

**Global Initiative for
Chronic Obstructive
Lung Disease**

**2024
GUÍA DE
BOLSILLO**



**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 2024



© 2023, 2024 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

Importante: propósito y exención de responsabilidad

La información proporcionada por la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (“GOLD”) para su inclusión en sus materiales, sitio web y aplicaciones (incluidas, entre otras, aplicaciones digitales o basadas en la web) se proporciona para la conveniencia de los usuarios para ayudarlos a comprender las conclusiones de GOLD a partir de la fecha de aprobación de la información específica por parte de GOLD. La relevancia de esa información y/o su aplicación a un paciente o caso en particular debe ser cuidadosamente evaluada, analizada y determinada por un profesional de atención médica calificado que trate a ese paciente o caso. Los usuarios deben ser conscientes del hecho de que GOLD solo ha revisado y aprobado la versión en inglés de la información de GOLD, y que los usuarios deben asegurarse de tener la versión más actualizada de la información de GOLD, ya que la información de GOLD puede haber sido actualizada o modificada después su lanzamiento original. Especialmente a la luz de lo anterior, GOLD renuncia expresamente a cualquier responsabilidad derivada de cualquier uso o mal uso de la información que proporciona.

CONSEJO DE DIRECCIÓN DE GOLD (2024)

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

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 – *Retirada, 2023*
Universidad de la República
Hospital Maciel
Montevideo, Uruguay

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

Obianuju Ozoh, MD
University of Lagos
Lagos, Nigeria

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

Claus Vogelmeier, MD
University of Marburg
Marburgo, Alemania

Jinping Zheng, MD
Guangzhou Institute of Respiratory Health,
First Affiliated Hospital of Guangzhou
Medical University,
Cantón, China

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

Alvar Agustí, 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 – *Retirado, 2023*
National Heart & Lung Institute
Imperial College
Londres, Reino Unido

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

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

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

MeiLan 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

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

COMITÉ CIENTÍFICO DE GOLD* (2024)

Obianuju Ozoh, MD
University of Lagos
Lagos, Nigeria

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 Paris Cité
UMR 1016
Institut Cochin
Paris, Francia

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

Dave Singh, MD
University of Manchester
Manchester, Reino Unido

Robert Stockley, MD DSc
University Hospital
Birmingham, Reino Unido

M. Victorina López Varela, MD – *Retirada, 2023*
Universidad de la República
Hospital Maciel
Montevideo, Uruguay

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

Jinping Zheng, MD
Guangzhou Institute of Respiratory Health,
First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical
University
Cantón, China

DIRECTOR EJECUTIVO DE GOLD

Katie Langefeld, BS
Illinois, Estados Unidos

ASISTENCIA EDITORIAL

Ruth Hadfield, PhD
Macquarie University AIHI
Sidney, Australia

AGRADECIMIENTOS

Contribuyente: Anna Podolanczuk, MD
Profesora asistente de Medicina
Weill Cornell Medical College

Diseño gráfico: Imbue Creative

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1	<i>Oxigenoterapia.....</i>	24
¿QUÉ ES LA EPOC?.....	1	<i>Soporte ventilatorio.....</i>	26
PUNTOS CLAVE:	1	CUIDADOS DE SOPORTE, PALIATIVOS, TERMINALES Y DE CENTROS PARA PACIENTES TERMINALES.....	27
DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN.....	3	INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS PARA REDUCIR LA MORTALIDAD POR EPOC.....	27
PUNTOS CLAVE:	3	REVISIÓN DE LA EVIDENCIA: TERAPIAS FARMACOLÓGICAS.....	29
DIAGNÓSTICO.....	3	<i>Terapias farmacológicas para dejar de fumar.....</i>	29
PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	3	<i>Terapia farmacológica para la EPOC estable.....</i>	29
<i>Síntomas.....</i>	3	<i>Broncodilatadores.....</i>	30
<i>Disnea.....</i>	4	<i>Metilxantinas.....</i>	33
<i>Tos crónica.....</i>	5	<i>Terapia broncodilatadora combinada.....</i>	34
<i>Expectoración.....</i>	5	<i>Agentes antiinflamatorios.....</i>	34
<i>Sibilancias y opresión en el pecho.....</i>	5	<i>Corticosteroides inhalados (GCI).....</i>	34
<i>Fatiga.....</i>	6	<i>Triple terapia (LABA+LAMA+GCI).....</i>	38
<i>Características clínicas adicionales en la EPOC grave.....</i>	6	<i>Glucocorticoides orales.....</i>	38
HISTORIA CLÍNICA.....	6	<i>Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4).....</i>	38
ESPIROMETRÍA.....	7	<i>Antibióticos.....</i>	39
EVALUACIÓN INICIAL.....	8	<i>Mucolíticos (mucocinéticos, mucorreguladores) y agentes antioxidantes (N-acetilcisteína, carbocisteína, erdoesteína).....</i>	39
<i>Gravedad de la obstrucción al flujo aéreo.....</i>	8	<i>Otros fármacos con potencial para reducir las exacerbaciones.....</i>	39
<i>Síntomas.....</i>	9	<i>Otros tratamientos farmacológicos.....</i>	40
<i>Recuento de eosinófilos en sangre.....</i>	10	REVISIÓN DE LA EVIDENCIA: TERAPIA NO FARMACOLÓGICA.....	42
<i>Multimorbilidad.....</i>	11	<i>Rehabilitación pulmonar, autogestión y asistencia integral en la EPOC.....</i>	42
<i>Evaluación combinada inicial de la EPOC.....</i>	11	MANEJO DE LAS EXACERBACIONES.....	43
PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA EPOC.....	13	PUNTOS CLAVE:	43
PUNTOS CLAVE:	13	<i>Consideraciones.....</i>	44
INTRODUCCIÓN.....	14	OPCIONES DE TRATAMIENTO.....	46
IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A FACTORES DE RIESGO.....	15	<i>Contexto de tratamiento.....</i>	46
DEJAR DE FUMAR.....	16	<i>Soporte respiratorio.....</i>	48
VACUNACIONES.....	16	EPOC Y COMORBILIDADES.....	49
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC ESTABLE.....	16	PUNTOS CLAVE:	49
ALGORITMOS PARA EL INICIO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	18	COVID-19 Y EPOC.....	50
<i>Manejo de la terapia inhalada.....</i>	21	PUNTOS CLAVE:	50
TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC ESTABLE.....	23	REFERENCIAS.....	51
ALGORITMOS PARA EL INICIO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.....	23		
OXIGENOTERAPIA Y SOPORTE VENTILATORIO.....	24		

