

**Global Initiative for
Chronic Obstructive
Lung Disease**

**GUÍA DE
BOLSILLO
2023**



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

Una guía para profesionales de la asistencia sanitaria

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 2023



© 2022, 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

CONSEJO DE DIRECCIÓN DE GOLD (2022)

COMITÉ CIENTÍFICO DE GOLD* (2022)

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

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Filadelfia, Pensilvania, 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
Hospital Maciel
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 University Hospitals NHS
Foundation Trust, Reino Unido/National
Heart and Lung Institute, Imperial College
London, Reino Unido/School of Clinical
Medicine, College of Health Sciences,
University of Kwazulu-Natal, Suráfrica

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

Claus Vogelmeier, MD
University of Marburg
Marburgo, Alemania

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
London, Reino Unido

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

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Filadelfia, Pensilvania, 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
Weill Cornell Medical Center/ New York-
Presbyterian Hospital
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, DM FMedSci
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
UMR 1016
Institut Cochin
París, Francia

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

Dave Singh, MD
University of Manchester
Manchester, Reino Unido

Robert Stockley, MD DSc
University Hospital
Birmingham, Reino Unido

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

Jadwiga A. Wedzicha, MD
National Heart & Lung Institute
Imperial College London
London, Reino Unido

DIRECTORA EJECUTIVA DE GOLD

Katie Langefeld, BS
Illinois, Estados Unidos

ASISTENCIA EDITORIAL

Ruth Hadfield, PhD
Macquarie University AIHI,
Sídney, Australia

DISEÑO GRÁFICO

Wendy Stasolla
Imbue Creative
Nueva Jersey, Estados Unidos

*Los conflictos de interés para los Comités GOLD se publican en el sitio web GOLD, www.goldcopd.org.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	iii	<i>Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4)</i>	23
¿QUÉ ES LA EPOC?	1	<i>Antibióticos</i>	24
<i>PUNTOS CLAVE</i>	1	<i>Mucolíticos (mucocinéticos, mucoreguladores) y</i> <i>agentes antioxidantes (N-acetilcisteína,</i> <i>carbocisteína, erdoesteína)</i>	24
DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA EPOC	2	<i>Otros fármacos con potencial para reducir</i> <i>las exacerbaciones</i>	24
<i>PUNTOS CLAVE</i>	2	<i>Intervenciones terapéuticas para reducir la</i> <i>mortalidad den la EPOC</i>	25
DIAGNÓSTICO	2	<i>Otros tratamientos farmacológicos</i>	27
PRESENTACIÓN CLÍNICA	2	REHABILITACIÓN, EDUCACIÓN Y AUTOGESTIÓN	28
<i>Síntomas</i>	2	<i>Rehabilitación pulmonar</i>	28
<i>Tos crónica</i>	3	CUIDADOS DE SOPORTE, PALIATIVOS, TERMINALES Y DE CENTROS PARA PACIENTES TERMINALES	28
<i>Producción de esputo</i>	3	OTROS TRATAMIENTOS	28
<i>Sibilancias y opresión en el pecho</i>	4	MANEJO DE LA EPOC ESTABLE	29
<i>Fatiga</i>	4	<i>PUNTOS CLAVE</i>	29
<i>Características clínicas adicionales en la</i> <i>enfermedad grave</i>	4	IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A LOS FACTORES DE RIESGO	31
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA EPOC	4	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC ESTABLE	32
HISTORIA CLÍNICA	6	<i>Manejo de la terapia inhalada</i>	32
ESPIROMETRÍA	6	<i>Algoritmos para el manejo de la evaluación, inicio</i> <i>y seguimiento del tratamiento farmacológico</i>	34
EVALUACIÓN INICIAL	7	TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC ESTABLE	39
<i>Gravedad de la obstrucción del flujo aéreo</i>	8	<i>Oxigenoterapia</i>	40
<i>Síntomas</i>	9	<i>Soporte respiratorio</i>	41
<i>Evaluación combinada inicial de la EPOC</i>	10	MANEJO DE LAS EXACERBACIONES	43
EVIDENCIA QUE RESPALDA EL TRATAMIENTO DE PREVENCIÓN Y DE MANTENIMIENTO	12	<i>PUNTOS CLAVE</i>	43
<i>PUNTOS CLAVE</i>	12	OPCIONES DE TRATAMIENTO	45
DEJAR DE FUMAR	13	<i>Contexto de tratamiento</i>	45
VACUNACIONES	13	<i>Soporte respiratorio</i>	48
TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA LA EPOC ESTABLE	13	EPOC Y COMORBILIDADES	49
<i>Características generales de las medicaciones</i>	13	<i>PUNTOS CLAVE</i>	49
<i>Broncodilatadores</i>	15	COVID-19 Y EPOC	50
<i>Fármacos antimuscarínicos</i>	16	<i>PUNTOS CLAVE</i>	50
<i>Metilxantinas</i>	16	REFERENCIAS	50
<i>Terapia broncodilatadora combinada</i>	17		
<i>Agentes antiinflamatorios</i>	18		
<i>Corticosteroides inhalados (GCI)</i>	20		
<i>Triple terapia (LABA + LAMA + GCI)</i>	23		
<i>Glucocorticoides orales</i>	23		

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es actualmente una de las tres principales causas de muerte en todo el mundo y el 90% de estas muertes ocurren en países de bajo y mediano ingresos (PIMB).^(1,2) 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 desafío para la salud pública que se puede prevenir y tratar. La EPOC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad crónica mundial; 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.⁽³⁾

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 2023), 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.

¿QUÉ ES LA EPOC?

PUNTOS CLAVE

Definición

- La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una condición pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, producción de esputo y/o exacerbaciones) debido a anomalías de las vías aéreas (bronquitis, bronquiolitis) y/o alvéolos (enfisema) que provocan una obstrucción persistente, a menudo progresiva, del flujo aéreo.

Causas y factores de riesgo

- La EPOC resulta de interacciones gen(G)-ambiente(E) que ocurren a lo largo de la vida(T) del individuo (GETomics) que pueden dañar los pulmones y/o alterar sus procesos normales de desarrollo/envejecimiento.
- Las principales exposiciones ambientales que conducen a la EPOC son el tabaquismo y la inhalación de partículas tóxicas y gases de la contaminación del aire intradomiciliario y ambiental exterior, pero también pueden contribuir otros factores ambientales y del huésped (incluyendo el desarrollo pulmonar anormal y el envejecimiento acelerado de los pulmones).
- El factor de riesgo genético más relevante (aunque raro) para la EPOC identificado hasta la fecha son las mutaciones en el gen SERPINA1 que conducen a la deficiencia de α -1 antitripsina. Otras variantes genéticas también se han asociado a reducción de la función pulmonar y riesgo de EPOC, pero el tamaño de su efecto individual es pequeño.

Criterios de diagnóstico

- En el contexto clínico apropiado (consulte 'Definición' y 'Causas y factores de riesgo' más arriba), la presencia de una limitación del flujo aéreo no completamente reversible (es decir, $FEV_1/FVC < 0,7$ post broncodilatador) medida por espirometría confirma el diagnóstico de EPOC.
- Algunas personas pueden tener síntomas respiratorios y/o lesiones pulmonares estructurales (p. ej., enfisema) y/o anomalías fisiológicas (incluyendo FEV_1 bajo-normal, atrapamiento aéreo, hiperinflación, capacidad de difusión pulmonar reducida y/o disminución rápida del FEV_1) sin obstrucción del flujo aéreo ($FEV_1/FVC \geq 0,7$ post broncodilatador). Estos sujetos están etiquetados como "Pre-EPOC". Se ha propuesto el término 'PRISm' (*Preserved Ratio Impaired Spirometry* o Espirometría Alterada con Relación Conservada) para identificar a aquellos sujetos con una relación normal pero una espirometría anormal. Los sujetos con pre-EPOC o PRISm están en riesgo de desarrollar obstrucción del flujo aéreo con el tiempo, pero no todos lo hacen.

Presentación clínica

- Los pacientes con EPOC normalmente se quejan de disnea, limitación de la actividad y/o tos con o sin producción de esputo y pueden experimentar eventos respiratorios agudos caracterizados por un aumento de los síntomas respiratorios llamados exacerbaciones que requieren medidas preventivas y terapéuticas específicas.
- Los pacientes con EPOC con frecuencia presentan otras comorbilidades que influyen en su estado clínico y pronóstico y que, además, requieren un tratamiento específico. Estas condiciones comórbidas pueden simular y/o agravar una exacerbación aguda.

Nuevas oportunidades

- La EPOC es una enfermedad común, prevenible y tratable, pero el subdiagnóstico generalizado y el diagnóstico erróneo hacen que los pacientes no reciban tratamiento o reciban un tratamiento incorrecto. El diagnóstico apropiado y más temprano de la EPOC puede tener un impacto muy significativo en la salud pública.
- El reconocimiento de que otros factores ambientales distintos al tabaquismo pueden contribuir a la EPOC, que puede comenzar temprano en la vida y afectar a personas jóvenes, y que existen condiciones precursoras (Pre-EPOC, PRISm), abre nuevas ventanas de oportunidad para su prevención, diagnóstico precoz e intervención terapéutica oportuna y adecuada.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

PUNTOS CLAVE

- Se debe **considerar el diagnóstico** de 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, pero la **espirometría forzada** que muestra la presencia de un FEV1/FVC post broncodilatador $<0,7$ es **obligatoria** para establecer el diagnóstico de EPOC.
- Los objetivos de la evaluación inicial de la EPOC son determinar la gravedad de la obstrucción 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), para guiar la terapia.
- Se pueden considerar evaluaciones clínicas adicionales, incluyendo medición de los volúmenes pulmonares, capacidad de difusión, pruebas de ejercicio y/o imágenes pulmonares en pacientes con EPOC con síntomas persistentes después del tratamiento inicial.
- Las enfermedades crónicas concomitantes (multimorbilidad) 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 el estado de salud, las hospitalizaciones y la mortalidad de forma independiente a la obstrucción del flujo aéreo debido a la EPOC.

DIAGNÓSTICO

Debe **considerarse el diagnóstico** de la EPOC en cualquier paciente que presente disnea, tos crónica o producción de esputo y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad (**ver Tabla**), pero la **espirometría forzada** que demuestra la presencia de un FEV1/FVC post broncodilatador $<0,7$ es **obligatoria** para establecer el diagnóstico de EPOC.⁽⁴⁾

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Síntomas

La disnea crónica es el síntoma más característico de la EPOC. La tos con producción de esputo está presente hasta en el 30% de los pacientes. Estos síntomas pueden variar de un día a otro⁽⁵⁾ y pueden preceder al desarrollo de la obstrucción del flujo aéreo por muchos años. Las personas, particularmente aquellas con factores de riesgo de EPOC, que presenten estos síntomas deben ser examinadas para buscar la(s) causa(s) subyacente(s). La obstrucción del flujo aéreo también puede estar presente sin disnea crónica y/o tos y producción de esputo y viceversa.⁽⁶⁾ Aunque la EPOC se define sobre la base de la obstrucción del flujo aéreo, en la práctica la decisión de buscar ayuda médica suele estar determinada por el impacto de los síntomas sobre el estado funcional de un paciente. Una persona puede buscar atención médica ya sea debido a síntomas respiratorios crónicos o por un episodio agudo y transitorio de síntomas respiratorios exacerbados.



Considere el diagnóstico de EPOC y realice una espirometría, si están presentes cualquiera de los siguientes indicadores clínicos: (estos indicadores no son diagnósticos por sí solos, pero la presencia de múltiples indicadores aumenta la probabilidad de presencia de EPOC; en cualquier caso, la espirometría es requerida para establecer el diagnóstico de EPOC).

Disnea que	Es progresiva en el tiempo Empeora con el ejercicio Es persistente
Sibilancias recurrentes	
Tos crónica	Puede ser intermitente y puede ser improductiva
Infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior	
Antecedentes de factores de riesgo	Humo de tabaco (incluyendo preparaciones populares locales) Humo de combustibles domésticos para cocinar y calentar Polvos, vapores, humos, gases y otros productos químicos ocupacionales Factores del huésped (p-ej. factores genéticos, alteraciones en el desarrollo, bajo peso al nacer, prematuridad, infecciones respiratorias en la infancia, etc.)

Tos crónica

La tos crónica suele ser el primer síntoma de la EPOC y el paciente suele descartarla como una consecuencia esperada del tabaquismo y/o de la exposición ambiental. Inicialmente, la tos puede ser intermitente, pero posteriormente puede estar presente todos los días, a menudo durante todo el día. La tos crónica en la EPOC puede ser productiva o no.⁽⁷⁾ En algunos casos, se puede desarrollar una obstrucción significativa del flujo aéreo sin la presencia de tos. En la **tabla** se enumeran otras causas de tos crónica. El síncope durante la tos en pacientes con EPOC grave puede ocurrir debido a los rápidos aumentos de la presión intratorácica durante los ataques prolongados de tos. Los ataques de tos también pueden causar fracturas costales, que a veces son asintomáticas.

Producción de esputo

Los pacientes con EPOC comúnmente generan pequeñas cantidades de esputo constante al toser. La producción regular de esputo durante tres o más meses en dos años consecutivos (en ausencia de otras condiciones que puedan explicarlo) es la definición clásica de bronquitis crónica,⁽⁸⁾ pero esta es una definición un tanto arbitraria que no refleja la totalidad del rango de producción de esputo que ocurre en la EPOC (consulte la discusión detallada en el **Capítulo 1 del Informe GOLD 2023**). La producción de esputo a menudo es difícil de evaluar porque los pacientes pueden tragar esputo en lugar de expectorarlo, un hábito que está sujeto a variaciones culturales y según el sexo significativas. Además, la producción de esputo puede ser intermitente con periodos de exacerbación intercalados con periodos de remisión.⁽⁹⁾ Los pacientes que producen grandes volúmenes de esputo pueden tener bronquiectasias subyacentes.^(10,11) La presencia de esputo purulento refleja un aumento en los mediadores inflamatorios,^(12,13) y su desarrollo puede identificar la aparición de una exacerbación bacteriana, aunque la asociación es relativamente débil.^(13,14)

Otras causas de tos crónica

INTRATORÁCICA

- Asma
- Cáncer de pulmón
- Tuberculosis
- Bronquiectasias
- Insuficiencia cardíaca izquierda
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Fibrosis quística
- Tos idiopática

EXTRATORÁCICA

- Rinitis alérgica crónica
- Síndrome del Goteo Nasal Posterior (SGPN)
- Síndrome de Tos de las Vías Respiratorias Superiores (STVRS)
- Reflujo gastroesofágico
- Medicación (p.ej. inhibidores de la ECA)

Sibilancias y opresión en el pecho

Las sibilancias inspiratorias y/o espiratorias y la opresión torácica son síntomas que pueden variar entre días y en el transcurso de un solo día. Alternativamente, pueden estar presentes sibilancias inspiratorias o espiratorias generalizadas en la auscultación. La opresión torácica a menudo sigue al esfuerzo, está mal localizada, es de carácter muscular y puede surgir de la contracción isométrica de los músculos intercostales. La ausencia de sibilancias u opresión torácica no excluye el diagnóstico de EPOC, ni tampoco la presencia de estos síntomas confirma un diagnóstico de asma.

Fatiga

La fatiga es la sensación subjetiva de cansancio o agotamiento y es uno de los síntomas más comunes y angustiosos que experimentan las personas con EPOC.⁽¹⁵⁾ Las personas con EPOC describen su fatiga como una sensación de “cansancio general” o como una sensación de “falta de energía”.^(16,17) La fatiga afecta la capacidad del paciente para realizar actividades de la vida diaria y su calidad de vida.

