un peor estado de salud.
- Cuando la EPOC forma parte de un plan de asistencia para multimorbilidad, debe prestarse atención a asegurar la sencillez del tratamiento y a minimizar la polifarmacia.

COVID-19 Y EPOC

PUNTOS CLAVE GENERALES:

- *Los pacientes con EPOC que presenten síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, fiebre y/o cualquier otro síntoma que pueda estar relacionado con COVID-19, incluso si son leves, deben someterse a pruebas para detectar una posible infección con el SARS-CoV-2.*
- *Los pacientes deben seguir tomando sus medicamentos respiratorios orales e inhalados para la EPOC según las indicaciones, ya que no hay evidencia de que los medicamentos para la EPOC deban cambiarse durante esta pandemia de COVID-19.*
- *Durante los períodos de alta prevalencia de COVID-19 en la comunidad, la espirometría debe restringirse a pacientes que requieran pruebas urgentes o esenciales para el diagnóstico de EPOC y/o para evaluar el estado de la función pulmonar para procedimientos intervencionistas o cirugía.*
- *El distanciamiento físico y el confinamiento, o el refugio domiciliario, no deben conducir al aislamiento social ni a la inactividad. Los pacientes deben mantenerse en contacto con sus amigos y familiares a través de las telecomunicaciones y mantenerse activos. También deben asegurarse de tener suficiente medicación.*
- *Se debe alentar a los pacientes a utilizar recursos confiables para obtener información médica sobre COVID-19 y su manejo.*
- *Se proporciona orientación para el seguimiento remoto (telefónico/virtual/en línea) de pacientes con EPOC y una lista de verificación imprimible.*

Para los pacientes con EPOC, la preocupación de desarrollar COVID-19, así como los efectos de la pandemia en las funciones básicas de la sociedad y/o los servicios sociales relacionados con su salud, impone factores estresantes adicionales a su condición. La pandemia de COVID-19 ha dificultado el manejo y diagnóstico de rutina de la EPOC como resultado de la reducción de las consultas presenciales, las dificultades para realizar la espirometría y la limitación en los programas tradicionales de rehabilitación pulmonar y atención domiciliaria. Los pacientes también se han enfrentado a una escasez de medicamentos.³¹⁴

No está claro si los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de infectarse con el SARS-CoV-2. Durante los períodos de alta prevalencia comunitaria de COVID-19, se debe utilizar la espirometría cuando es esencial para el diagnóstico de la EPOC y/o para evaluar el estado de la función pulmonar para los procedimientos de intervención o cirugía. Los pacientes con EPOC deben seguir las medidas básicas de control de infecciones, incluyendo el distanciamiento social, el lavado de manos y el uso de una mascarilla o llevar la cara cubierta. Los pacientes deben mantenerse al día con las vacunas apropiadas, en particular la vacunación anual contra la gripe. Aunque los datos son limitados, los corticosteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada, roflumilast o macrólidos crónicos deben seguir utilizándose como se indica para el manejo de la EPOC estable. Los esteroides sistémicos y los antibióticos deben ser utilizados en las exacerbaciones de EPOC de acuerdo con las indicaciones habituales. Diferenciar entre los síntomas de una infección de COVID-19 y los síntomas subyacentes crónicos o los de una exacerbación aguda de la EPOC puede ser un reto. Si existe la sospecha de COVID-19, se debe considerar la realización de pruebas para el SARS-CoV-2. Los pacientes que desarrollaron COVID-19 de moderado a grave, incluyendo hospitalización y neumonía, deben tratarse con estrategias farmacoterapéuticas en evolución, según corresponda, incluyendo remdesivir, dexametasona y anticoagulación. El manejo de la insuficiencia respiratoria aguda debe incluir la suplementación adecuada de oxígeno, la posición prona, la ventilación no invasiva y la estrategia pulmonar protectora en pacientes con EPOC y SDRA grave. Los pacientes que desarrollen COVID-19 asintomático o leve deben seguir los protocolos habituales de EPOC. Los pacientes que desarrollaron COVID-19 moderado o más grave deben ser monitoreados con mayor frecuencia y precisión que los pacientes habituales con EPOC, prestando especial atención a la necesidad de oxigenoterapia.