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY

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 de 2024, que tiene como objetivo presentar una revisión no sesgada de la evidencia actualmente existente respecto al diagnóstico, tratamiento y prevención de la 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 muestran en el documento completo 2024, 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 limitación 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 domiciliario 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 causan el déficit de α -1 antitripsina. Otras variantes genéticas también se han asociado a reducción de la función pulmonar y riesgo de EPOC, pero su efecto individual es pequeño.

Criterios diagnósticos

- En el contexto clínico apropiado (ver 'Definición' y 'Causas y factores de riesgo'), la presencia de limitación al flujo aéreo no completamente reversible ($FEV_1/FVC < 0,7$ 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 FEV1 bajo, atrapamiento aéreo, hiperinflación, capacidad de difusión pulmonar reducida y/o disminución rápida del FEV1) sin obstrucción al 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 FEV1/FVC normal pero un FEV1 anormal. Los sujetos con pre-EPOC o PRISm tienen riesgo de desarrollar limitación crónica al flujo aéreo con el tiempo, pero no todos lo hacen.

Presentación clínica

- Los pacientes con EPOC normalmente presentan disnea, limitación de su actividad y/o tos con o sin producción de esputo y pueden experimentar eventos respiratorios agudos caracterizados por un aumento de los síntomas respiratorios (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 tratamiento específico. Estas condiciones comórbidas pueden simular y/o agravar un episodio de exacerbación.

Nuevas oportunidades

- La EPOC es una enfermedad común, prevenible y tratable, pero el infradiagnóstico generalizado y el diagnóstico erróneo hacen que los pacientes no reciban tratamiento o reciban un tratamiento incorrecto. El diagnóstico apropiado y temprano (adultos jóvenes) de la EPOC podría tener un impacto de salud pública muy significativo.
- 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 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 muestre 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 al 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 deben 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 limitación crónica al flujo aéreo de 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 Figura**), pero la espirometría forzada que demuestre 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 limitación al 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 al flujo aéreo también puede estar presente sin disnea crónica y/o tos y producción de esputo.⁽⁶⁾ Aunque la EPOC se define sobre la base de la obstrucción al 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.

Indicadores clínicos para considerar el diagnóstico de EPOC



Considere el diagnóstico de EPOC y realice una espirometría si está presente 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 ir acompañada de expectoración o no
Infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior	
Antecedentes de factores de riesgo	Humo de tabaco 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.)

Disnea

La disnea es un síntoma cardinal de la EPOC y una causa importante de discapacidad y ansiedad asociadas con la enfermedad.⁽⁷⁾ La disnea comprende un componente sensorial y afectivo.⁽⁸⁾ Normalmente, los pacientes con EPOC describen su disnea como una sensación de mayor esfuerzo para respirar, pesadez en el pecho, falta de aire o jadeos.⁽⁹⁾ Sin embargo, los términos utilizados para describir la disnea pueden variar tanto individual como culturalmente.⁽⁹⁾

La disnea particularmente durante el esfuerzo o la actividad física es muy frecuente en pacientes con EPOC.⁽¹⁰⁾ Más del 40% de los pacientes diagnosticados con EPOC en atención primaria refiere disnea de moderada a grave.⁽¹¹⁾

La disnea es compleja y en su patogénesis pueden estar implicados múltiples mecanismos, entre ellos la alteración de la mecánica respiratoria como consecuencia de la obstrucción al flujo aéreo y la hiperinflación pulmonar, alteraciones en el intercambio de gases, disfunción de los músculos periféricos relacionada con el descondicionamiento físico (e inflamación sistémica en algunos pacientes), distrés psicológico, enfermedades respiratorias, cardiovasculares u otras comorbilidades.^(12,13)

La disnea medida mediante la escala modificada de 5 niveles del *Medical Research Council* está integrada en el esquema de clasificación clínica GOLD (ver más abajo) porque los pacientes con puntuaciones altas de disnea tienen mayor utilización de recursos y costos de atención médica.⁽¹⁴⁾ La disnea en la vida diaria se puede medir mediante una serie de cuestionarios detallados que son discriminativos y sensibles al cambio.^(15,16)

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.⁽¹⁷⁾ En algunos casos, se puede desarrollar obstrucción significativa al flujo aéreo sin presencia de tos. En la **figura** de abajo 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.