Características clínicas adicionales en la enfermedad grave

La pérdida de peso, la pérdida de masa muscular y la anorexia son problemas comunes en pacientes con EPOC grave y muy grave.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Tienen importancia pronóstica^(21,22) y también pueden ser signo de otras enfermedades, como tuberculosis o cáncer de pulmón, y por lo tanto siempre deben ser investigados. El edema de los tobillos puede indicar la presencia de *cor pulmonale*. Los síntomas de depresión y/o ansiedad merecen una indagación específica a la hora de obtener la historia clínica, ya que son frecuentes en la EPOC,⁽²³⁾ se asocian a peor estado de salud, mayor riesgo de exacerbaciones e ingreso hospitalario a urgencia, y son tratables.⁽²⁴⁾

DIAGNÓSTICO

En algunos pacientes con EPOC, el diagnóstico diferencial con el asma es difícil utilizando las pruebas actuales de diagnóstico por imágenes y fisiológicas, ya que ambas condiciones comparten expresiones clínicas y rasgos comunes.⁽²⁵⁾ La mayoría de los otros posibles diagnósticos diferenciales son más fáciles de distinguir de la EPOC (**ver Tabla**).

Diagnóstico	Características sugerentes
EPOC	Síntomas levemente progresivos Antecedentes de tabaquismo u otros factores de riesgo
Asma	Obstrucción variable del flujo aéreo 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 Con frecuencia ocurre en niños Antecedentes familiares de asma
Insuficiencia cardiaca congestiva	La radiografía de tórax muestra cardiomegalia, edema pulmonar Las pruebas de la función pulmonar indican una restricción de volumen y no una limitación del flujo aéreo
Bronquiectasias	Grandes volúmenes de esputo purulento Se asocia con frecuencia a infección bacteriana La radiografía/TC tórax muestra dilatación bronquial
Tuberculosis	Inicio a todas las edades La radiografía de tórax muestra un infiltrado pulmonar Confirmación microbiológica Prevalencia local elevada de tuberculosis
Bronquiolitis obliterante	Puede ocurrir en la infancia 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 mayoría 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 hiperinflación

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).

HISTORIA CLÍNICA

Una historia clínica detallada de un nuevo paciente del que se sabe o se sospecha que tiene EPOC debe incluir:

- ▶ *Exposición del paciente a factores de riesgo*, como el tabaquismo y la exposición ambiental (intradomiciliaria/ambiental exterior).
- ▶ *Antecedentes médicos*, incluyendo eventos precoces (prematuridad, bajo peso al nacer, tabaquismo materno durante el embarazo, exposición pasiva al tabaquismo durante la infancia), asma, alergia, sinusitis o pólipos nasales; infecciones respiratorias en la infancia; VIH; tuberculosis.
- ▶ *Antecedentes familiares de EPOC u otra enfermedad respiratoria crónica*.
- ▶ *Patrón de desarrollo de los síntomas*: la EPOC generalmente se desarrolla en la vida adulta y la mayoría de los pacientes son conscientes de una mayor dificultad para respirar, “resfriados de invierno” más frecuentes o prolongados y cierta restricción social durante varios años antes de buscar ayuda médica.
- ▶ *Antecedentes de exacerbaciones u hospitalizaciones previas por trastorno respiratorio*. Los pacientes pueden ser conscientes del empeoramiento periódico de los síntomas incluso si estos episodios no se han identificado como exacerbaciones de la EPOC.
- ▶ *Presencia de comorbilidades*, como cardiopatías, osteoporosis, trastornos musculoesqueléticos, ansiedad y depresión, y neoplasias malignas que también pueden contribuir a la restricción de la actividad.
- ▶ *Impacto de la enfermedad en la vida del paciente*, incluyendo la limitación de la actividad, el trabajo perdido y el impacto económico, el efecto en las rutinas familiares, los sentimientos de depresión o ansiedad, el bienestar y la actividad sexual.
- ▶ *Apoyo social y familiar a disposición del paciente*.
- ▶ *Posibilidades de reducción de los factores de riesgo*, especialmente el abandono del hábito tabáquico.

ESPIROMETRÍA

La espirometría forzada es la medida más reproducible y objetiva de la obstrucción del flujo aéreo. Es una prueba no invasiva, reproducible, económica y fácilmente disponible. La medición espirométrica de buena calidad es posible en cualquier entorno de atención médica y todos los trabajadores de la salud que atienden a personas con EPOC deben tener acceso a la espirometría. En la tabla se resumen algunos de los factores necesarios para lograr resultados precisos con la prueba.^(26,27) A pesar de su buena sensibilidad, la medición del flujo espiratorio máximo por sí sola no se puede usar de manera confiable como la única prueba de diagnóstico debido a su débil especificidad.^(28,29)

El criterio espirométrico para la obstrucción del flujo aéreo seleccionado por GOLD sigue siendo una relación post broncodilatador de FEV1/FVC <0,7. Este criterio es simple e independiente de los valores de referencia porque se relaciona con variables medidas en el mismo individuo y se ha utilizado en todos los ensayos clínicos que forman la base de la evidencia de la cual se extraen las recomendaciones de tratamiento. Cabe señalar que el uso de un cociente FEV1/FVC fijo (< 0,7) para definir la obstrucción del flujo aéreo puede dar lugar a un sobrediagnóstico de EPOC en ancianos^(30,31) y a un subdiagnóstico en adultos jóvenes,⁽³¹⁾ especialmente en caso de enfermedad leve, en comparación con el uso de un corte basado en el límite inferior de la normalidad (LIN) para FEV1/FVC.

Consideraciones al realizar una espirometría

PREPARACIÓN	<ul style="list-style-type: none">• Los espirómetros deben generar una copia física o tener una pantalla digital de la curva de espiración para permitir la detección de errores técnicos o tener un indicador automático para identificar una prueba insatisfactoria y su motivo• El supervisor de la prueba necesita formación en técnica óptima y control de calidad• Se requiere el máximo esfuerzo del paciente para realizar la prueba para evitar la subestimación de los valores y, por lo tanto, errores en el diagnóstico y el tratamiento
REALIZACIÓN	<ul style="list-style-type: none">• La espirometría debe realizarse siguiendo recomendaciones nacionales y/o internacionales^a• Las trazas de volumen/tiempo espiratorio deben ser uniformes y libres de irregularidades• La pausa entre inspiración y espiración debe ser menor a un segundo• El registro debe prolongarse lo suficiente para que se alcance una meseta de volumen, que puede tardar más de 15 segundos en la enfermedad grave• Tanto el FVC como el FEV1 deben ser el valor más alto obtenido de cualquiera de las tres curvas técnicamente satisfactorias y los valores de FVC y FEV1 en estas tres curvas no deben variar en más del 5% o 150 ml, lo que sea mayor• La relación FEV1/FVC debe tomarse de la curva técnicamente aceptable con la mayor suma de FVC y FEV1
BRONCODILATACIÓN	<ul style="list-style-type: none">• Los posibles protocolos de dosificación son 400 mcg de agonista beta₂ de acción corta, 160 mcg de anticolinérgico de acción corta o una combinación de ambas clases de fármacos^b; el FEV1 debe medirse 10-15 minutos después de administrar un agonista beta₂ de acción corta, o 30-45 minutos después de un anticolinérgico de acción corta o una combinación de ambas clases de fármacos• Los pacientes que ya estén en tratamiento broncodilatador, en los que se solicite una espirometría con fines de seguimiento, no necesitan suspender su tratamiento habitual para la espirometría
EVALUACIÓN	<ul style="list-style-type: none">• Las mediciones de espirometría se evalúan mediante la comparación de los resultados con los valores de referencia apropiados en función de la edad, la altura, el sexo y la raza• La presencia de un FEV1/FVC post broncodilatador <0,7 confirma la presencia de obstrucción al flujo aéreo no completamente reversible

^aMiller et al. *Eur Respir J* 2005;26(2):319; ^bPellegrino et al. *Eur Respir J* 2005;26(5):948.

EVALUACIÓN INICIAL

Tras haber confirmado el diagnóstico de EPOC mediante espirometría, con el fin de orientar el tratamiento de la EPOC, la evaluación debe centrarse en determinar los siguientes cuatro aspectos fundamentales:

- ▶ Gravedad de la limitación del flujo aéreo
- ▶ Naturaleza y magnitud de los síntomas actuales del paciente
- ▶ Antecedentes de exacerbaciones moderadas y graves
- ▶ Presencia y tipo de otras enfermedades (multimorbilidad)

Gravedad de la obstrucción del flujo aéreo

En presencia de una relación FEV1/FVC <0,7, la evaluación de **la gravedad de la limitación del flujo aéreo** en la EPOC (teniendo en cuenta que esto puede ser diferente de la gravedad de la enfermedad) se basa en el valor post broncodilatador de FEV1 (% del esperado). Los puntos de corte espirométricos específicos se proponen con fines de simplicidad (**Tabla**).



Grados GOLD y gravedad de la obstrucción del flujo aéreo en la EPOC (basado en el FEV1 post broncodilatador)

En pacientes con EPOC (FEV1/FVC <0,7):

GOLD 1:	Leve	FEV1 ≥80% del valor esperado
GOLD 2:	Moderada	50% ≤ FEV1 <80% del valor esperado
GOLD 3:	Grave	30% ≤ FEV1 <50% del valor esperado
GOLD 4:	Muy grave	FEV1 <30% del valor esperado



Escala de disnea del MRC modificada

POR FAVOR, MARQUE EL RECUADRO QUE PROCEDA EN SU CASO | UN SOLO RECUADRO | Grados 0-4

Grado 0 de mMRC	Grado 1 de mMRC	Grado 2 de mMRC	Grado 3 de mMRC	Grado 4 de mMRC
Solo me falta el aire al realizar ejercicio intenso	Me falta el aire al andar deprisa en plano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada	No puedo mantener el paso de otras personas de mi misma edad en plano o tengo que detenerme para respirar al andar en llano a mi propio paso.	Me detengo para respirar después de andar unos 100 metros o después de andar pocos minutos en plano	Tengo demasiada dificultad respiratoria para salir de casa o me cuesta respirar al vestirme o desvestirme
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Referencia: ATS (1982) Am Rev Respir Dis. Nov;126(5):952-6.

Síntomas

Debido a que solo existe una correlación débil entre la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (**Tabla**) y los síntomas experimentados por el paciente o el deterioro de su estado de salud,^(32,33) se requiere una evaluación formal de los síntomas mediante cuestionarios validados.

Cuestionario de disnea: escala de disnea modificada del Medical Research Council (mMRC)

La escala mMRC fue el primer cuestionario desarrollado para medir la disnea, que es un síntoma clave en muchos pacientes con EPOC, aunque a menudo no se reconoce.⁽³⁴⁾ (**Tabla**) Cabe destacar que la puntuación mMRC se relaciona bien con otras medidas multidimensionales del estado de salud⁽³⁵⁾ y predice el riesgo de mortalidad futura.^(36,37)



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	0 <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Estoy muy triste	Puntuación
Nunca toso	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Siempre estoy tosiendo	
No tengo nada de flema (mucosidad) en el pecho	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	
Duermo sin problemas	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	
Tengo mucha energía	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	No tengo nada de energía	

PUNTUACIÓN TOTAL:

Referencia: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.

Cuestionarios multidimensionales

Actualmente se reconoce que la EPOC afecta a los pacientes más allá de la disnea.⁽³⁸⁾ Por esta razón, se recomiendan cuestionarios multidimensionales. Los cuestionarios específicos de la enfermedad más completos sobre el estado de salud, como el Cuestionario Respiratorio Crónico (CRQ)⁽³⁹⁾ y el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ)⁽⁴⁰⁾ son herramientas de investigación importantes, pero son demasiado complejos para usar en la práctica habitual. Se han desarrollado medidas integrales más breves, como la Prueba de Evaluación de la EPOC (CAT™) y el Cuestionario de Control de la EPOC (CCQ®), que son adecuadas para su uso en la clínica. A continuación, analizamos el CAT™ y el SGRQ.

El CAT™[†] es un cuestionario de 8 ítems que evalúa el estado de salud en pacientes con EPOC (**Figura**).⁽⁴¹⁾ Fue desarrollado para ser aplicable en todo el mundo y las traducciones validadas están disponibles en una amplia gama de idiomas. El puntaje varía de 0 a 40, se correlaciona muy de cerca con el SGRQ y ha sido ampliamente documentado en numerosas publicaciones.⁽⁴²⁾

El SGRQ es la medida integral más ampliamente documentada; puntuaciones <25 son poco frecuentes en pacientes con EPOC diagnosticada⁽⁴³⁾ y puntuaciones ≥25 son muy poco frecuentes en personas sanas.^(44,45) Por lo tanto, se recomienda utilizar una puntuación de síntomas equivalente a la puntuación SGRQ ≥25 como umbral para considerar el tratamiento regular de los síntomas, incluyendo la disnea, especialmente porque esto corresponde al rango de gravedad observado en los pacientes reclutados para los ensayos que han proporcionado la base de la evidencia para las recomendaciones de tratamiento. El punto de corte equivalente para el CAT™ es 10.⁽⁴⁶⁾ No se puede calcular una puntuación de mMRC equivalente porque un punto de corte simple de disnea no puede equivaler a un punto de corte de puntuación integral de síntomas. La gran mayoría de los pacientes con un SGRQ ≥25 tendrán un mMRC ≥1; sin embargo, los pacientes con mMRC <1 también pueden tener otros síntomas de la EPOC.⁽⁴⁷⁾ Por esta razón, se recomienda el uso de una evaluación integral de los síntomas. Sin embargo, debido a que el uso del mMRC está muy extendido, todavía se incluye un mMRC ≥2 como umbral para separar “menos dificultad para respirar” de “más dificultad para respirar”. No obstante, se advierte a los usuarios que se requiere la evaluación de otros síntomas.⁽⁴⁷⁾

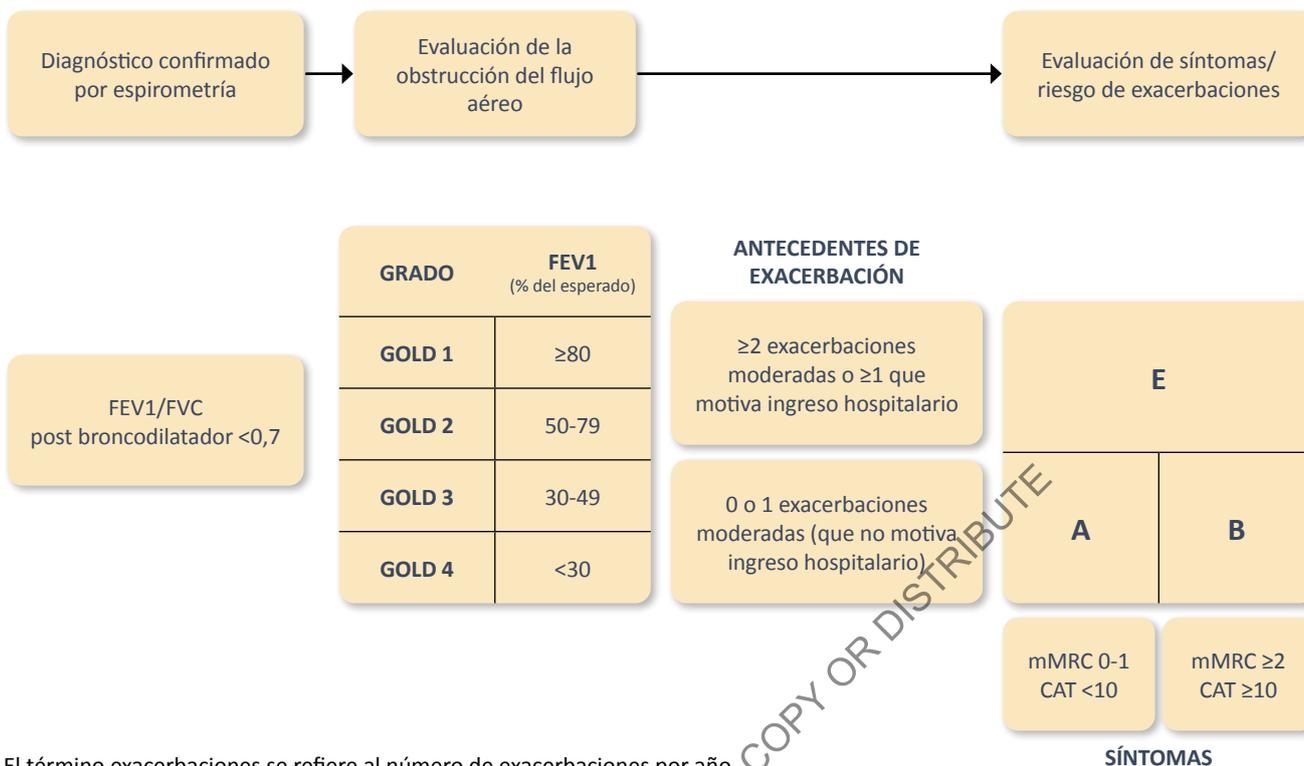
Evaluación combinada inicial de la EPOC

En 2011, GOLD propuso pasar del sistema de clasificación espirométrico simple para la evaluación y el tratamiento de la gravedad de la enfermedad a una estrategia de evaluación combinada basada en el nivel de los síntomas (mMRC o CAT™), la gravedad de la limitación del flujo aéreo (grados GOLD 1-4), y la frecuencia de exacerbaciones previas. Esta clasificación se propuso para orientar el tratamiento farmacológico inicial. El principal paso adelante logrado por esta estrategia de evaluación combinada fue incorporar los resultados informados por los pacientes y resaltar la importancia de la prevención de las exacerbaciones en el tratamiento de la EPOC. La versión inicial de la evaluación combinada se basó tanto en la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo (grados GOLD 1-4) como en la frecuencia de exacerbaciones previas para evaluar el riesgo de exacerbaciones.