PUNTOS CLAVE PARA EL MANEJO DE LA EPOC ESTABLE DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

ESTRATEGIAS DE PROTECCIÓN

- Seguir medidas básicas para el control de la infección
- Llevar dispositivos que cubran la cara
- Considerar confinamiento/refugio domiciliario

INVESTIGACIONES

- Solo espirometrías esenciales

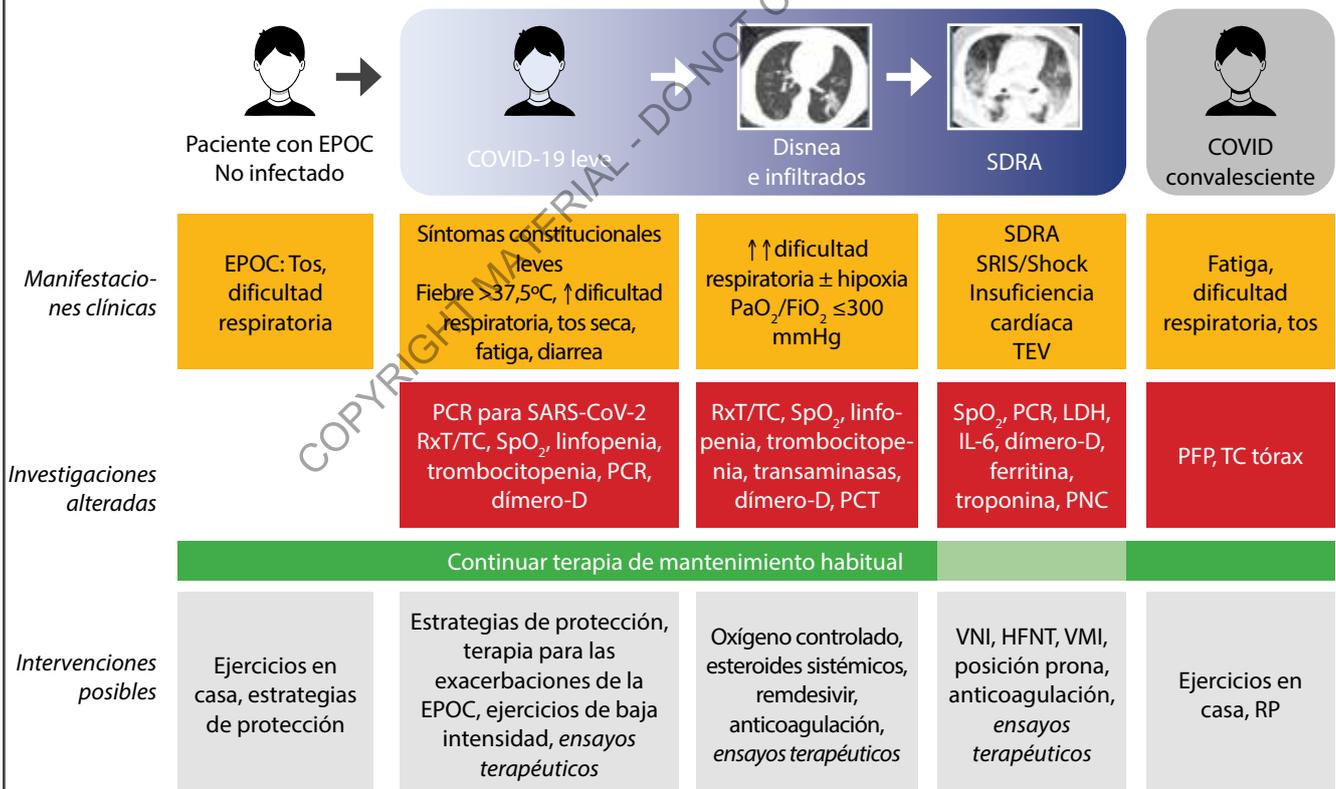
TERAPIA FARMACOLÓGICA

- Asegurar suministro adecuado de la medicación
- Continuar sin cambios, incluyendo los ICS