Expectoración

Los pacientes con EPOC comúnmente expectoran 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,⁽¹⁸⁾ pero esta es una definición un tanto arbitraria con algunas limitaciones (para más información ver **Capítulo 1** de la **Guía GOLD 2024**). La producción de esputo a menudo es difícil de evaluar porque los pacientes pueden tragarlo en lugar de expectorarlo, un hábito que está sujeto a variaciones culturales y de sexo significativas. Además, la producción de esputo puede ser intermitente con periodos de exacerbación intercalados en periodos de remisión.⁽¹⁹⁾ Los pacientes que producen grandes volúmenes de esputo pueden tener bronquiectasias subyacentes.^(20,21) La presencia de esputo purulento refleja un aumento en los mediadores inflamatorios,^(22,23) y su desarrollo puede identificar la aparición de una exacerbación bacteriana, aunque la asociación es relativamente débil.^(23,24)

Otras causas de tos crónica



INTRATORÁCICA

- Asma
- Cáncer de pulmón
- Tuberculosis
- Bronquiectasias
- Insuficiencia cardiaca 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

Los pacientes con EPOC pueden presentar sibilancias inspiratorias y/o espiratorias (audibles en la auscultación) y sensación de opresión torácica que pueden variar con el tiempo. 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 (aunque siempre es importante descartar otras causas, como la isquemia coronaria). 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.⁽²⁵⁾ Las personas con EPOC describen su fatiga como una sensación de “cansancio general” o como una sensación de “falta de energía”.^(26,27) La fatiga afecta la capacidad del paciente para realizar actividades de la vida diaria y su calidad de vida. Hay que diferenciar la “fatiga” de la “disnea”. En algunas culturas, los pacientes pueden utilizar el término “fatiga” para referirse a “náuseas”.

Características clínicas adicionales en la EPOC grave

La pérdida de peso, la pérdida de masa muscular y la anorexia son problemas comunes en pacientes con EPOC grave.⁽²⁸⁻³⁰⁾ Tienen importancia pronóstica^(31,32) pero 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 atención específica, ya que son frecuentes en la EPOC,⁽³³⁾ se asocian a peor estado de salud, mayor riesgo de exacerbaciones e ingreso hospitalario a urgencia, y son tratables.⁽³⁴⁾

HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica de un nuevo paciente con EPOC o sospecha de EPOC debe incluir:

- ▶ *Exposición a factores de riesgo*, como el tabaquismo y la exposición ambiental (intradomiciliaria/ambiental exterior/puesto de trabajo).
- ▶ *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 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 limitación al 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 **figura** de abajo se resumen algunos de los factores necesarios para lograr resultados precisos con la prueba.^(35,36) A pesar de su buena sensibilidad, la medición del flujo pico espiratorio (*peak flow*) por sí sola no se puede usar de manera confiable como la única prueba de diagnóstico debido a su débil especificidad.^(37,38)

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 expiración para permitir la detección de errores técnicos o tener un indicador automático para identificar una prueba insatisfactoria y su motivoEl supervisor de la prueba necesita formación en la técnica y control de calidadSe 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^aLas curvas de volumen/tiempo espiratorio deben ser uniformes y libres de irregularidadesLa pausa entre inspiración y expiración debe ser menor a un segundoEl registro debe prolongarse lo suficiente para que se alcance una meseta de volumen que puede tardar más de 15 segundos en caso de limitación al flujo aéreo graveTanto la 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 mayorLa 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 fármacosLos 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 comparación de los resultados con los valores de referencia apropiados en función de la edad, la altura, el sexo y la razaLa presencia de un FEV1/FVC post broncodilatador <0,7 confirma la presencia de limitación 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.

El criterio espirométrico para la obstrucción al flujo aéreo seleccionado por GOLD sigue siendo una relación FEV1/FVC post broncodilatador $<0,7$. 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. Sin embargo, hay que señalar que el uso de un cociente FEV1/FVC fijo $<0,7$ para definir la limitación al flujo aéreo puede dar lugar a infradiagnóstico de EPOC en adultos jóvenes y sobrediagnóstico en personas de edad avanzada,⁽³⁹⁻⁴²⁾ 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. En caso de sospechar EPOC en adultos más jóvenes (edad <50 años) que presentan un índice fijo $\geq 0,7$ o $<0,7$ en personas ancianas, se recomienda compararlo con el LIN.

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 al flujo aéreo
- ▶ Naturaleza y magnitud de los síntomas actuales del paciente
- ▶ Antecedentes de exacerbaciones moderadas y graves
- ▶ Recuento de eosinófilos en sangre
- ▶ Presencia y tipo de otras enfermedades (multimorbilidad)

Gravedad de la obstrucción al flujo aéreo

En presencia de una relación FEV1/FVC $<0,7$, la evaluación de la gravedad de la limitación al flujo aéreo en la EPOC (que puede ser diferente de la gravedad de la enfermedad) se basa en el valor post broncodilatador de FEV1 (% del esperado). Se proponen los siguientes puntos de corte espirométricos:

Grados GOLD basados en la gravedad de la limitación al flujo aéreo en la EPOC (basado en el FEV1 post broncodilatador)



GOLD 1:	Leve	FEV1 \geq 80% del valor de referencia
GOLD 2:	Moderada	50% \leq FEV1 $<$ 80% del valor de referencia
GOLD 3:	Grave	30% \leq FEV1 $<$ 50% del valor de referencia
GOLD 4:	Muy grave	FEV1 $<$ 30% del valor de referencia

Síntomas

Debido a que la correlación entre la gravedad de la **obstrucción al flujo aéreo (Figura)** y los síntomas experimentados por el paciente es débil,^(43,44) es preciso evaluar 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 evaluar el grado de disnea.⁽⁴⁵⁾ (Figura) La puntuación mMRC se relaciona bien con otras medidas multidimensionales del estado de salud⁽⁴⁶⁾ y predice el riesgo de mortalidad futura.^(47,48)

Escala de disnea mMRC



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

Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Solo me falta el aire al realizar ejercicio intenso	Me falta el aire al andar deprisa en plano, o al andar subiéndome 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.