La gravedad de la obstrucción del flujo aéreo se eliminó posteriormente de este esquema de evaluación combinado considerando su menor precisión a nivel individual (en comparación con el nivel de población) para predecir los resultados e impulsar las decisiones de tratamiento, al tiempo que hizo más complejo el uso de la clasificación por parte de los médicos.^(33,48-50)

Ahora, en este documento de 2023, GOLD propone una nueva evolución de la herramienta de evaluación combinada ABCD que reconoce la relevancia clínica de las exacerbaciones, independientemente del nivel de síntomas del paciente. La **Figura** presenta esta nueva propuesta. Los grupos A y B no han cambiado, pero los grupos C y D ahora se fusionan en un solo grupo denominado “E” para resaltar la relevancia clínica de las exacerbaciones. Reconocemos que esta propuesta tendrá que ser validada por la investigación clínica adecuada.

[†]La prueba de evaluación de la EPOC fue desarrollada por un grupo multidisciplinario de expertos internacionales en la EPOC con el apoyo de GSK. La prueba de evaluación de la EPOC y el logotipo CAT™ son marcas comerciales del grupo de empresas GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Reservados todos los derechos. Las actividades de GSK con respecto a COPD Assessment Test™ son supervisadas por una junta directiva que incluye expertos externos independientes, uno de los cuales preside la junta.



COPYRIGHT MATERIALS - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

EVIDENCIA QUE RESPALDA EL TRATAMIENTO DE PREVENCIÓN Y DE MANTENIMIENTO

PUNTOS CLAVE

- Dejar de fumar es clave. El reemplazo de la nicotina y la farmacoterapia 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.
- Actualmente, no hay evidencia que respalde la efectividad y la seguridad de los cigarrillos electrónicos como ayuda para dejar de fumar.
- La terapia farmacológica 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 caída de la función pulmonar y la mortalidad.
- Cada tratamiento farmacológico debe ser individualizado 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.
- Las vacunas frente a la COVID-19 son altamente efectivas contra la infección por SARS-CoV-2 y las personas con EPOC deben recibir la vacuna para la COVID-19 de acuerdo con las recomendaciones nacionales.
- 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; tos ferina, tétanos y difteria) en pacientes con EPOC que no fueron vacunados en la adolescencia, así como el uso rutinario de la vacuna contra el herpes zóster en todos los pacientes con EPOC.
- La rehabilitación pulmonar con sus componentes básicos, incluyendo el entrenamiento físico combinado con la educación específica de la enfermedad, mejora la capacidad de ejercicio, los síntomas y la calidad de vida en todos los estratos de gravedad de la EPOC.
- En pacientes con hipoxemia crónica grave en reposo ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg o < 60 mmHg si hay *cor pulmonale* o policitemia secundaria), la oxigenoterapia a largo plazo mejora la supervivencia.
- En pacientes con EPOC estable y 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 pacientes con hipercapnia crónica grave y antecedentes de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda, la ventilación no invasiva a largo plazo puede reducir la mortalidad y prevenir reingresos hospitalarios.
- En ciertos pacientes seleccionados que presentan un enfisema avanzado, refractario al tratamiento médico óptimo, la cirugía o los tratamientos intervencionistas broncoscópicos pueden ser beneficiosos.
- Los cuidados paliativos son eficaces para controlar los síntomas en la EPOC avanzada.

DEJAR DE FUMAR

Una proporción significativa de pacientes con EPOC continúa fumando a pesar de saber que tiene la enfermedad (aproximadamente el 40% de los pacientes con EPOC son fumadores actuales), y este comportamiento tiene un impacto negativo en el pronóstico y progresión de la enfermedad.⁽⁵¹⁾ Dejar de fumar es la medida que más impacta sobre la historia natural 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.⁽⁵²⁾ 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.⁽⁵³⁾

VACUNACIONES

Las personas con EPOC deben recibir todas las vacunas recomendadas de acuerdo con las guías locales pertinentes (Tabla).

Vacunación para la EPOC estable



- Se recomienda la vacunación antigripal en personas con EPOC (**Evidencia B**).
- La OMS y el CDC recomiendan la vacunación contra el SARS-CoV-2 (COVID-19) para las personas con EPOC (**Evidencia B**).
- El CDC recomienda una dosis de la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente (PCV20); o una dosis de la vacuna antineumocócica conjugada 15-valente (PCV15) seguida de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23) en personas con EPOC (**Evidencia B**).
- La vacunación antineumocócica ha mostrado reducir la incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad y las exacerbaciones en personas con EPOC (**Evidencia B**).
- El CDC recomienda la vacuna Tdap (dTap/dTPa) para proteger frente a pertussis (tos ferina) en personas con EPOC que no fueron vacunadas en la adolescencia (**Evidencia B**) y la vacuna contra el herpes zóster para proteger contra el herpes zóster en adultos con EPOC ≥ 50 años (**Evidencia B**).

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. Los ensayos clínicos individuales no han sido lo suficientemente concluyentes para demostrar que la farmacoterapia puede reducir la caída del FEV1.⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾ Sin embargo, una revisión sistemática que combina datos de 9 estudios demostró una reducción en la caída del FEV1 de 5,0 ml/año en los brazos de tratamiento activo en comparación con los brazos de placebo.⁽⁵⁹⁾ La diferencia entre los brazos de tratamiento que contienen broncodilatadores de acción prolongada y los brazos de placebo fue de 4,9 ml/año. La diferencia entre los brazos de tratamiento que contienen corticosteroides inhalados y los brazos de placebo fue de 7,3 ml/año. Aunque debemos ser conscientes del beneficio potencial de la farmacoterapia para reducir la caída de la función pulmonar, se necesitan más investigaciones para identificar los pacientes que tendrían mayor beneficio.

Medicación de mantenimiento de uso frecuente en la EPOC*



Nombre genérico del fármaco	Tipo de inhalador	OPCIONES DE ADMINISTRACIÓN			Duración de acción
		Nebulizador	Oral	Inyección	
Agonistas β_2					
De acción corta (SABA)					
Fenoterol	MDI	✓	Comprimidos, jarabe		4-6 horas
Levalbuterol	MDI	✓			6-8 horas
Salbutamol (albuterol)	MDI y DPI	✓	Comprimidos, jarabe, comprimidos de liberación prolongada	✓	4-6 horas 12 horas (liberación prolongada)
Terbutalina	DPI		Comprimidos	✓	4-6 horas
De acción prolongada (LABA)					
Arformoterol		✓			12 horas
Formoterol	DPI	✓			12 horas
Idacaterol	DPI				24 horas
Olodaterol	SMI				24 horas
Salmeterol	MDI y 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 β_2 de acción corta y un anticolinérgico en un solo dispositivo (SABA+LAMA)					
Fenoterol/ipratropio	SMI	✓			6-8 horas
Salbutamol/ipratropio	SMI, MDI				6-8 horas
Combinación de un agonista β_2 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 β_2 de acción prolongada y corticosteroides en un solo dispositivo (LABA+GCI)					
Formoterol/beclometasona	MDI, DPI				12 horas
Formoterol/budesonida	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+GCI)					
Fluticasona/umeclidinio/vilanterol	DPI				24 horas
Beclometasona/formoterol/glicopirronio	MDI, DPI				12 horas
Budesonida/formoterol/glicopirrolato	MDI				12 horas
Inhibidores de fosfodiesterasa-4					
Roflumilast			Comprimidos		24 horas
Agentes mucolíticos					
Erdosteína			Comprimidos		12 horas
Carbocisteína [†]			Comprimidos		
N-acetilcisteína [†]			Comprimidos		

*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.

Las clases de medicamentos comúnmente utilizados 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.⁽⁶⁰⁾

Broncodilatadores

Los broncodilatadores son medicamentos que mejoran el FEV1 y/o modifican otras variables espirométricas. Actúan alterando el tono del músculo liso de las vías aéreas y las mejoras en el flujo espiratorio reflejan el ensanchamiento de las vías aéreas más que los cambios en la retracción elástica pulmonar. Los broncodilatadores tienden a reducir la hiperinflación dinámica en reposo y durante el ejercicio,^(61,62) y mejoran la tolerancia al ejercicio. El alcance de estos cambios, especialmente en pacientes con EPOC grave y muy grave, no son fáciles de predecir a partir de los cambios del FEV1 medido en reposo.^(63,64)

Las curvas de dosis-respuesta del broncodilatador (cambio en el FEV1) son relativamente planas con todas las clases de broncodilatadores.⁽⁶⁵⁻⁷¹⁾ El aumento de la dosis de un agonista beta₂ o un anticolinérgico en un orden de magnitud, especialmente cuando se administra con un nebulizador, parece proporcionar un beneficio subjetivo en los episodios agudos⁽⁷²⁾ pero no son necesariamente útiles en la enfermedad estable.⁽⁷³⁾ Los medicamentos broncodilatadores en la EPOC se administran con mayor frecuencia de manera regular para prevenir o reducir los síntomas. La toxicidad también está relacionada con la dosis (ver **Tabla**). Por lo general, no se recomienda el uso regular de broncodilatadores de acción corta.

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 agonistas beta₂ de acción prolongada (LABA). El efecto de los SABA normalmente desaparece en 4 a 6 horas.^(67,68) El uso regular y según sea necesario de SABA mejora el FEV1 y los síntomas.⁽⁷⁴⁾ Los LABA muestran una duración de acción de 12 horas o más y no excluyen un beneficio adicional de la terapia SABA según necesidad.⁽⁷⁵⁾

El formoterol y el salmeterol son LABA administrados dos veces al día que proporcionan una mejoría significativa del FEV1 y los volúmenes pulmonares, la disnea, el estado de salud, la frecuencia de exacerbaciones y el número de hospitalizaciones,⁽⁷⁶⁾ pero carecen de efecto sobre la mortalidad o la caída de la función pulmonar. El indacaterol es un LABA administrado una vez al día que mejora la dificultad respiratoria,^(77,78) el estado de salud⁽⁷⁸⁾ y la frecuencia de exacerbaciones.⁽⁷⁸⁾ Algunos pacientes experimentan tos después de la inhalación de indacaterol. El olodaterol y el vilanterol son LABA administrados una vez al día que mejoran la función pulmonar y los síntomas respiratorios.^(79,80)

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,⁽⁸¹⁾ y el consumo de oxígeno puede aumentar en condiciones de reposo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica,⁽⁸²⁾ 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,⁽⁸³⁾ pero la importancia clínica de estos cambios es incierta. A pesar de las preocupaciones 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.^(76,84,85)

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.⁽⁸⁶⁾ 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.⁽⁸⁷⁾ Los antagonistas antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA), como 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.⁽⁸⁶⁾

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.⁽⁸⁸⁾ Entre los LAMA, algunos se administran una vez al día (tiotropio y umeclidinio), otros dos veces al día (aclidinio) y algunos están aprobados para una dosis diaria en algunos países y dos veces al día en otros (glucopirrolato).^(86,89) Los tratamientos con LAMA (tiotropio) mejoran los síntomas, incluyendo tos y expectoración, y el estado de salud.^(86,90,91) También mejoran la efectividad de la rehabilitación pulmonar^(92,93) y reducen la frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones relacionadas.⁽⁹⁰⁾ Los ensayos clínicos han mostrado un mayor efecto sobre la frecuencia de exacerbaciones con el tratamiento con LAMA (tiotropio) en comparación con el tratamiento con LABA.^(94,95)

Efectos adversos

Los fármacos anticolinérgicos inhalados se absorben mal y ello limita los efectos sistémicos molestos que se observan con la atropina.^(86,96) 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.^(87,97) Aunque se han informado síntomas urinarios ocasionales, no hay datos que demuestren una relación causal verdadera.⁽⁹⁸⁾ 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.^(99,100) En un amplio ensayo clínico a largo plazo en pacientes con EPOC, el tiotropio asociado a otras terapias estándar no tuvo ningún efecto sobre el riesgo cardiovascular.⁽⁵⁸⁾ Si bien hubo algunas preocupaciones iniciales con respecto a la seguridad de la administración de tiotropio a través del inhalador Respimat[®],⁽¹⁰¹⁾ los hallazgos de un amplio ensayo no mostraron diferencias en la mortalidad o frecuencia de exacerbación al comparar el tiotropio en un inhalador de polvo seco y el inhalador Respimat[®].⁽¹⁰²⁾ Hay menos datos de seguridad disponibles para los otros LAMA, pero la frecuencia de efectos secundarios anticolinérgicos para los medicamentos de esta clase parece ser baja y generalmente similar. El uso de soluciones con mascarilla puede precipitar glaucoma agudo, probablemente como resultado directo del contacto entre la solución y el ojo.⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾

Metilxantinas

Continúa habiendo una controversia respecto a los efectos exactos de los derivados de la xantina. Pueden actuar como inhibidores no selectivos de la fosfodiesterasa, pero también se ha informado que tienen una serie de acciones no broncodilatadoras, cuya importancia se cuestiona.⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾ No se dispone de datos en EPOC sobre la duración de acción de las preparaciones de xantina convencionales, o incluso de liberación lenta.

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. Muchas otras variables fisiológicas y fármacos modifican el metabolismo de la teofilina. Se ha informado de una mejor función de los músculos inspiratorios en pacientes tratados con metilxantinas,⁽¹⁰⁶⁾ pero no está claro si esto refleja una reducción en el atrapamiento aéreo o un efecto primario en los músculos esqueléticos respiratorios. Todos los estudios que han demostrado la eficacia de la teofilina en la EPOC se realizaron con preparaciones de liberación prolongada.

Existe evidencia que indica un efecto broncodilatador modesto en comparación con placebo en la EPOC estable.⁽¹⁰⁹⁾ La adición de teofilina al salmeterol produce una mejoría del FEV1 y de la dificultad respiratoria superior a la que se observa con el salmeterol solo.^(110,111) Estudios anteriores informaron de evidencia contradictoria con respecto al efecto de

la teofilina a dosis bajas sobre la frecuencia de exacerbación.^(112,113) Un estudio que investigó la efectividad de agregar dosis bajas de teofilina a los GCI en pacientes con EPOC con mayor riesgo de exacerbación no mostró diferencias en comparación con placebo en el número de exacerbaciones de EPOC durante un periodo de un año.⁽¹¹⁴⁾ Un amplio ensayo controlado con placebo no mostró ningún efecto de la teofilina oral sola o en combinación con prednisolona 5 mg al día sobre las exacerbaciones de la EPOC grave.⁽¹¹⁵⁾

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 solo cuando se alcanzan dosis próximas a las tóxicas.^(107,109) Las metilxantinas son inhibidores no específicos de todos los subconjuntos de enzimas fosfodiesterasas, lo que explica su amplia gama de efectos tóxicos. Los problemas incluyen arritmias auriculares y ventriculares (que pueden resultar fatales) y convulsiones de gran mal (que pueden ocurrir independientemente de los antecedentes epilépticos previos). Otros efectos secundarios incluyen dolor de cabeza, insomnio, náuseas y acidez estomacal, y estos pueden ocurrir dentro del rango terapéutico de los niveles séricos de teofilina. Estos medicamentos tienen interacciones significativas con medicamentos de uso común como la eritromicina (pero no la azitromicina), ciertos antibióticos de quinolona (ciprofloxacina, pero no ofloxacina), alopurinol, cimetidina (pero no ranitidina), inhibidores de la captación de serotonina (fluvoxamina) y el inhibidor de la 5-lipoxigenasa zileuton.