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

- Asegurar vacunación antigripal anual
- Mantener la actividad física

COVID-19 Y EPOC



(HFNT, terapia nasal de alto flujo; IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; PPF, pruebas de función pulmonar; PNC, péptido natriurético cerebral; RP, rehabilitación pulmonar; Rx, rayos X; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SpO₂, saturación periférica de oxígeno; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TC, tomografía computarizada; TEV, tromboembolismo venoso; VMI, ventilación mecánica invasiva; VNI, ventilación no invasiva).

Reimpreso con el permiso de la American Thoracic Society

Copyright © 2020 American Thoracic Society. Todos los derechos reservados.

Halpin et al. 2020. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 & COPD. Published Ahead of Print: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.202009-3533SO>

The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine es una revista oficial de la American Thoracic Society

PUNTOS CLAVE PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON EPOC Y SOSPECHA O CONFIRMACIÓN DE COVID-19

PRUEBAS DE SARS-CoV-2

- PCR de hisopado/saliva si aparecen nuevos o empeoran los síntomas, fiebre y/o cualquier otro síntoma que pudiera estar relacionado con COVID

OTRAS INVESTIGACIONES

- Evitar espirometrías a menos que sea necesario
- Considerar TC para neumonía por COVID y excluir otros diagnósticos, por ejemplo embolismo pulmonar
- Evitar bronoscopías a menos que sea necesario
- Evaluar coinfecciones

FARMACOTERAPIA PARA EPOC

- Asegurar suministro adecuado de la medicación
- Continuar terapia de mantenimiento sin cambios, incluyendo los ICS
- Emplear antibióticos y esteroides orales en línea con las recomendaciones para las exacerbaciones
- Evitar nebulizaciones siempre que sea posible

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA PARA LA EPOC

- Seguir medidas básicas para el control de la infección
- Mantener distanciamiento físico
- Llevar dispositivos que cubran la cara

TERAPIA PARA LA COVID-19

- Emplear esteroides sistémicos y remdesivir según se recomienda para pacientes con COVID-19
- Emplear HFNT o VNI para insuficiencia respiratoria, de ser posible
- Emplear ventilación mecánica invasiva si fracasan HFNT o VNI
- Rehabilitación post-COVID-19
- Asegurar seguimiento post-COVID-19 apropiado

SEGUIMIENTO REMOTO DEL PACIENTE CON EPOC DURANTE LAS RESTRICCIONES POR LA PANDEMIA DE COVID-19

Durante la pandemia de COVID-19, la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) reconoce que existe la necesidad de desarrollar nuevas estrategias para interactuar con los pacientes con EPOC. Las consultas remotas son excelentes herramientas para minimizar el riesgo de transmisión de coronavirus y serán necesarias durante algún tiempo. Los sistemas implementados para facilitar las consultas remotas también deberían ayudar a aumentar la eficiencia y la capacidad del sistema de atención médica en el futuro.³¹⁵ Consulte el informe completo GOLD 2021 para obtener orientación sobre cómo i) prepararse para la visita remota; ii) establecer la agenda de visitas con el paciente; y iii) una lista de verificación estandarizada para el seguimiento de los pacientes con EPOC, ya sea en persona, por teléfono o en un entorno virtual/en línea.

REFERENCIAS

El listado completo de referencias para esta guía de bolsillo se puede encontrar en línea en: www.goldcopd.org/pocketguidereferences

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

© 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.
Visite la página web de GOLD en www.goldcopd.org

¡Descargue ahora la App móvil!



Traducción y adaptación del diseño al español por EP Health Marketing S.L.