Cuestionarios multidimensionales

La EPOC afecta el estado de salud de los pacientes más allá de la disnea.⁽⁴⁹⁾ 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)⁽⁵⁰⁾ y el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ)⁽⁵¹⁾ son herramientas de investigación importantes, pero son demasiado complejos para ser usados en la práctica clínica habitual. Se han desarrollado medidas multidimensionales 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.

El CAT™ es un cuestionario de 8 ítems que evalúa el estado de salud en pacientes con EPOC (Figura).⁽⁵²⁾ 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 bien con el SGRQ, habiendo sido utilizado en numerosas publicaciones.⁽⁵³⁾

El SGRQ es la medida integral más ampliamente documentada; puntuaciones <25 son poco frecuentes en pacientes con EPOC diagnosticada⁽⁵⁴⁾ y puntuaciones ≥25 son muy poco frecuentes en personas sanas.^(55,56) 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.⁽⁵⁷⁾ 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.^[58] Por esta razón, se recomienda el uso de una evaluación multidimensional 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 que se requiere la evaluación de otros síntomas además de la disnea.^[58]

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 tosa	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	

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

PUNTUACIÓN TOTAL:

Recuento de eosinófilos en sangre

Diversos estudios han demostrado que el valor de recuentos de eosinófilos en sangre predice la magnitud del efecto de los GCI (añadidos además del tratamiento broncodilatador de mantenimiento regular) en su prevención por lo que GOLD recomienda su valoración para guiar el uso de GCI como parte del manejo farmacológico de estos pacientes.^[59-64]

En general, el nivel de eosinófilos en sangre es más alto en pacientes con EPOC que en sujetos sanos, aunque existe marcada variabilidad.^[65,66] Los recuentos más altos de eosinófilos en sangre en pacientes con EPOC se asocian a mayor número de eosinófilos en los pulmones y presencia de niveles más altos de marcadores de inflamación tipo 2 en las vías respiratorias, aunque la concordancia entre los biomarcadores T2 en sangre y los pulmones/vías respiratorias no es muy buena.^[67,68] Estas diferencias en la inflamación de las vías respiratorias pueden explicar la respuesta diferencial al tratamiento con GCI según los recuentos de eosinófilos en sangre.^[69]

La repetibilidad de los recuentos de eosinófilos en sangre en una gran población de pacientes de atención primaria es razonable,⁽⁷⁰⁾ aunque se observa una mayor variabilidad en umbrales más altos.⁽⁷¹⁾ Se observa una mejor reproducibilidad en los umbrales más bajos (p.ej. 100 células/ μ l).⁽⁷²⁾ Los recuentos de eosinófilos en sangre pueden ayudar a los médicos a estimar la probabilidad de una respuesta preventiva beneficiosa al añadir GCI al tratamiento broncodilatador regular y, por lo tanto, pueden usarse como biomarcador junto con la evaluación clínica al tomar decisiones con respecto al uso de GCI.

Se han obtenido resultados diferentes en estudios de cohortes con respecto a la capacidad de los eosinófilos en sangre para predecir futuras exacerbaciones, mostrando bien que no existe relación⁽⁷³⁾ o que existe una relación positiva.^(74,75) Es probable que las diferencias entre los estudios estén relacionadas con diferentes antecedentes de exacerbaciones previas y con el uso de GCI. No hay pruebas suficientes para recomendar el uso de eosinófilos en sangre para predecir el riesgo de exacerbaciones futuras de forma individual en pacientes con EPOC. Se observó una mayor disminución del FEV1 con el tiempo en pacientes con EPOC leve-moderada con recuentos de eosinófilos en sangre más altos en una población donde el uso de GCI era bajo.⁽⁷⁶⁾ En personas más jóvenes sin EPOC, los recuentos más altos de eosinófilos en sangre se asocian a mayor riesgo de desarrollo posterior de EPOC.⁽⁷⁷⁾

Multimorbilidad

Las personas con EPOC con frecuencia sufren otras enfermedades crónicas concomitantes (multimorbilidad). Esto puede ocurrir en pacientes con obstrucción al flujo aéreo leve, moderada o grave.⁽⁶⁴⁾ La multimorbilidad influye en la mortalidad y las hospitalizaciones independientemente de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo,⁽⁷⁸⁾ por lo que merece tratamiento. Por lo tanto, en cualquier paciente con EPOC se deben buscar enfermedades comórbidas de forma rutinaria y tratarlas adecuadamente si están presentes. Las recomendaciones para el diagnóstico, evaluación de la gravedad y tratamiento de enfermedades comórbidas individuales son las mismas que para los pacientes sin EPOC.