Terapia broncodilatadora combinada

La combinación de broncodilatadores con diferentes mecanismos de acción y duraciones 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.^(116,117) Las combinaciones de SABA y SAMA son superiores en comparación con cualquiera de los componentes individuales para mejorar el FEV1 y los síntomas.⁽¹¹⁸⁾ El tratamiento con formoterol y tiotropio en inhaladores separados tiene un impacto mayor en el FEV1 que cualquiera de los componentes por separado.⁽¹¹⁹⁾ Existen numerosas combinaciones disponibles de un LABA y LAMA en un solo inhalador. Estas combinaciones mejoran la función pulmonar en comparación con placebo;⁽¹¹⁶⁾ y esta mejora es también 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.⁽¹²⁰⁾ En los estudios donde el criterio de valoración principal son los resultados informados 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.⁽¹²¹⁻¹²⁴⁾ En un ensayo clínico, el tratamiento combinado con LABA + LAMA tuvo mayor beneficio en la calidad de vida en comparación con placebo o sus componentes broncodilatadores individuales en pacientes con una mayor carga de síntomas iniciales.⁽¹²⁵⁾ Un ensayo clínico mostró que LABA + LAMA mejoró la función y los síntomas respiratorios en comparación con la monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada en pacientes sintomáticos con bajo riesgo de exacerbaciones y que no reciben corticosteroides inhalados.⁽¹²⁶⁾ 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⁽¹²⁸⁾ (ver **Tabla**). Estos hallazgos se han mostrado en personas de diferentes grupos étnicos (asiáticos y europeos).⁽¹²⁹⁾

La mayoría de los estudios con combinaciones de LABA + LAMA se han realizado en pacientes con baja frecuencia 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.⁽¹³⁰⁾ Otro amplio estudio encontró que la combinación de un LABA con un LAMA no redujo tanto como se esperaba la frecuencia de exacerbaciones en comparación con un LAMA solo.⁽¹³¹⁾ 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 + GCI.⁽¹³²⁾ Sin embargo, otro estudio en una población con alto riesgo de exacerbaciones (≥ 2 exacerbaciones y/o una hospitalización en el año anterior) informó de que LABA + GCI disminuyó las exacerbaciones en mayor medida que la combinación de LABA + LAMA a recuentos elevados de eosinófilos en sangre periférica (ver **Capítulo 3 del Informe GOLD 2023**).⁽¹³³⁾ Un amplio estudio farmacoepidemiológico observacional encontró una efectividad similar de LABA + LAMA y LABA + GCI pero un riesgo significativamente mayor de neumonía en aquellos tratados con LABA + GCI.⁽¹³⁴⁾

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 prevenir o reducir los síntomas (**Evidencia A**)
- El uso regular y según demanda de SABA y SAMA mejora el FEV1 y los síntomas (**Evidencia A**)
- Las combinaciones de SABA y SAMA son superiores comparados a los componentes individuales por separado para mejorar el FEV1 y los síntomas (**Evidencia A**)
- Los LABA y los LAMA producen una mejoría significativa de la función pulmonar, la disnea y el estado de salud y reducen la frecuencia de exacerbaciones (**Evidencia A**)
- Los LAMA tienen un efecto superior al de los LABA en la reducción de las exacerbaciones (**Evidencia A**) y las hospitalizaciones (**Evidencia B**)
- El tratamiento combinado con un LABA + LAMA mejora el FEV1 y reduce los síntomas en comparación con la monoterapia (**Evidencia A**)
- El tratamiento combinado con LABA + LAMA reduce las exacerbaciones en comparación con la monoterapia (**Evidencia B**)
- El tiotropio mejora la efectividad de la rehabilitación pulmonar incrementando la capacidad de ejercicio (**Evidencia B**)
- La teofilina ejerce un pequeño efecto broncodilatador en la EPOC estable (**Evidencia A**), y esto se asocia con un modesto beneficio sobre los síntomas (**Nivel de evidencia B**)
- La terapia en un solo inhalador puede resultar más conveniente y efectiva que el uso de múltiples inhaladores

Agentes antiinflamatorios

Hasta la fecha, las exacerbaciones (p. ej., frecuencia 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**).



<p>Corticosteroides inhalados</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Un GCI combinado con un LABA es más efectivo que los componentes individuales para mejorar la función pulmonar y el estado de salud y reducir las exacerbaciones en pacientes con exacerbaciones frecuentes y EPOC de moderada a muy grave (Evidencia A) • El tratamiento regular con GCI aumenta el riesgo de neumonía, especialmente en aquellos con enfermedad grave (Evidencia A) • Un recuento menor de eosinófilos en sangre periférica y esputo se asocia a mayor presencia de proteobacterias, en particular <i>Haemophilus</i>, aumento de las infecciones bacterianas y neumonía • Independientemente del uso de GCI, existe evidencia de que un recuento de eosinófilos en sangre periférica <2% aumenta el riesgo de neumonía (Evidencia C) • La triple terapia inhalada de LABA + LAMA + GCI mejora la función pulmonar, los síntomas y el estado de salud, y reduce las exacerbaciones, en comparación con LABA + GCI, LABA + LAMA o LAMA en monoterapia (Evidencia A). Datos recientes sugieren un efecto beneficioso de la triple terapia inhalada frente a las combinaciones de dosis fijas de LABA + LAMA sobre la mortalidad en pacientes con EPOC sintomática con antecedentes de exacerbaciones frecuentes y/o graves • La terapia con un solo inhalador puede ser más conveniente y efectiva que múltiples inhaladores
<p>Glucocorticoides orales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El uso a largo plazo de glucocorticoides orales tiene numerosos efectos secundarios (Evidencia A) sin evidencia de beneficios (Evidencia C)
<p>Inhibidores de PDE4</p>	<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 (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 + GCI (Evidencia A)
<p>Antibióticos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento a largo plazo con azitromicina y eritromicina reduce las exacerbaciones a lo largo de un año (Evidencia A) • El tratamiento con azitromicina se asocia con aumento de la incidencia de resistencia bacteriana (Evidencia A) y a un deterioro en las pruebas de audición (Evidencia B)
<p>Mucorreguladores y agentes antioxidantes</p>	<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 (Evidencia B)
<p>Otros agentes antiinflamatorios</p>	<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 (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 (Evidencia C) • No se han evaluado adecuadamente los antileucotrienos en pacientes con EPOC

Corticosteroides inhalados (GCI)

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.^(135,136) La relevancia clínica de este efecto aún no se ha establecido completamente.

Los datos *in vivo* sugieren que la relación dosis-respuesta y la seguridad a largo plazo (>3 años) de los GCI en pacientes con EPOC no están claras y requieren más investigación.⁽¹³²⁾ Dado que los efectos de los GCI 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 GCI en términos de función pulmonar y frecuencia de exacerbación, aunque la magnitud del efecto es menor en los fumadores habituales o crónicos en comparación con los fumadores leves o exfumadores.^(133,137)

Eficacia de los GCI (solos)

La mayoría de los estudios ha encontrado que el tratamiento regular con GCI solos no modifica la disminución a largo plazo del FEV1 ni la mortalidad en pacientes con EPOC.⁽¹³⁸⁾ Los estudios y metanálisis que evalúan el efecto del tratamiento regular con GCI solos sobre la mortalidad en pacientes con EPOC no han proporcionado evidencia concluyente de beneficio.⁽¹³⁸⁾ En el estudio 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.⁽¹³⁹⁾ Sin embargo, no se observó un aumento en la mortalidad en la EPOC en pacientes tratados con furoato de fluticasona en el ensayo *Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with High Cardiovascular Risk (SUMMIT)*.⁽¹⁴⁰⁾ 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.⁽¹⁴¹⁾ Varios estudios han investigado si existe una relación entre el tratamiento con GCI y el riesgo de cáncer de pulmón, con resultados contradictorios.⁽¹⁴²⁾

GCI en combinación con terapia broncodilatadora de acción prolongada

En pacientes con EPOC de moderada a muy grave y exacerbaciones, un GCI 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.^(143,144) 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.^(139,140)

La mayoría de los estudios que encontraron un efecto beneficioso de la combinación de dosis fija (FDC) de LABA + GCI con respecto a LABA solo sobre la tasa de exacerbación, reclutaron pacientes con antecedentes de al menos una exacerbación en el año anterior.⁽¹⁴³⁾ Un estudio controlado aleatorizado (ECA) pragmático realizado en un entorno de atención primaria en el Reino Unido comparó una combinación de LABA + GCI 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 consultas médicas 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 + GCI y los patrones de práctica médica únicos en la región del Reino Unido donde se realizó el estudio.⁽¹⁴⁵⁾

Recuento de eosinófilos en sangre

Varios estudios han mostrado que los recuentos de eosinófilos en sangre predicen la magnitud del efecto del GCI (añadido al tratamiento con broncodilatadores de mantenimiento regular) para prevenir futuras exacerbaciones.^(133,146-150) Existe una relación continua entre el recuento de eosinófilos en sangre y los efectos del GCI; se observan pequeños y/o ningún efecto con recuentos de eosinófilos más bajos, con efectos incrementales observados con recuentos de eosinófilos más altos.⁽¹⁵¹⁾ El modelo de datos indica que los regímenes que contienen GCI tienen poco o ningún efecto con un recuento de

eosinófilos en sangre <100 células/ μl ,⁽¹⁴⁶⁾ por lo que este umbral se puede usar para identificar pacientes con una probabilidad baja de beneficio del tratamiento con GCI. Además, los niveles bajos de eosinófilos en sangre y esputo se asocian a mayor presencia de proteobacterias,⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾ en particular *Haemophilus*, y aumento de las infecciones bacterianas y neumonía.⁽¹⁵⁵⁾ Por lo tanto, los recuentos más bajos de eosinófilos en sangre pueden identificar a las personas con perfiles de microbioma asociados a mayor riesgo de empeoramiento clínico debido a especies bacterianas patógenas. El umbral de un recuento de eosinófilos en sangre >300 células/ μl identifica la parte superior de la relación continua entre eosinófilos e GCI, y puede usarse para identificar a los pacientes con la mayor probabilidad de beneficio del tratamiento con GCI.

Existe evidencia de que, en promedio, los recuentos de eosinófilos en sangre son más altos en pacientes con EPOC, aunque hay superposición con los controles.^(156,157) Los recuentos más altos de eosinófilos en sangre en pacientes con EPOC se asocian a un aumento en el número de eosinófilos en los pulmones y la presencia de niveles más altos de marcadores de inflamación tipo 2 en las vías respiratorias.^(158,159) Estas diferencias en la inflamación de las vías respiratorias pueden explicar la respuesta diferencial al tratamiento con GCI según el recuento de eosinófilos en sangre.⁽¹⁵¹⁾

Los umbrales de <100 células/ μl y ≥ 300 células/ μl deben considerarse estimaciones, más que valores de corte precisos, que pueden predecir diferentes probabilidades de beneficio del tratamiento.⁽¹⁵¹⁾

Las fuentes de evidencia incluyen: 1) Análisis *post-hoc* que comparan LABA + GCI *versus* LABA;^(146,147,149) 2) análisis preespecificados que comparan la triple terapia *versus* LABA + LAMA o LAMA;^(133,148,150) y 3) otros análisis que comparan LABA + GCI *versus* LABA + LAMA⁽¹⁶⁰⁾ o que estudian la retirada de GCI.⁽¹⁶¹⁻¹⁶³⁾

El efecto del tratamiento de los regímenes que contienen GCI (LABA + LAMA + GCI y LABA + GCI frente a LABA + LAMA) es mayor en pacientes con alto riesgo de exacerbación (≥ 2 exacerbaciones y/o una hospitalización en el año anterior).^(132,133,148) Por lo tanto, el uso de los recuentos de eosinófilos en sangre para predecir los efectos de los GCI 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 GCI y el recuento de eosinófilos en sangre, pero aún queda por explorar.

La repetibilidad de los recuentos de eosinófilos en sangre en una amplia población de atención primaria parece razonable,⁽¹⁶⁴⁾ aunque se observa una mayor variabilidad en umbrales más altos.⁽¹⁶⁵⁾ Se observa una mejor reproducibilidad en los umbrales más bajos (por ejemplo, 100 células/ μl).⁽¹⁶⁶⁾ En general, por lo tanto, los recuentos de eosinófilos en sangre pueden ayudar a los médicos a estimar la probabilidad de una respuesta preventiva beneficiosa al agregar GCI al tratamiento broncodilatador regular y, por lo tanto, pueden usarse como biomarcador junto con la evaluación clínica al tomar decisiones sobre el uso de GCI.

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 relación⁽¹⁶⁷⁾ o con una relación positiva.^(168,169) Es probable que las diferencias entre los estudios estén relacionadas con diferentes antecedentes de exacerbaciones previas y el uso de GCI. 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. Se observó una mayor disminución del FEV1 en pacientes con EPOC leve a moderada con recuentos de eosinófilos en sangre más altos en una población donde el uso de GCI era bajo,⁽¹⁷⁰⁾ destacando la posible utilidad de los recuentos de eosinófilos en sangre como un biomarcador pronóstico para el deterioro de la función pulmonar cuando el uso de GCI no es factor de confusión. En individuos más jóvenes sin EPOC, los recuentos más altos de eosinófilos en sangre se asocian a un mayor riesgo de desarrollo posterior de EPOC.⁽¹⁷¹⁾

Los factores a considerar al iniciar el tratamiento con GCI en combinación con uno o dos broncodilatadores de acción prolongada se muestran en la **Figura**.⁽¹⁷²⁾

Efectos adversos

Existe evidencia de alta calidad de ensayos controlados aleatorizados (ECA) de que el uso de GCI se asocia a una mayor prevalencia de candidiasis oral, voz ronca, hematomas en la piel y neumonía.⁽¹³⁸⁾ Este riesgo excesivo se ha confirmado en estudios de GCI que utilizan furoato de fluticasona, incluso a dosis bajas.⁽¹⁷⁴⁾ 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) $< 25 \text{ kg/m}^2$, un grado deficiente de disnea MRC y/o limitación grave del flujo aéreo.^(175,176) Independientemente del uso de GCI, existe evidencia de que un recuento de eosinófilos en sangre $< 2\%$ aumenta el riesgo de desarrollar neumonía.⁽¹⁷⁷⁾ En estudios de pacientes con EPOC moderada, los GCI solos o en combinación con un LABA no aumentaron el riesgo de neumonía.^(140,176)



Factores a considerar cuando se inicia tratamiento con GCI

Factores a considerar cuando se añade GCI a broncodilatadores de acción prolongada:

(Tener en cuenta que el contexto es diferente cuando se considera la retirada de los GCI):

RECOMENDACIÓN FUERTE PARA SU USO	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
RECOMENDACIÓN PARA SU USO	Una exacerbación moderada de EPOC al año [#]
	Recuento de eosinófilos de 100 a < 300 células/ μl
EN CONTRA DE SU USO	Eventos repetidos de neumonía
	Recuento de eosinófilos < 100 células/ μl
	Antecedentes de infección por micobacterias

[#]a pesar de una terapia de mantenimiento apropiada con broncodilatador de acción prolongada (ver Figura 4 y Tabla 3.4 del informe GOLD completo para recomendaciones);

*tener en cuenta que el recuento de eosinófilos en sangre debe verse como un *continuum*; los valores indicados representan puntos de corte aproximados; es probable que los recuentos de eosinófilos fluctúen.