Las enfermedades multimórbidas frecuentes en la EPOC incluyen las enfermedades cardiovasculares,⁽⁷⁹⁾ síndrome metabólico, osteoporosis, depresión y ansiedad, probablemente en relación con factores de riesgo compartidos (p. ej., envejecimiento, tabaquismo, alcohol, dieta e inactividad).⁽⁸⁰⁻⁸³⁾ Además, la EPOC en sí misma puede aumentar el riesgo de otras enfermedades comórbidas (p. ej., EPOC [particularmente enfisema] y cáncer de pulmón).^(84,85) No está claro si la asociación entre la EPOC y el cáncer de pulmón se debe a factores de riesgo comunes (p. ej., fumar), la participación de genes de susceptibilidad compartidos y/o la eliminación deficiente de carcinógenos. La EPOC también puede asociarse a efectos extrapulmonares (sistémicos) importantes, como pérdida de peso, anomalías nutricionales y disfunción del músculo esquelético. Este último se caracteriza tanto por sarcopenia (pérdida de células musculares) como por una función anormal de las células musculares restantes.⁽⁸⁶⁾ Es probable que sus causas sean multifactoriales (p. ej., inactividad, mala alimentación, inflamación y/o hipoxia) y pueden contribuir a la intolerancia al ejercicio y al mal estado de salud en pacientes con EPOC. Es importante destacar que la disfunción del músculo esquelético es una causa modificable de intolerancia al ejercicio mediante rehabilitación.⁽⁸⁷⁾ En el **Capítulo 5 del documento GOLD 2024** se proporciona una descripción más detallada del manejo de la EPOC y las comorbilidades.

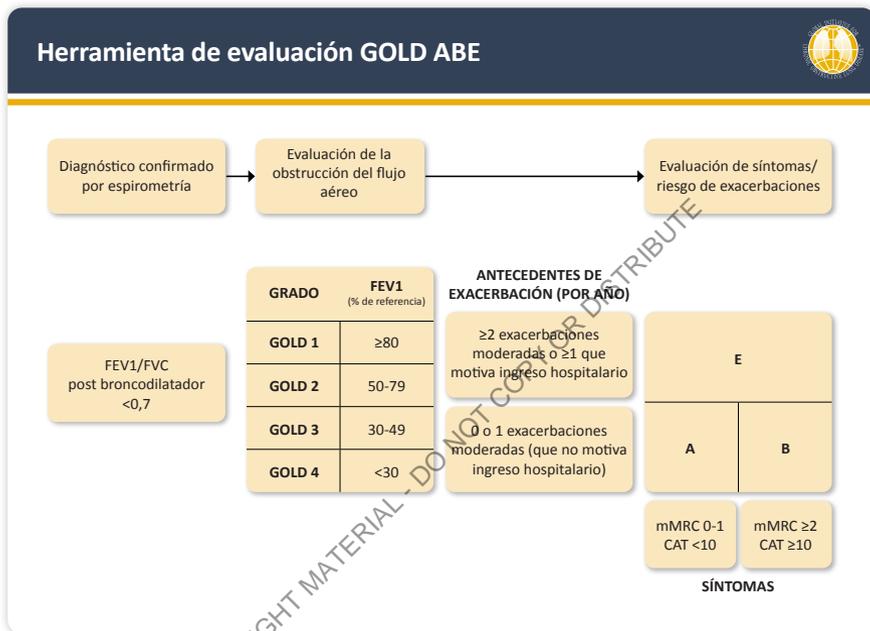
Evaluación combinada inicial de la EPOC

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 al 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 al flujo aéreo (grados GOLD 1-4) como en la frecuencia de exacerbaciones previas para evaluar el riesgo de exacerbaciones.

Posteriormente se eliminó la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo de este esquema de evaluación combinado por

su menor precisión a nivel individual (en comparación con el nivel de población) para predecir eventos futuros y efecto del tratamiento, al mismo tiempo que para simplificar el uso de esta evaluación combinada en la práctica clínica.^(44,88-90)

En el documento GOLD 2023, se propuso 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 propuesta. Los grupos A y B permanecieron sin cambio, pero los grupos C y D se fusionaron en un solo grupo denominado "E" para resaltar la relevancia clínica de las exacerbaciones. Se reconoció que esta propuesta tendrá que ser validada por la investigación clínica adecuada.



PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA EPOC

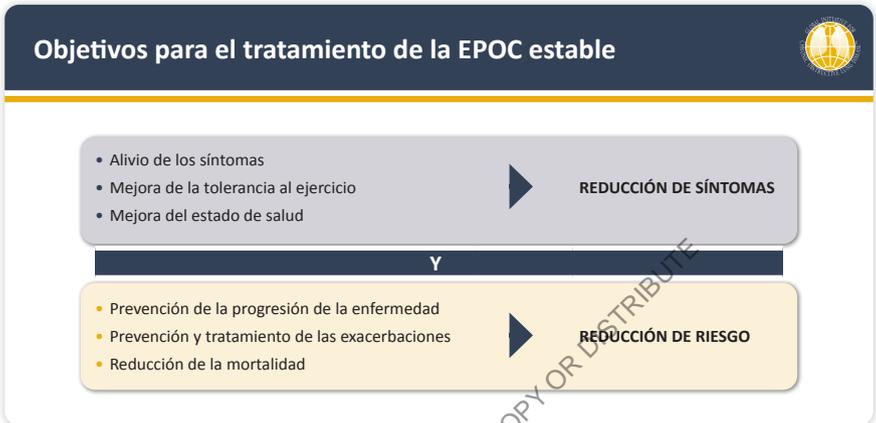
PUNTOS CLAVE:

- Se debe alentar y apoyar firmemente a todas las personas que fuman para que dejen de fumar. 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 seguridad de los cigarrillos electrónicos como ayuda para dejar de fumar.
- Los principales objetivos del tratamiento son reducir los síntomas y el riesgo futuro de exacerbaciones. La estrategia de tratamiento de la EPOC estable debe basarse predominantemente en la evaluación de los síntomas y la historia de exacerbaciones.

- La terapia farmacológica puede reducir los síntomas de la EPOC, 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 y la vacunación antineumocócica reducen 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; el uso rutinario de la vacuna contra el herpes zóster en todos los pacientes con EPOC; la nueva vacuna contra el virus sincitial respiratorio (VSR) para personas mayores de 60 años y/o con enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas.
- 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 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.

INTRODUCCIÓN

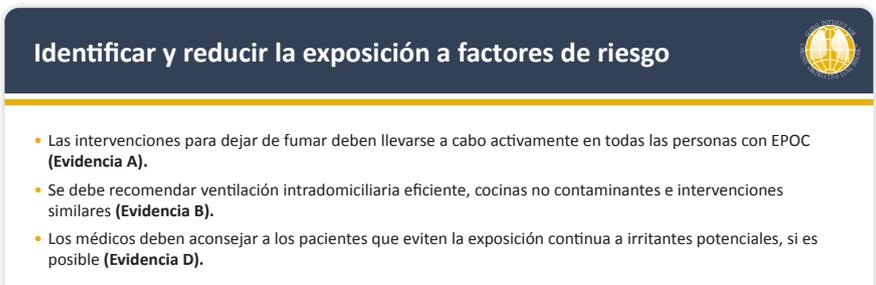
El objetivo del tratamiento de la EPOC es reducir los síntomas y el riesgo futuro (ver **Figura**). Los pacientes con EPOC deben someterse a una evaluación de la gravedad de su obstrucción al flujo aéreo, los síntomas, los antecedentes de exacerbaciones, la exposición a factores de riesgo y las comorbilidades, para guiar el tratamiento.

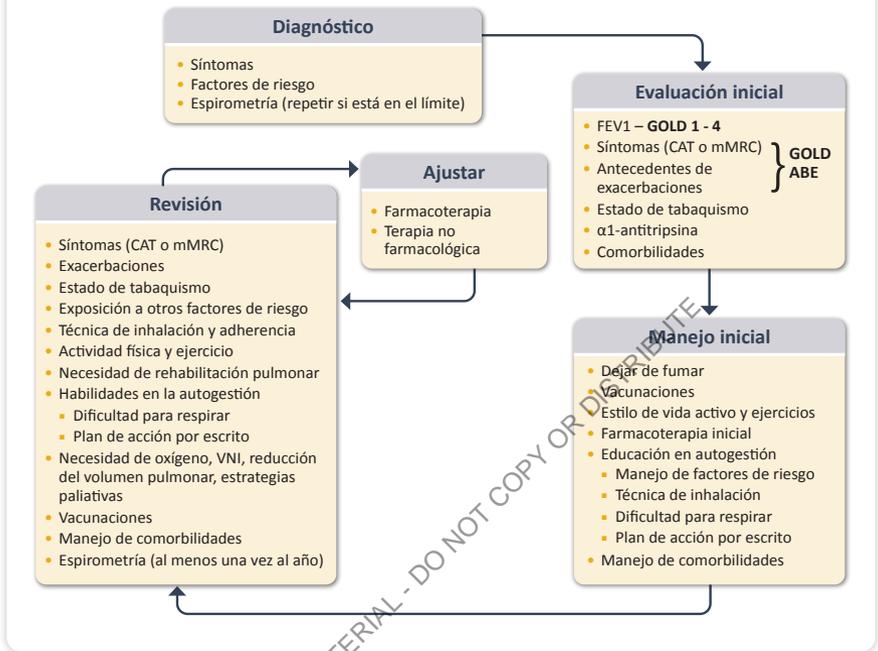


Las terapias farmacológica y no farmacológica deben ajustarse según necesidad (ver más abajo) y realizarse revisiones adicionales (ver **Figura**). Esta sección contiene recomendaciones sobre cómo manejar a los pacientes con EPOC en la práctica clínica y resume la evidencia sobre la efectividad y seguridad de las estrategias de mantenimiento y prevención en la EPOC en las que se basan las recomendaciones.

IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A FACTORES DE RIESGO

La identificación y reducción de la exposición a factores de riesgo es importante no solo para la prevención primaria de la EPOC sino también como parte del tratamiento de un paciente con EPOC. El tabaquismo es el factor de riesgo de EPOC más común y fácilmente identificable, y se debe alentar continuamente a todas las personas que fuman a que dejen de hacerlo. También se debe abordar la reducción de la exposición personal a polvos, humos y gases ocupacionales y a los contaminantes del aire doméstico y exterior (ver **Figura**).





Dejar de fumar

Dejar de fumar es una intervención clave para todos los pacientes con EPOC que continúan fumando. Los proveedores de atención médica son fundamentales a la hora de transmitir mensajes e intervenciones para dejar de fumar y deben alentar a los pacientes a dejar de fumar en cada oportunidad disponible.