Adaptado y reproducido con el permiso de ©ERS 2019: European Respiratory Journal 52(6)1801219; DOI:10.1183/13993003.01219-2018. Publicado el 13 de diciembre de 2018

Los datos de los ECA han arrojado resultados variados con respecto al riesgo de disminución de la densidad ósea y fracturas con el tratamiento con GCI, lo que puede deberse a diferencias en los diseños de los estudios y/o diferencias entre los compuestos de GCI.^(56,174,178-180) Los resultados de los estudios observacionales sugieren que el tratamiento con GCI también podría estar asociado a un mayor riesgo de diabetes/mal control de la diabetes,⁽¹⁸¹⁾ cataratas,⁽¹⁸²⁾ e infección por micobacterias.⁽¹⁸³⁾ Se ha encontrado un mayor riesgo de tuberculosis tanto en estudios observacionales como en un metanálisis de ECA.⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾ En ausencia de datos de ECA sobre estos temas, no es posible obtener conclusiones firmes.⁽¹⁸⁷⁾ El uso de GCI y la incidencia cáncer de pulmón se analiza en el **Capítulo 6 del Informe GOLD 2023**.

Retirada de GCI

Los datos de los estudios de retirada proporcionan resultados controvertidos con respecto a las consecuencias sobre la función pulmonar, los síntomas y las exacerbaciones.⁽¹⁸⁸⁻¹⁹²⁾ Algunos estudios han mostrado un aumento de las exacerbaciones y/o síntomas después de la retirada de GCI, mientras que otros no. Ha habido evidencia de una disminución modesta en el FEV1 (aproximadamente 40 ml) con la retirada de GCI,⁽¹⁹²⁾ que podría estar asociada a un aumento del nivel de eosinófilos circulantes de base.⁽¹⁶¹⁾ Un estudio que examinó la retirada de GCI en un contexto de tratamiento con doble broncodilatación demostró que tanto la pérdida de FEV1 como un aumento en la frecuencia de exacerbacio-

nes asociadas a la retirada de GCI fueron mayores entre los pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l en el basal.⁽¹⁶³⁾ 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 GCI.

Triple terapia (LABA/LAMA/GCI)

El aumento en el tratamiento inhalado a LABA más LAMA más GCI (triple terapia) puede ocurrir mediante varias estrategias⁽¹⁹³⁾ 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 + GCI.^(133,148,150,194-201)

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 terapia sin GCI.⁽²⁰²⁾ Dos grandes ensayos controlados aleatorizados de un año revisados más adelante (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.^(203,204) Estos datos se discutirán en la sección “Intervenciones terapéuticas para reducir la mortalidad por EPOC”.

Glucocorticoides orales

Los glucocorticoides orales tienen numerosos efectos secundarios, incluyendo la miopatía por esteroides⁽²⁰⁵⁾ que puede contribuir a producir debilidad muscular, disminución de la capacidad funcional e insuficiencia respiratoria en personas 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 al departamento de emergencias reducen la tasa de fracaso del tratamiento, la tasa de recaída y mejoran la función pulmonar y la disnea.⁽²⁰⁶⁾ Por el contrario, los estudios prospectivos sobre los efectos a largo plazo de los glucocorticoides orales en la EPOC estable son limitados.^(207,208) 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)

La acción principal de los inhibidores de PDE4 es reducir la inflamación inhibiendo la degradación del AMP cíclico intracelular.⁽²⁰⁹⁾ El roflumilast es un medicamento oral sin actividad broncodilatadora directa que se administra una vez al día. 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.⁽²¹⁰⁾ Los efectos sobre la función pulmonar también se observan cuando se añade roflumilast a broncodilatadores de acción prolongada⁽²¹¹⁾ y en pacientes que no están controlados con combinaciones de dosis fija de LABA + GCI.⁽²¹²⁾ Se ha informado que los efectos beneficiosos de roflumilast son mayores en pacientes con antecedentes de hospitalización debido a exacerbación aguda.^(213,214) 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.⁽²¹⁵⁾ Los más frecuentes son diarrea, náuseas, disminución del apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, trastornos del sueño y dolor de cabeza. Los efectos adversos han llevado a un aumento de las tasas de retirada de los ensayos clínicos. Los efectos adversos parecen ocurrir temprano durante el tratamiento, son reversibles y disminuyen con el tiempo con la continuación del tratamiento. En estudios controlados se ha observado una pérdida de peso inexplicada promedio de 2 kg y se recomienda controlar el peso durante el tratamiento, además de evitar el tratamiento con roflumilast en pacientes con bajo peso. 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^(216,217) y un estudio que examinó la eficacia de la quimioprofilaxis realizada en los meses de invierno durante un periodo de 5 años concluyó que no hubo ningún beneficio.⁽²¹⁸⁾ Estudios posteriores han demostrado que el uso regular de algunos antibióticos puede reducir la frecuencia de exacerbaciones.^(219,220)

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.⁽²²¹⁻²²³⁾ El uso de azitromicina se asoció a mayor incidencia de resistencia bacteriana, prolongación del intervalo QTc y deterioro de las pruebas de audición.⁽²²³⁾ Un análisis *post-hoc* sugiere un beneficio menor en fumadores activos.⁽²¹⁴⁾ No hay datos que demuestren la eficacia o seguridad de tratamiento crónico con azitromicina para prevenir las exacerbaciones de la EPOC más allá de un año de tratamiento.

La terapia por pulsos con moxifloxacina (400 mg/día durante 5 días cada 8 semanas) en pacientes con bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes no tuvo un efecto beneficioso sobre la frecuencia de exacerbaciones en general.⁽²²⁴⁾

Mucolíticos (mucocinéticos, mucoreguladores) y agentes antioxidantes (N-acetilcisteína, carbocisteína, erdoesteína)

En pacientes con EPOC que no reciben GCI, el tratamiento regular con mucolíticos como carbocisteína y N-acetilcisteína (NAC) puede reducir las exacerbaciones y mejorar modestamente el estado de salud.⁽²²⁵⁻²²⁸⁾ Por el contrario, se ha demostrado que la erdoesteína puede tener un efecto significativo sobre las exacerbaciones (leves) independientemente del tratamiento concomitante con GCI. 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.⁽²²⁹⁾

Otros fármacos con potencial para reducir las exacerbaciones

Cuatro grandes estudios de fase 3 han investigado la eficacia del anticuerpo monoclonal anti-IL-5 mepolizumab⁽²³⁰⁾ y el anticuerpo anti-receptor de IL-5- α benralizumab⁽²³¹⁾ 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 frecuencia 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 eosinofílica 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.^(232,233)

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.⁽²³⁴⁾

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.⁽²³⁵⁾ 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.⁽²³⁶⁾ Se ha informado de 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.⁽²³⁷⁾

No hay evidencia de que la suplementación con vitamina D tenga un impacto positivo sobre las exacerbaciones en pacientes no seleccionados.⁽²³⁸⁾ En un metanálisis, la suplementación con vitamina D redujo la frecuencia de exacerbación en pacientes con niveles basales bajos de vitamina D.⁽²³⁹⁾



Evidencia que respalda una reducción en la mortalidad con terapia farmacológica y no farmacológica en pacientes con EPOC

Terapia	ECA*	Efecto del tratamiento en la mortalidad	Características del paciente
Terapia farmacológica			
LABA + LAMA + GCI ¹	Sí	Reducción del riesgo relativo de la triple terapia en inhalador único comparado con terapia dual con BDAP: IMPACT HR 0,72 (IC 95%: 0,53, 0,99) ETHOS HR 0,51 (IC 95%: 0,33, 0,80)	Personas sintomáticas con antecedentes de exacerbaciones frecuentes y/o graves
Terapia no farmacológica			
Dejar de fumar ²	Sí	HR para grupo con cuidado habitual comparado con grupo de intervención (dejar de fumar) HR 1,18 (IC 95%: 1,02-1,37)	Asintomático o levemente sintomático
Rehabilitación pulmonar ^{3#}	Sí	Ensayos antiguos: RR 0,28 (IC 95%: 0,10, 0,84) ^{3a} Ensayos recientes: RR 0,68 (IC 95%: 0,28, 1,67) ^{3b}	Hospitalizado por exacerbación de la EPOC (durante o ≤4 semanas posterior al alta)
Oxigenoterapia a largo plazo ⁴	Sí	NOTT, >19 horas de oxígeno continuo vs. ≤13 horas: reducción 50% ^{4a} MRC: ≥15 horas vs. sin oxígeno: reducción 50% ^{4b}	PaO ₂ ≤55 o <60 mmHg con <i>cor pulmonale</i> o policitemia secundaria
Ventilación con presión positiva no invasiva ⁵	Sí	12% en NPPV (alto nivel IPAP) y 33% en control (HR 0,24; IC 95%: 0,11, 0,49) ⁵	EPOC estable con marcada hipercapnia
Cirugía de reducción del volumen pulmonar ⁶	Sí	0,07 muertes/personas-año (LVRS) vs. 0,15 muertes/personas-año (TU) RR para muerte 0,47 (p=0,005) ⁶	Enfisema del lóbulo superior y baja capacidad de ejercicio

*ECA con análisis preespecificado del resultado de mortalidad (resultado principal y secundario); #resultados no concluyentes probablemente debido a diferencias en la rehabilitación pulmonar a lo largo de un amplio rango de pacientes y escenarios.

1. Ensayos IMPACT (Lipson et al. 2020) y ETHOS (Martinez et al. 2021); 2. Lung Health Study (Anthonisen et al. 2005); 3. a) Puhan et al. (2011) y b) Puhan et al. 2016; 4. a) NOTT (NOTT, 1980) y b) MRC (MRC, 1981); 5. Ensayo de Kohlein (Kohlein et al. 2014); 6. Ensayo NETT (Fishman et al. 2003)

BDAP, broncodilatador de acción prolongada; GCI, corticosteroides inhalados; IPAP, presión positiva inspiratoria; LABA, agonista β₂ de acción prolongada; LAMA, antimuscarínico de acción prolongada; NPPV, ventilación con presión positiva no invasiva; LVRS, cirugía de reducción del volumen pulmonar; TU, tratamiento usual.

Intervenciones terapéuticas para reducir la mortalidad por EPOC

La EPOC es la tercera causa de muerte en todo el mundo, provocando 3,23 millones de muertes en 2019. Todavía estamos aprendiendo sobre los mecanismos que causan la muerte en pacientes con EPOC. Ha sido difícil demostrar los beneficios de las modalidades terapéuticas sobre la mortalidad en los ECA, lo que requiere poblaciones grandes y/o una duración prolongada del seguimiento y/o poblaciones muy seleccionadas con un riesgo de muerte alto pero prevenible durante el seguimiento. Además, el bajo número de eventos dificulta el análisis de la mortalidad específica de la enfermedad (p. ej., respiratoria o cardiovascular) en la mayoría de los ensayos. La **Tabla** presenta un resumen de las terapias farmacológicas y no farmacológicas con evidencia de eficacia en la reducción de la mortalidad de los pacientes con EPOC.

Terapia farmacológica

Estudios previos como el estudio clínico TORCH⁽¹³⁹⁾ y el estudio SUMMIT⁽²⁴⁰⁾ no lograron demostrar la eficacia de una combinación LABA + GCI para reducir la mortalidad (resultado principal) de los pacientes con EPOC en comparación con el placebo. Estos ensayos no requerían antecedentes de exacerbaciones previas. El ensayo de tratamiento con LAMA más grande, UPLIFT, en el análisis por intención de tratar, es decir, 30 días después de la finalización del período de estudio, no demostró una reducción en la mortalidad (resultado secundario) en comparación con placebo. La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio utilizaron un GCI.

Recientemente, surgieron evidencias de dos grandes estudios clínicos aleatorizados, IMPACT⁽¹³³⁾ y ETHOS,⁽²⁰⁴⁾ de que las combinaciones triples inhaladas de dosis fija (LABA + LAMA + GCI) reducen la mortalidad por todas las causas en comparación con la terapia de broncodilatación de acción prolongada inhalada dual. Estos ensayos se enriquecieron para pacientes sintomáticos (CAT ≥ 10) con antecedentes de exacerbaciones frecuentes (≥ 2 exacerbaciones moderadas) y/o graves (≥ 1 exacerbación que requirió ingreso hospitalario).

Terapia no farmacológica

Dejar de fumar. Del *Lung Health Study*, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que incluyó pacientes con EPOC asintomáticos o levemente sintomáticos tratados con un programa de intervención para dejar de fumar de 10 semanas y seguidos hasta 14,5 años, la tasa de mortalidad general se redujo en el grupo de intervención para dejar de fumar en comparación con el grupo de atención habitual.⁽²⁴¹⁾

Rehabilitación pulmonar (RP). Una revisión sistemática de ECA informó de una reducción en la mortalidad de los pacientes a los que se les inició la RP durante la hospitalización o 4 semanas después del alta en comparación con los que no la tuvieron.⁽²⁴²⁾ Estos resultados han sido corroborados por evidencia del mundo real, de una gran cohorte basada en la población de 190 000 pacientes hospitalizados por EPOC, en los que el inicio de la RP dentro de los 90 días posteriores al alta, aunque raro, se asoció a una reducción significativa de la mortalidad.⁽²⁴³⁾

Oxigenoterapia a largo plazo (LTOT). El beneficio de supervivencia de la LTOT en la EPOC demostrado en dos estudios a principios de la década de 1980 sentó las bases para el tratamiento domiciliario a largo plazo de la hipoxemia. El *Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT)* (≥ 19 horas de oxígeno continuo en comparación con ≤ 13 horas)⁽²⁴⁴⁾ y el *Medical Research Council (MRC)* (≥ 15 horas en comparación con no oxígeno),⁽²⁴⁵⁾ dos ECA en pacientes con EPOC con PaO₂ en reposo ≤ 55 mmHg o < 60 mmHg con *cor pulmonale* o policitemia secundaria, mostraron un beneficio en la supervivencia. No se encontró un beneficio significativo de la LTOT en pacientes con desaturación moderada.⁽²⁴⁶⁾

Ventilación con presión positiva no invasiva (NPPV). Metanálisis recientes^(247,248) han mostrado resultados positivos de la NPPV a largo plazo en pacientes con EPOC estable. Aunque los resultados de los ECA han sido inconsistentes en cuanto a supervivencia, los ensayos más amplios con la mortalidad como resultado principal, que reclutaron pacientes con hipercapnia marcada y aplicaron niveles más altos de IPAP, demostraron una reducción de la mortalidad.^(249,250)

Trasplante de pulmón y cirugía de reducción del volumen pulmonar (LVRS). Debido a la ausencia de ensayos aleatorios, se han utilizado datos observacionales para estimar el beneficio de supervivencia del trasplante de pulmón, en relación con permanecer "sin trasplante". El beneficio de supervivencia del trasplante varió según el grupo de enfermedades, con un beneficio esperado a los 2 años en 2/5 de los pacientes con EPOC trasplantados.⁽²⁵¹⁾

Se ha demostrado que la LVRS prolonga la supervivencia en comparación con el tratamiento médico en un grupo muy selecto de pacientes con EPOC grave, con enfisema predominante del lóbulo superior y baja capacidad de ejercicio.⁽²⁵²⁾ Entre los pacientes sin enfisema del lóbulo superior y alta capacidad de ejercicio, la mortalidad fue mayor en el grupo de cirugía que en el grupo de tratamiento médico.

En resumen, los datos disponibles sugieren que varios tratamientos farmacológicos y no farmacológicos pueden reducir la mortalidad. Análisis o estudios adicionales pueden ayudar a determinar si subgrupos específicos de pacientes demuestran un mayor beneficio de supervivencia.

Otros tratamientos farmacológicos

En la **Tabla** se resumen otros tratamientos farmacológicos para la EPOC.



Otros tratamientos farmacológicos

Tratamiento sustitutivo de alfa-1 antitripsina

- El tratamiento sustitutivo por vía intravenosa puede retardar la progresión del enfisema (**Evidencia B**).