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.⁽⁹³⁾ Dejar de fumar es la medida que más impacta sobre la historia natural de la EPOC, además de que mejora los síntomas diarios,⁽⁹²⁾ y disminuye la frecuencia de las exacerbaciones.⁽⁹³⁾

Para los fumadores con EPOC, dejar de fumar puede ser más difícil que para los fumadores sin EPOC debido a una mayor dependencia de la nicotina, una menor autoeficacia y una menor autoestima.⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾ Además, se ha informado de que la depresión es más común en fumadores con EPOC⁽⁹⁷⁾ y esto podría contribuir con los intentos fallidos de dejar de fumar.^(97,98) A pesar de estas condiciones adversas, si se dedican tiempo y recursos efectivos para dejar de fumar, se han informado de tasas de abandono a largo plazo del 14% al 27%.⁽⁹⁸⁾

Vacunaciones

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

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 nueva vacuna contra el virus sincitial respiratorio (VSR) para personas mayores de 60 años y/o con enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas (**Evidencia A**).
- 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**).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC ESTABLE

Proponemos una estrategia personalizada para iniciar el tratamiento según el nivel de síntomas y el riesgo de exacerbaciones. El tratamiento puede intensificarse o reducirse según la presencia de los síntomas predominantes (rasgos tratables) de dificultad para respirar y limitación al ejercicio, y la aparición continua de exacerbaciones durante el tratamiento de mantenimiento. La base de estas recomendaciones, que proponen una estrategia personalizada del tratamiento, se derivó en parte de la evidencia generada a partir de ensayos clínicos controlados aleatorizados. Sin embargo, como estas recomendaciones están destinadas a apoyar la toma de decisiones de los médicos, también incorporan consejos de expertos basados en la experiencia clínica.

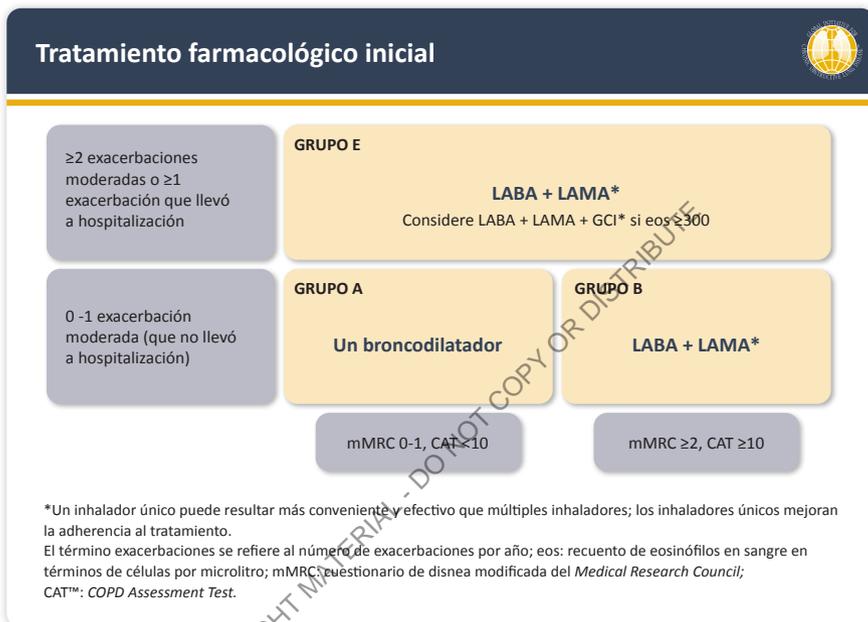
La farmacoterapia inicial debe basarse en el grupo GOLD del paciente (ver **Figura**). Se debe ofrecer a los pacientes orientación y seguimiento sobre la autogestión de la disnea y el manejo del estrés, y se les debe entregar un plan de acción por escrito. Las comorbilidades también deben tratarse según guías específicas, independientemente de la presencia de EPOC.

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

En cada visita clínica se debe comprobar la técnica de inhalación, el cumplimiento del tratamiento prescrito (tanto farmacológico como no farmacológico), el tabaquismo y la exposición continua a factores de riesgo. Se debe fomentar la actividad física y considerar la derivación para rehabilitación pulmonar en pacientes graves. La necesidad de oxigenoterapia, soporte ventilatorio no invasivo, reducción del volumen pulmonar y estrategias paliativas también debe 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, no se debe interrumpir este último para realizar la espirometría.

Ya no nos referimos a la superposición del asma y la EPOC (ACO), sino que enfatizamos 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.



Algoritmos para el inicio y seguimiento del tratamiento farmacológico

Más adelante en el **Capítulo 3** del documento **GOLD 2024**, en la sección titulada **“Revisión de la evidencia: Farmacoterapia”**, se proporciona más información sobre la evidencia que sustenta estas recomendaciones.

Manejo farmacológico inicial

En la **Figura** se muestra una propuesta para el **INICIO** del tratamiento 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 clínicos controlados aleatorizados, para apoyar las estrategias de tratamiento farmacológico inicial en pacientes con EPOC recién diagnosticados.

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 $CAT^{TM} \geq 10$, LABA+LAMA es superior a un LAMA para varios criterios de valoración.^[99] 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.^[100,101]

Group 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.^[102] 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.^[64,103]

- ▶ Considerar LABA+LAMA+GCI en el grupo E si el recuento de eosinófilos es ≥ 300 células/ μ l (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/ μ l).

- ▶ 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.

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

Después de la implementación de la terapia, se debe reevaluar a los pacientes para determinar si han logrado los objetivos del tratamiento y se debe identificar cualquier barrera para un tratamiento exitoso (ver **Figura**). Después de la revisión de la respuesta del paciente al inicio del tratamiento, es posible que sea necesario realizar ajustes.