Antitusígenos

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

Vasodilatadores

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



Rehabilitación pulmonar, autogestión 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 (**Evidencia A**).
- La rehabilitación pulmonar reduce las hospitalizaciones en los pacientes que han tenido una exacerbación reciente (≤ 4 semanas tras la hospitalización previa) (**Evidencia B**).
- La rehabilitación pulmonar lleva a una reducción en los síntomas de ansiedad y depresión (**Evidencia A**).

Educación y autogestión

- No se ha demostrado que la educación sanitaria por sí sola sea efectiva (**Evidencia C**).
- Una intervención de autogestión con comunicación con un profesional de la salud mejora el estado de salud y reduce las hospitalizaciones y las visitas al departamento de emergencias (**Evidencia B**).

Programas de asistencia integrada

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

REHABILITACIÓN, EDUCACIÓN Y AUTOGESTIÓN

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 otros, entrenamiento físico, educación, intervención de autogestión con el objetivo de cambiar el comportamiento, diseñado para mejorar el estado físico y psicológico de las personas con enfermedades respiratorias crónicas y promover la adherencia a largo plazo a comportamientos que mejoran la salud” (ver **Tabla**).⁽²⁵³⁾

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

Cuidados paliativos, terminales y de centros para pacientes terminales en la EPOC



- Los opiáceos, la estimulación eléctrica neuromuscular (NMES), el oxígeno y los ventiladores que soplan aire en la cara pueden aliviar la disnea (**Evidencia C**)
- En pacientes desnutridos, la suplementación nutricional puede mejorar la fuerza de los músculos respiratorios y el estado general de salud (**Evidencia B**)
- La fatiga se puede mejorar mediante la educación para el autocontrol, la rehabilitación pulmonar, el apoyo nutricional y las intervenciones mente-cuerpo (**Evidencia B**)

OTROS TRATAMIENTOS

Oxigenoterapia y soporte respiratorio en la EPOC estable



Oxigenoterapia

- La administración de oxígeno a largo plazo aumenta la supervivencia en los pacientes con una hipoxemia arterial crónica grave en reposo (**Evidencia A**)
- En pacientes con EPOC estable y desaturación arterial moderada en reposo o inducida 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 (**Evidencia A**)
- La oxigenación en reposo al nivel del mar no descarta la aparición de una hipoxemia grave al viajar en avión (**Evidencia C**)

Soporte respiratorio

- La 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 ($\text{PaCO}_2 \geq 53$ mmHg) (**Evidencia B**)

MANEJO DE LA EPOC ESTABLE

PUNTOS CLAVE

- La estrategia de manejo de la EPOC estable debe basarse predominantemente en la evaluación de los síntomas y los antecedentes 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 al flujo aéreo, los síntomas, los antecedentes de exacerbaciones, la exposición a factores de riesgo y las comorbilidades (ver **Figura**) para guiar el tratamiento. La evaluación se resume en el **Capítulo 2 del Informe GOLD 2023**.

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 (rasgos tratables) 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.

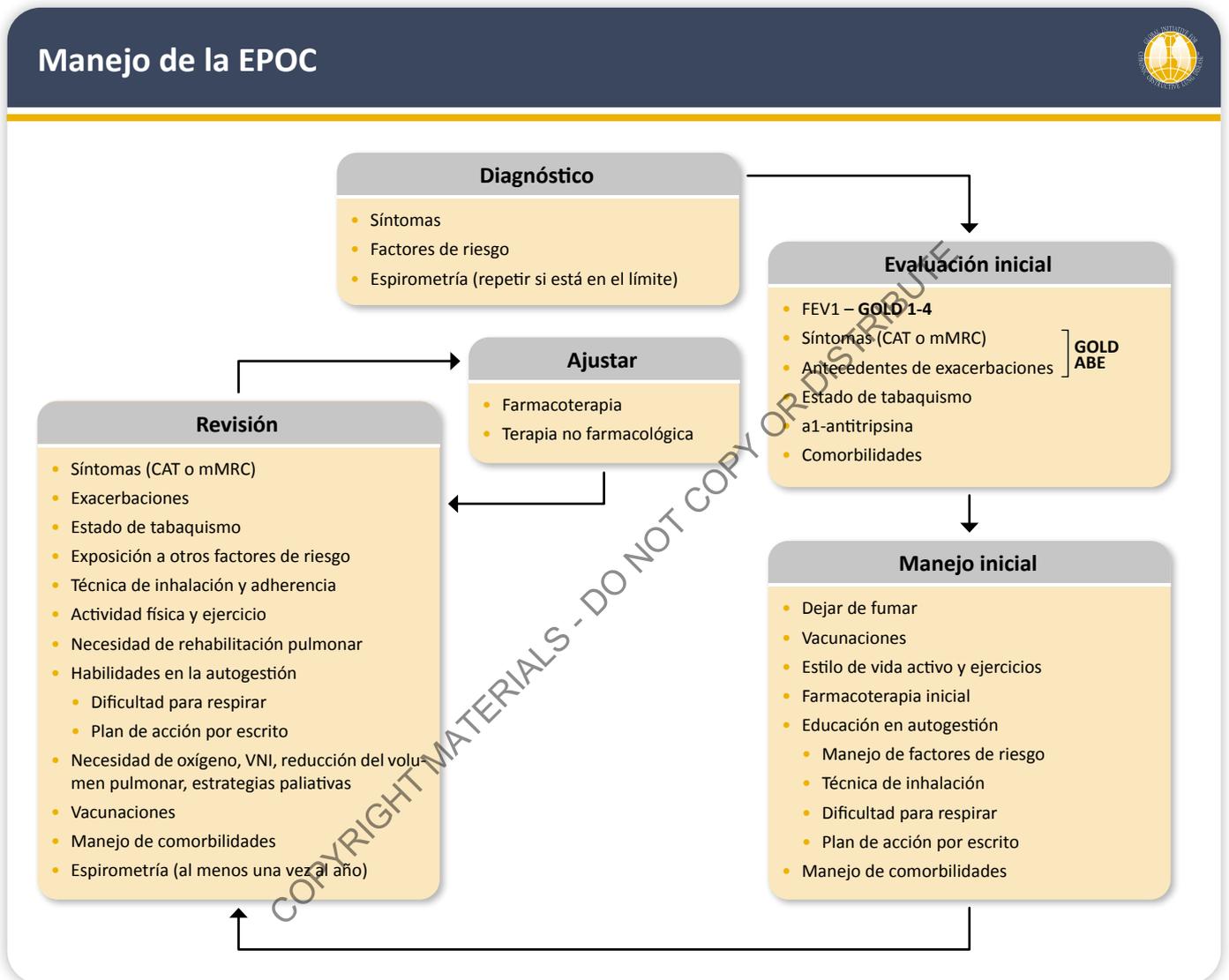
Tras la evaluación, el tratamiento inicial debe abordar la reducción de la exposición a los factores de riesgo, incluido el abandono del hábito de fumar. Se debe ofrecer la vacunación y los pacientes deben recibir consejos generales sobre una vida saludable, incluida la dieta, y que el ejercicio físico es seguro y se recomienda para las personas con EPOC. La farmacoterapia inicial debe basarse en el grupo GOLD del paciente (ver **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 según recomendaciones específicas, independientemente de la presencia de EPOC (ver **Figura**).

Se debe realizar seguimiento de los pacientes después de un intervalo adecuado (más corto en pacientes más graves y más largo en pacientes menos graves) y se debe evaluar el nivel de síntomas (usando las puntuaciones CAT o mMRC) y la frecuencia de exacerbaciones. Se deben evaluar el efecto del tratamiento y los posibles efectos adversos, y reevaluar las comorbilidades.

En cada visita médica 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. La necesidad de oxigenoterapia, soporte respiratorio no invasivo, reducción del volumen pulmonar y enfoques paliativos también deben considerarse individualmente, y el plan de acción debe actualizarse en consecuencia. La espirometría debe repetirse al menos una vez al año. Si el paciente ya está recibiendo tratamiento broncodilatador, este no debe interrumpirse para realizar la espirometría.

Ya no se hace referencia a la superposición de asma y EPOC (ACO), sino que se hace énfasis en que el asma y la EPOC son trastornos diferentes, aunque pueden compartir algunos rasgos tratables y características clínicas comunes (p. ej., eosinofilia, cierto grado de reversibilidad). El asma y la EPOC pueden coexistir en un paciente individual. Si se sospecha un diagnóstico concomitante de asma, la farmacoterapia debe seguir principalmente las recomendaciones para el asma, pero también se pueden necesitar enfoques farmacológicos y no farmacológicos para la EPOC.

La terapia farmacológica y no farmacológica debe ajustarse según necesidad (ver más abajo) y se deben realizar revisiones adicionales (ver **Figura**).



El objetivo del tratamiento de la EPOC es reducir los síntomas y reducir el riesgo futuro (Tabla).



Objetivos para el tratamiento de la EPOC estable

- Alivio de los síntomas
- Mejora de la tolerancia al ejercicio
- Mejora del estado de salud



REDUCCIÓN DE SÍNTOMAS

Y

- Prevención de la progresión de la enfermedad
- Prevención y tratamiento de las exacerbaciones
- Reducción de la mortalidad



REDUCCIÓN DEL RIESGO

IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A LOS FACTORES DE RIESGO

La identificación y reducción de la exposición a factores de riesgo es importante no solo para la prevención de la EPOC sino también como parte del tratamiento de un paciente con EPOC. Fumar cigarrillos es el factor de riesgo más común y fácilmente identificable para la EPOC, y se debe alentar continuamente a todas las personas que fuman a dejar de fumar. También se debe abordar la reducción de la exposición personal total a polvos, humos y gases ocupacionales, y a los contaminantes del aire doméstico y exterior.



Identificar y reducir la exposición a factores de riesgo

- Las intervenciones para dejar de fumar deben llevarse a cabo activamente en todas las personas con EPOC (**Evidencia A**)
- Se debe recomendar ventilación eficiente, cocinas no contaminantes e intervenciones similares (**Evidencia B**)
- Los médicos deben aconsejar a los pacientes que eviten la exposición continua a irritantes potenciales, si es posible (**Evidencia D**)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC ESTABLE

Las terapias farmacológicas en la EPOC tienen como objetivo reducir los síntomas, el riesgo y la gravedad de las exacerbaciones, mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio y, en algunos casos, la supervivencia de los pacientes con EPOC.

Las clases de medicamentos comúnmente utilizados para tratar la EPOC se muestran en la Tabla de la **página 14** y se proporciona una descripción detallada de los efectos de estos medicamentos en el **Capítulo 3 del Informe GOLD 2023**. La elección dentro de cada clase depende de la disponibilidad del medicamento y las respuestas y preferencias del paciente.

Manejo de la terapia inhalada

La mayoría de los medicamentos utilizados para tratar la EPOC se inhalan. Por lo tanto, el uso apropiado de los dispositivos inhaladores es crucial para optimizar la relación riesgo-beneficio de la terapia inhalada. Alcanzar este objetivo requiere elegir el dispositivo adecuado, proporcionar educación y seguimiento, verificar el uso del inhalador regularmente y, cuando sea necesario, adaptar la educación y el dispositivo (**Tabla**).

Puntos clave respecto a la inhalación de fármacos



- Cuando un tratamiento se administra por vía inhalatoria, no es posible sobreenfatizar la importancia de la educación y el entrenamiento en la técnica del dispositivo inhalador.
- 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) debe evaluarse antes de llegar a la conclusión de que el tratamiento actual es insuficiente.

Elección del dispositivo inhalador

La **Tabla** resume los principios fundamentales que deben tenerse en cuenta para orientar la selección individualizada del dispositivo adecuado para un paciente determinado.



- Disponibilidad del fármaco en el dispositivo
- Deben evaluarse y considerarse las habilidades del paciente, la satisfacción con los dispositivos actuales y anteriores, y las preferencias
- Debe minimizarse la cantidad de tipos de dispositivos diferentes para cada paciente. Idealmente, solo se debe usar un tipo de dispositivo
- El tipo de dispositivo no debe cambiarse en ausencia de una justificación clínica ni sin la educación y seguimiento médico adecuados
- La toma de decisiones compartida es la estrategia más adecuada para la elección del dispositivo de inhalación
- Se debe tener en cuenta la cognición, la destreza y la fuerza del paciente
- Se debe evaluar la capacidad del paciente para realizar la maniobra de inhalación específica correcta para el dispositivo:
 - Los inhaladores secos son apropiados solo si el paciente puede inhalar con fuerza a través del dispositivo - si tiene dudas, evalúe objetivamente o elija un dispositivo alternativo
 - Los inhaladores de dosis medida y, en menor medida, los inhaladores de vapor suave requieren coordinación entre la activación del dispositivo y la inhalación, los pacientes deben poder realizar una inhalación lenta y profunda. Verifique visualmente que el paciente pueda inhalar lenta y profundamente desde el dispositivo; si tiene dudas, considere agregar un espaciador/VHC o elija un dispositivo alternativo
 - Para los pacientes que no pueden usar un MDI (con o sin espaciador/VHC), SMI o DPI, se debe considerar un nebulizador
- Otros factores a considerar incluyen tamaño, portabilidad, costo
- Los inhaladores inteligentes pueden ser útiles si hay problemas con la adherencia/persistencia o la técnica de inhalación (para dispositivos que pueden comprobarlo)
- Los médicos deben recetar solo dispositivos que ellos (y los demás miembros del equipo de atención) sepan cómo usar

Puntos clave respecto al uso de broncodilatadores



- Se prefieren los LABA y los LAMA a los fármacos de acción corta, excepto en los pacientes que presentan tan solo disnea ocasional (**Evidencia A**) y en caso de alivio inmediato de síntomas en pacientes ya tratados con terapia de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada
- Cuando se inicia el tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada, la opción preferida es una combinación de un antagonista muscarínico de acción prolongada y un agonista beta₂ de acción prolongada. En los pacientes con disnea persistente cuando son tratados con un solo broncodilatador debe aumentarse el tratamiento a dos fármacos (**Evidencia A**). La combinación puede ser administrada como tratamiento mediante un inhalador único o múltiples inhaladores
- Se recomienda el empleo de broncodilatadores inhalados con preferencia a los broncodilatadores orales (**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 (**Evidencia B**)



Puntos clave respecto al uso de agentes antiinflamatorios

- No se recomienda una monoterapia con GCI a largo plazo (**Evidencia A**)
- No recomendamos el uso de una combinación de LABA + GCI en la EPOC. Si existe una indicación para un GCI, se ha demostrado que la combinación LABA + LAMA + GCI es superior a LABA + GCI y, por lo tanto, es la opción preferida. Esta combinación se puede administrar como terapia de inhalador único o múltiple
- Si los pacientes con EPOC tienen características de asma, el tratamiento siempre debe contener GCI
- En pacientes con limitación grave o muy grave al 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 GCI (**Evidencia B**)
- De forma preferencial, pero no solo en exfumadores que presentan exacerbaciones a pesar de recibir un tratamiento apropiado, puede considerarse el uso de macrólidos, en particular azitromicina (**Evidencia B**)
- No se recomienda el tratamiento con estatinas para la prevención de las exacerbaciones (**Evidencia A**)
- Se recomienda el empleo de mucolíticos antioxidantes tan solo en ciertos pacientes seleccionados (**Evidencia A**)



Puntos clave respecto al uso de otros tratamientos farmacológicos

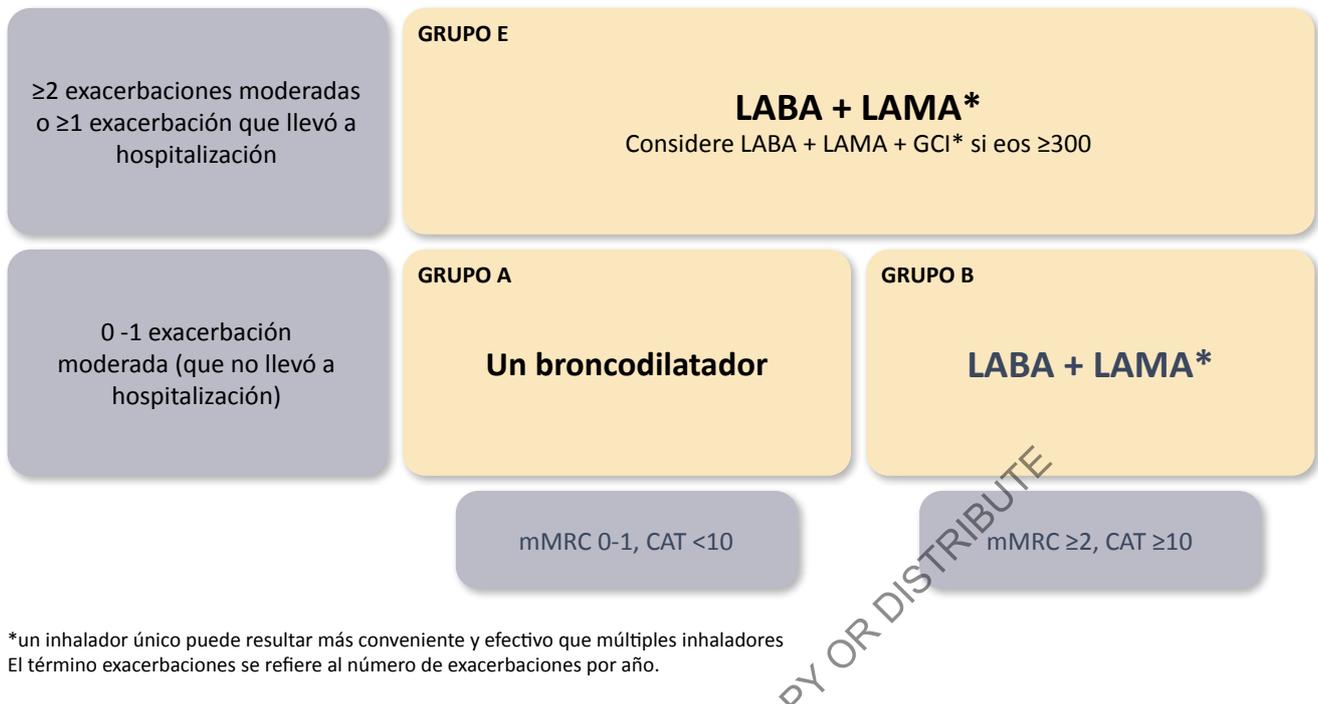
- Los pacientes con déficit hereditario grave de alfa-1 antitripsina y un enfisema establecido pueden ser candidatos a un tratamiento sustitutivo de alfa-1 antitripsina (**Evidencia B**)
- No se puede recomendar el uso de antitusígenos (**Evidencia C**)
- Los fármacos autorizados para la hipertensión pulmonar primaria no se recomiendan en los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a una EPOC (**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 (**Evidencia B**)

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

En la **Figura** se muestra una propuesta para el **INICIO** del manejo farmacológico de la EPOC según la evaluación individualizada de síntomas y riesgo de exacerbación siguiendo el esquema de evaluación ABE. Es un intento de proporcionar orientación clínica. No hay evidencia de alta calidad, como ensayos controlados aleatorizados, para apoyar las estrategias de tratamiento farmacológico inicial en pacientes con EPOC recién diagnosticados.

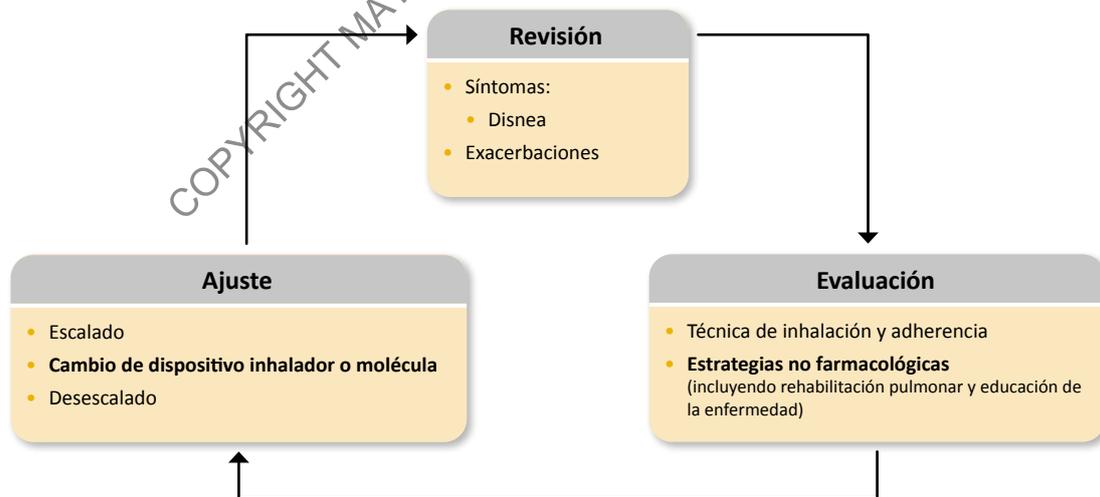
Después de la implementación de la terapia, los pacientes deben ser reevaluados para el logro de los objetivos del tratamiento y la identificación de cualquier barrera para un tratamiento exitoso (**Figura**). Tras la revisión de la respuesta del paciente al inicio del tratamiento, pueden ser necesarios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

Tratamiento farmacológico inicial



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*™.

Ciclo de manejo

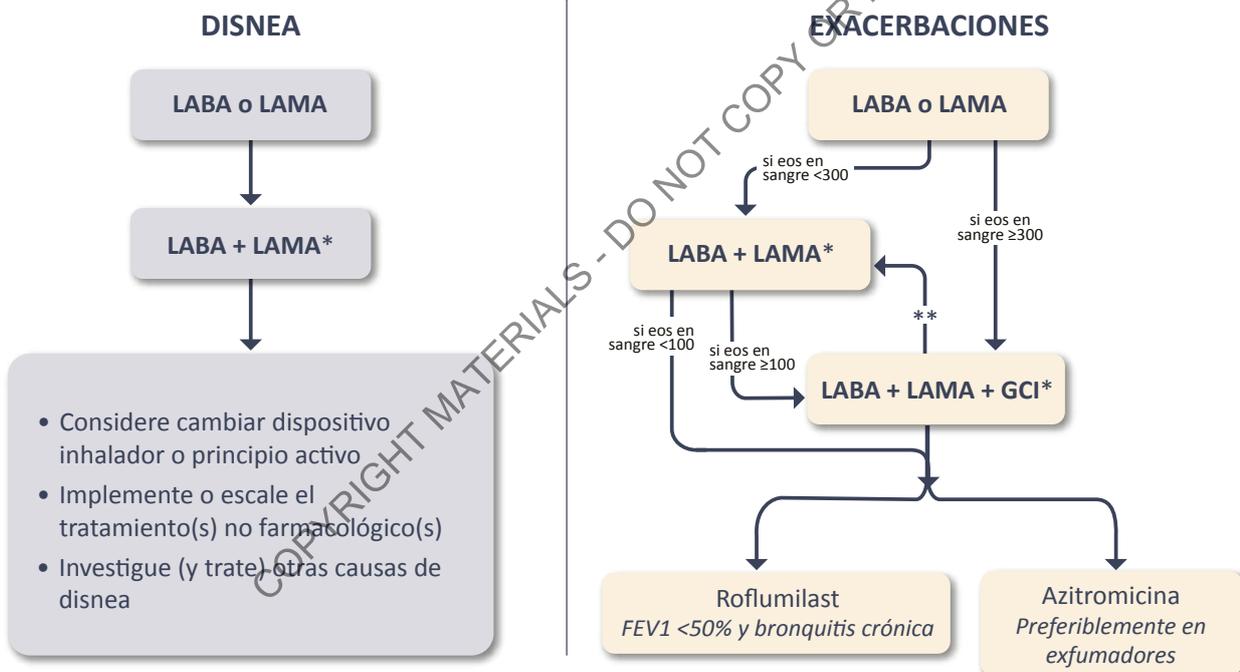


Se proporciona un algoritmo separado para el tratamiento de **SEGUIMIENTO**, en el que la gestión se basa en dos rasgos tratables clave: persistencia de disnea y aparición de exacerbaciones (ver **Figura**). Estas recomendaciones de seguimiento están diseñadas para facilitar el manejo de los pacientes 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 GCI para la prevención de exacerbaciones (ver información más detallada sobre el recuento de eosinófilos en sangre como predictor de los efectos de los GCI en el **Capítulo 3**).



Tratamiento farmacológico de seguimiento

- 1 **SI LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL ES APROPIADA, MANTENERLO.**
- 2 **SI NO:**
 - Compruebe la adherencia, técnica de inhalación y posibles comorbilidades causantes de interferencias
 - Considere el “riesgo 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 ABE empleada al momento del diagnóstico



*El uso de un inhalador único es más conveniente y efectivo que múltiples dispositivos.

**Considere desescalar los esteroides inhalados si se presenta algún efecto secundario como neumonía. En caso de que los niveles de eosinófilos en sangre sean >300 células/ μ l, el riesgo de tener una exacerbación es mayor.

El término exacerbaciones se refiere al número de exacerbaciones por año.

La **Figura** anterior sugiere estrategias de escalada y desescalada basadas en la eficacia y en los datos de seguridad. La respuesta a la intensificación del tratamiento siempre debe revisarse. Los pacientes en los que se considere la modificación del tratamiento, en particular la desescalada, este 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 GCI.

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. Si está disponible y es asequible, la opción preferida es un broncodilatador de acción prolongada, excepto en pacientes con disnea muy ocasional.
- ▶ Esto debe continuarse si se documenta el beneficio.

Grupo B

- ▶ El tratamiento debe iniciarse con una combinación LABA + LAMA. Se ha demostrado en un ECA que en pacientes con ≤ 1 exacerbación moderada en el año anterior al estudio y un $CAT^{\text{TM}} \geq 10$, LABA + LAMA es superior a un LAMA para varios criterios de valoración.⁽¹²⁶⁾ Por lo tanto, siempre que no haya aspectos relacionados con disponibilidad, costo y efectos secundarios, LABA + LAMA es la opción farmacológica inicial recomendada.
- ▶ Si una combinación de LABA + LAMA no se considera apropiada, no hay evidencia para recomendar una clase de broncodilatadores de acción prolongada sobre otra (LABA o LAMA) para el alivio inicial de los síntomas en este grupo de pacientes. En el paciente individual, la elección debe depender de la percepción del alivio de los síntomas por parte del paciente.
- ▶ Es probable que los pacientes del grupo B tengan comorbilidades que pueden sumarse a su sintomatología e impactar en su pronóstico, y estas posibilidades deben investigarse y tratarse, si las hay, siguiendo las guías nacionales e internacionales.^(254,255)

Grupo E

- ▶ Una revisión sistemática de Cochrane y un metanálisis en red que compararon la terapia de combinación dual versus monobroncodilatadores de acción prolongada, mostraron que la combinación LABA + LAMA fue el grupo de tratamiento mejor calificado para reducir las exacerbaciones de la EPOC.⁽²⁵⁶⁾ Por lo tanto, siempre que no haya problemas con respecto a la disponibilidad, el costo y los efectos secundarios, LABA + LAMA es la opción preferida. LABA + LAMA es la opción preferida para la terapia inicial en pacientes del grupo E.
- ▶ No se recomienda el uso de LABA + GCI en la EPOC. En caso de indicación para un GCI, se ha demostrado que LABA + LAMA + GCI es superior a LABA + GCI y, por lo tanto, es la opción preferida.^(133,204)
- ▶ Considerar LABA + LAMA + GCI en el grupo E si eos ≥ 300 células/ μl (recomendación práctica). Como se describe en el Capítulo 3, el efecto de los GCI en la prevención de las exacerbaciones se correlaciona con el recuento de eosinófilos en sangre. Dado que no hay datos directos en la literatura sobre el inicio del tratamiento de triple terapia en pacientes recién diagnosticados, creemos que existe una justificación para reservar este tratamiento para pacientes con un recuento elevado de eosinófilos (≥ 300 células/ μl).
- ▶ Si los pacientes con EPOC tienen asma concomitante, deben ser tratados como pacientes con asma. Bajo estas circunstancias, el uso de un GCI es obligatorio.

Manejo farmacológico de seguimiento

El algoritmo de tratamiento farmacológico de seguimiento (**Figura**) se puede aplicar a cualquier paciente que ya esté en 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 (**columna izquierda de la Figura**) o exacerbaciones (**columna derecha de la Figura**); 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 y siga el algoritmo sugerido.

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

- ▶ Revisión
 - Revise los síntomas (disnea) y el riesgo de exacerbación (antecedentes, recuento de eosinófilos en sangre).
- ▶ 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, incluyendo los efectos secundarios.

Disnea

- ▶ Para pacientes con disnea persistente o limitación al ejercicio estando tratados con un broncodilatador en monoterapia,⁽²⁵⁷⁾ se recomienda el uso de dos broncodilatadores de acción prolongada.
 - Si la adición de un segundo broncodilatador de acción prolongada no mejora los síntomas, sugerimos considerar cambiar el dispositivo inhalador o los principios activos.
- ▶ 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 pacientes con exacerbaciones persistentes en monoterapia con broncodilatadores, se recomienda escalar a LABA + LAMA.
- ▶ Los recuentos de eosinófilos en sangre pueden identificar a los pacientes con una mayor probabilidad de una respuesta beneficiosa a los GCI. Para pacientes que desarrollan exacerbaciones bajo monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada y un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ , se puede considerar la escalada a LABA + LAMA + GCI.⁽¹³³⁾
- ▶ 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/ μ l para predecir una baja probabilidad de una respuesta beneficiosa de los GCI:
 - Escalada a LABA + LAMA + GCI. Se puede observar una respuesta beneficiosa después de la adición de GCI con recuentos de eosinófilos en sangre ≥ 100 células/ μ l, con una mayor magnitud de respuesta más probable con recuentos de eosinófilos más altos.
- ▶ En pacientes que desarrollan más exacerbaciones con la terapia LABA/GCI, recomendamos escalar a triple terapia agregando un LAMA.^(149,214) Alternativamente, el tratamiento se puede cambiar a LABA/LAMA si ha habido una falta de respuesta al tratamiento con GCI, o si los efectos secundarios con GCI justifican la interrupción.
- ▶ En pacientes tratados con LABA + LAMA + GCI (o aquellos con eosinófilos en sangre < 100 células/ μ l) 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,⁽²¹²⁾ particularmente si han experimentado al menos una hospitalización por una exacerbación en el año anterior.^(213,258)
 - Añadir un macrólido. La mejor evidencia disponible que existe es para el uso de azitromicina, especialmente en aquellos que no son fumadores actuales.^(214,223) La consideración del desarrollo de organismos resistentes debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones.

- Retirar los GCI se puede considerar si ocurre desarrollo de neumonía o de cualquier otro efecto adverso considerable. Si el recuento de eosinófilos en sangre es ≥ 300 células/ μl , es más probable que la desescalada se asocie al desarrollo de exacerbaciones.^(162,163) Considere cuidadosamente la dosis de GCI utilizada para reducir el potencial de efectos secundarios relacionados con GCI que son más frecuentes a dosis más altas.

Pacientes bajo tratamiento con LABA + GCI

- ▶ Si un paciente con EPOC y sin características de asma ha sido tratado, por cualquier motivo, con LABA + GCI y está bien controlado en términos de síntomas y exacerbaciones, la continuación con LABA + GCI es una opción. Sin embargo, si el paciente tiene a) más exacerbaciones, el tratamiento debe escalarse a LABA + LAMA + GCI; b) síntomas mayores, se debe considerar el cambio a LABA + LAMA.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC ESTABLE

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, potenciar el cumplimiento de la medicación prescrita, garantizar una técnica de inhalación adecuada, promover la actividad física, prescribir vacunas y derivar a los pacientes a rehabilitación pulmonar.

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

Tratamiento no farmacológico de la EPOC*



Grupo de pacientes	Esencial	Recomendado	Según lo indicado en las guías locales
A	Dejar de fumar (puede incluir tratamiento farmacológico)	Actividad física	Vacunación antigripal Vacunación antineumocócica Vacunación tos ferina Vacunación COVID-19 Vacunación herpes zóster
B y E	Dejar de fumar (puede incluir tratamiento farmacológico) Rehabilitación pulmonar	Actividad física	Vacunación antigripal Vacunación antineumocócica Vacunación tos ferina Vacunación COVID-19 Vacunación herpes zóster

*Puede incluir tratamiento farmacológico

Las recomendaciones para el **SEGUIMIENTO** de los tratamientos no farmacológicos se basan en las características tratables del paciente, por ejemplo, síntomas y exacerbaciones (ver Tabla).



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 autogestión
- 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

- Educación en autogestión (plan de acción por escrito) con autogestión integrada relacionada con:
 - 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

EXACERBACIONES

- Educación en autogestión (plan de acción por escrito) que será personalizado con respecto a:
 - Evitar factores agravantes
 - Cómo monitorizar/manejar el empeoramiento de los síntomas
 - Información de contacto en caso de una exacerbación

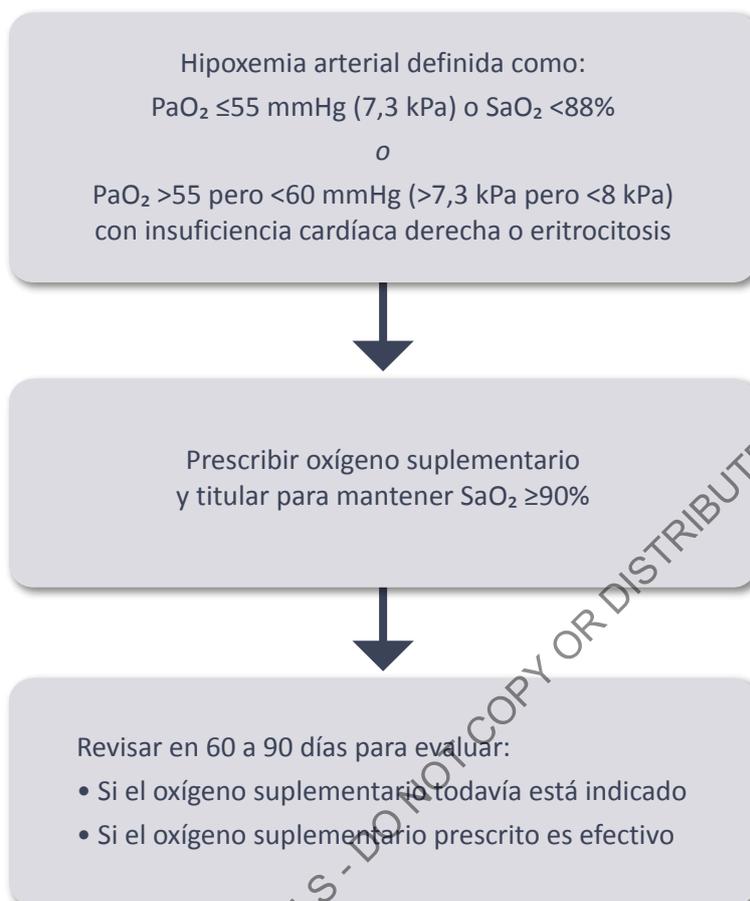
Todos los pacientes con EPOC avanzada deben ser considerados para cuidado terminal y paliativo a fin de optimizar el control de síntomas y permitir a los pacientes y sus familiares la toma de decisiones informadas acerca del manejo futuro.

Oxigenoterapia

La oxigenoterapia a largo plazo (LTOT) está indicada para pacientes estables que tienen:

- ▶ PaO₂ igual o inferior a 55 mmHg (7,3 kPa) o SaO₂ igual o inferior al 88%, con o sin hipercapnia confirmada dos veces durante un período de tres semanas; o
- ▶ PaO₂ entre 55 mmHg (7,3 kPa) y 60 mmHg (8,0 kPa), o SaO₂ del 88%, si hay evidencia de hipertensión pulmonar, edema periférico que sugiera insuficiencia cardíaca congestiva o policitemia (hematocrito >55%).

Una vez colocada la LTOT, el paciente debe ser reevaluado después de 60 a 90 días con mediciones repetidas de gas en sangre arterial (ABG) o de saturación de oxígeno mientras inspira aire ambiental, y del nivel de flujo de oxígeno que se había prescrito para determinar si el oxígeno todavía está indicado y si es así, si es terapéutico. En la **Figura** se muestra un algoritmo apropiado para la prescripción de oxígeno a pacientes con EPOC.



Soporte respiratorio

La VNI se utiliza ocasionalmente en pacientes con EPOC estable muy grave.⁽²⁵⁹⁾ La VNI se puede considerar de alguna utilidad en un grupo seleccionado de pacientes, especialmente en aquellos con hipercapnia diurna pronunciada y hospitalización reciente, aunque una revisión sistemática no pudo respaldar ni refutar esto.⁽²⁶⁰⁾ Por el contrario, en pacientes con EPOC y apnea obstructiva del sueño hay indicaciones claras para la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP).⁽²⁶¹⁾

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

<p>Educación autogestión y rehabilitación pulmonar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La educación es necesaria para darle el conocimiento de la enfermedad al 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 (Evidencia B). • La rehabilitación está indicada en todos los pacientes que presentan síntomas relevantes y/o tienen un riesgo alto de exacerbación (Evidencia A). • La actividad física es un predictor potente de la mortalidad (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.
<p>Vacunación</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda la vacunación antigripal en todos los pacientes con EPOC (Evidencia B). • La OMS y el CDC recomiendan la vacunación contra el SARS-CoV-2 (COVID-19) para personas con EPOC (Evidencia B) • El CDC recomienda una dosis de la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente (PCV20); o una dosis de vacuna antineumocócica conjugada 15-valente (PCV15) seguida de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23) en personas con EPOC (Evidencia B) • Se ha demostrado que la vacuna antineumocócica reduce la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad y exacerbaciones en personas con EPOC (Evidencia B) • El CDC recomienda la vacunación Tdap (dTaP/dTPa) para proteger contra la tos ferina para las personas con EPOC que no fueron vacunadas en la adolescencia (Evidencia B), y las vacunas Zóster para proteger contra el herpes zóster para las personas con EPOC mayores de 50 años (Evidencia B)
<p>Nutrición</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Debe contemplarse el posible empleo de suplementos alimenticios en los pacientes con EPOC desnutridos (Evidencia B).
<p>Cuidados paliativos y terminales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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 (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 (Evidencia D).
<p>Tratamiento de la hipoxemia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En los pacientes con una hipoxemia grave en reposo, está indicada la oxigenoterapia a largo plazo (Nivel de evidencia A). • En los pacientes con EPOC estable y 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 (Evidencia A). • La oxigenación en reposo al nivel del mar no descarta la aparición de una hipoxemia grave al viajar en avión (Evidencia C).
<p>Tratamiento de la hipercapnia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En los pacientes con hipercapnia grave y antecedentes de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda, puede contemplarse el uso de la ventilación no invasiva a largo plazo (Evidencia B).
<p>Intervención bronoscópica y cirugía</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Debe contemplarse la posibilidad de utilizar la cirugía de reducción del volumen pulmonar en algunos pacientes seleccionados con enfisema de lóbulo superior (Evidencia A). • En algunos pacientes seleccionados que presentan una bulla grande, puede contemplarse el uso de bullectomía quirúrgica (Evidencia C). • En algunos pacientes seleccionados con enfisema avanzado, las intervenciones bronoscópicas 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 siguientes de tratamiento. Válvulas endobronquiales (Evidencia A); espirales (coils) pulmonares (Evidencia B); ablación con vapor (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 <i>cor pulmonale</i>, a pesar de oxigenoterapia; o (3) FEV1 <20% y/o bien DLCO <20% o una distribución homogénea del enfisema (Evidencia C).

MANEJO DE LAS EXACERBACIONES

PUNTOS CLAVE

- Una exacerbación de la EPOC se define como un evento caracterizado por disnea y/o tos y expectoración que empeoran durante < 14 días. Las exacerbaciones de la EPOC a menudo se asocian a un aumento de la inflamación local y sistémica causada por infección de las vías respiratorias, efectos del medio ambiente u otras condiciones que afecten a los pulmones.
- Dado que los síntomas no son específicos de la EPOC, se deben considerar los diagnósticos diferenciales pertinentes, en particular neumonía, insuficiencia cardiaca congestiva y embolia pulmonar.
- Los objetivos del tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC son minimizar el impacto negativo de la exacerbación actual y prevenir eventos posteriores.
- Los agonistas beta2 inhalados de acción corta, con o sin anticolinérgicos de acción corta, se recomiendan como broncodilatadores iniciales para tratar una exacerbación.
- La terapia de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada debe iniciarse lo antes posible. En pacientes con exacerbaciones frecuentes y niveles elevados de eosinófilos en sangre, se debe considerar la adición de corticosteroides inhalados al régimen de doble broncodilatador.
- En pacientes con exacerbaciones graves, los corticosteroides sistémicos pueden mejorar la función pulmonar (FEV1), la oxigenación y acortar el tiempo de recuperación, incluyendo la duración de la hospitalización. La duración de la terapia no debe ser de más de 5 días.
- Los antibióticos, cuando están indicados, pueden acortar el tiempo de recuperación, reducir el riesgo de una recaída temprana, el fracaso del tratamiento y la duración de la hospitalización. La duración de la terapia debe ser de 5 días.
- No se recomiendan las metilxantinas debido al aumento de los efectos secundarios.
- La ventilación mecánica no invasiva debe ser el primer modo de ventilación utilizado en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda que no tengan contraindicación absoluta porque mejora el intercambio de gases, reduce el trabajo respiratorio y la necesidad de intubación, disminuye el tiempo de hospitalización y mejora la supervivencia.
- El tiempo de recuperación de la exacerbación varía, tarda de 4 a 6 semanas en recuperarse y algunos pacientes no logran volver al estado funcional anterior a la exacerbación. Después de una exacerbación, se deben iniciar las medidas apropiadas para la prevención de la exacerbación (ver **Capítulo 3** y **Capítulo 4**).

En algunos pacientes, uno o más de estos diagnósticos pueden contribuir a las presentaciones clínicas de exacerbación de la EPOC y deben abordarse adecuadamente (**Tabla**).

Diagnóstico diferencial a considerar en pacientes con sospecha de exacerbación de la EPOC



Más frecuentes	Neumonía
	<ul style="list-style-type: none">• Radiografía de tórax
	Embolia pulmonar
Menos frecuentes	<ul style="list-style-type: none">• Evaluación de probabilidad clínica (hemoptisis, cirugía, fractura, antecedentes de cáncer, TVP)• Dímero D• Angiografía por tomografía computarizada para embolia pulmonar
	Insuficiencia cardiaca
	<ul style="list-style-type: none">• Radiografía de tórax• Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (pro-BNP) y BNP• Ecocardiografía
	Neumotórax, derrame pleural
	<ul style="list-style-type: none">• Radiografía de tórax• Ecografía de tórax
	Infarto de miocardio y/o arritmias cardiacas (fibrilación/flúter auricular)
	<ul style="list-style-type: none">• Electrocardiografía• Troponina

Actualmente, las exacerbaciones se clasifican en:

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

La clasificación actual de la gravedad de una EPOC, basada en el uso de los recursos sanitarios, es una limitación importante de la definición actual. Debido a la variabilidad global en los recursos disponibles para tratar a los pacientes y las costumbres locales que afectan los criterios para las visitas al hospital y las admisiones, existe una variabilidad sustancial en los resultados informados de la EPOC.⁽²⁶²⁾ La **Tabla** muestra un enfoque clínico propuesto basado en la mejor evidencia disponible actual.⁽²⁶³⁾



Diagnóstico y evaluación

1.	Completar una evaluación clínica completa para detectar evidencia de EPOC y posibles enfermedades concomitantes respiratorias y no respiratorias, incluyendo la consideración de causas alternativas para síntomas y signos del paciente: principalmente neumonía, insuficiencia cardíaca y embolia pulmonar.
2.	Evaluar: a. Síntomas, gravedad de la disnea que puede determinarse mediante una EVA y documentación de la presencia de tos. b. Signos (taquipnea, taquicardia), volumen y color del esputo, y dificultad respiratoria (uso de músculos accesorios).
3.	Evaluar la gravedad mediante el uso de investigaciones adicionales apropiadas, como oximetría de pulso, evaluación de laboratorio, PCR, gases en sangre arterial.
4.	Establecer la causa del evento (viral, bacteriana, ambiental, otra).

Definición de abreviaturas: EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PCR = proteína C reactiva; EVA = escala visual analógica

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.⁽²⁶⁴⁾ 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.^(58,265,266)



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.

Las indicaciones para valorar la necesidad de hospitalización durante una exacerbación de la EPOC se muestran en la **Tabla**.

Cuando los pacientes con una exacerbación de la EPOC acuden al departamento de emergencias, si están hipoxémicos 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. Si es así, los proveedores de atención médica deben considerar la posibilidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos o respiratorios del hospital. En casos menos graves, el paciente puede ser tratado en el departamento de emergencias o en la sala general 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**).

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.⁽²⁶⁷⁾

Ausencia de insuficiencia respiratoria: Frecuencia respiratoria: ≤ 24 respiraciones por minuto; sin 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 24-35% de oxígeno inspirado (FiO_2); no hay aumento de la $PaCO_2$.

Insuficiencia respiratoria aguda — sin peligro para la vida: Frecuencia respiratoria: >24 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 $\geq 35\%$; 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: >24 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 ($pH < 7,25$).

COPYRIGHT MATERIALS - PRODUCT COPY NOT FOR DISTRIBUTION



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 β_2 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.



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 (**Evidencia C**).
- 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 días (**Evidencia A**).
- Los antibióticos, cuando están indicados, reducen el riesgo de recaída temprana, el fracaso terapéutico y la duración de la hospitalización. La duración de la terapia debe ser de 5 días normalmente (**Evidencia B**).
- No se recomienda el uso de metilxantinas debido a su perfil de mayores efectos secundarios (**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 (**Evidencia A**).

En la **Tabla** anterior se proporcionan los puntos clave para el manejo de todas las exacerbaciones.



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.



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.



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.

PUNTOS CLAVE

- 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 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.
 - Se recomienda una tomografía computarizada de dosis baja (LDCT) anual para la detección del cáncer de pulmón en pacientes con EPOC debido al tabaquismo de acuerdo con las recomendaciones para la población general.
 - No se recomienda la LDCT anual para la detección del cáncer de pulmón en pacientes con EPOC no debida al tabaquismo debido a que no hay datos suficientes para establecer el beneficio sobre el daño.
- Osteoporosis y depresión/ansiedad son comorbilidades frecuentes e importantes en la EPOC, que a menudo están subdiagnosticadas y se asocian a un mal estado de salud y un mal pronóstico.
- El reflujo gastroesofágico (ERGE) se asocia a aumento del riesgo de exacerbaciones y 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.

COPYRIGHT MATERIALS - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

PUNTOS CLAVE

- 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 inhalados para la EPOC según las indicaciones.
- Durante los periodos 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 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 debe proporcionar orientación para el seguimiento remoto (telefónico/virtual/en línea) de pacientes con EPOC y una lista de verificación imprimible.

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
 - Usar mascarillas de protección facial
- Considerar confinamiento/permanencia en el domicilio
- Tener la vacuna frente a la COVID-19 de acuerdo con las recomendaciones nacionales

Estudios

- Solo espirometrías esenciales durante los momentos con alta prevalencia de COVID-19

Farmacoterapia

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

Terapia no farmacológica

- Asegurar vacunación antigripal anual
- Mantener la actividad física

REFERENCIAS

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

COPYRIGHT MATERIALS - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

© 2022, 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

Visite la página web de GOLD en www.goldcopd.org

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