Esto se guía por los principios de primero **revisar** y **evaluar**, luego **ajustar** si es necesario (ver **Figura**):

▶ Revisar

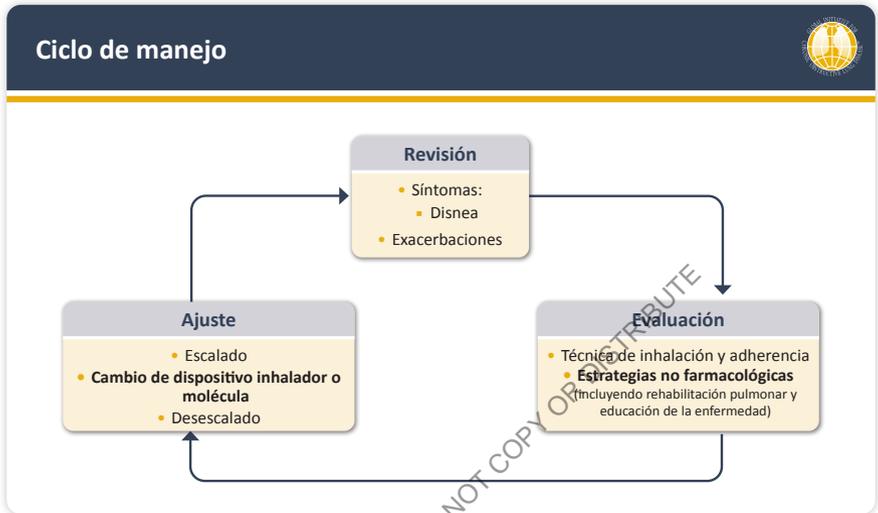
- Revise los síntomas (disnea) y el riesgo de exacerbación (antecedentes, recuento de eosinófilos en sangre).

▶ Evaluar

- Evalúe la técnica y la adherencia al inhalador, y el papel de las estrategias no farmacológicas (tratado previamente 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.



Manejo farmacológico de seguimiento

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 más adelante en esta sección).

La **Figura** 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.

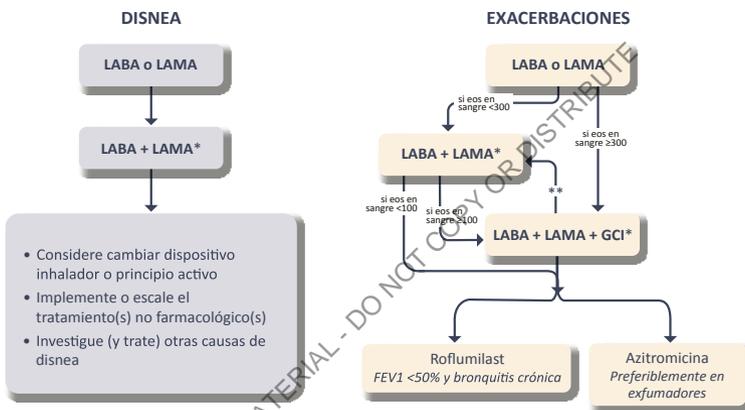
El algoritmo de tratamiento farmacológico de seguimiento (**Figura**) se puede aplicar a cualquier paciente que ya esté en tratamiento(s) de mantenimiento, independientemente del grupo GOLD asignado al inicio del tratamiento. Se debe evaluar la necesidad de tratar principalmente la disnea/limitación 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.



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.

Disnea

► Para pacientes con disnea persistente o limitación al ejercicio estando tratados con un **broncodilatador** en monoterapia,⁽¹⁰⁴⁾ 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. También se debe considerar la rehabilitación.

Exacerbaciones

► Para pacientes con exacerbaciones persistentes en monoterapia con **broncodilatadores**, se recomienda escalar a LABA+LAMA.

► En pacientes que desarrollan más exacerbaciones con la terapia con **LABA+LAMA**, sugerimos la 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/ μl , con una mayor magnitud de respuesta más probable con recuentos de eosinófilos más altos.⁽⁶⁴⁾

► En pacientes tratados con **LABA+LAMA+GCI** (o aquellos con eos < 100 células/ μl) 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,⁽¹⁰⁵⁾ particularmente si han experimentado al menos una hospitalización por una exacerbación en el año anterior.^(106,107)
- **Añadir un macrólido.** La mejor evidencia disponible que existe es para el uso de azitromicina, especialmente en aquellos que no son fumadores actuales.^(108,109) 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.^(110,111) 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:

- **Más exacerbaciones:** el tratamiento debe escalarse a LABA+LAMA+GCI si el recuento de eosinófilos en sangre es ≥ 100 células/ μl o cambiar a LABA+LAMA si es < 100 células/ μl .
- **Síntomas mayores:** se debe considerar el cambio a LABA + LAMA.

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, verificar el uso del inhalador regularmente y, cuando sea necesario, adaptar la educación y el dispositivo (ver **Figura**).

Puntos clave respecto a la inhalación de fármacos



- Cuando un tratamiento se administra por vía inhalatoria, no es posible sobreemfatizar 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.

Actualmente existen al menos 33 terapias inhaladas diferentes que contienen distintos broncodilatadores (tanto de acción corta como prolongada) y GCI solos o en combinación (ver **Figura**). Además, hay disponibles al menos 22 dispositivos de inhalación diferentes,⁽¹¹²⁾ incluyendo nebulizadores, inhaladores de dosis medida presurizados (pMDI) utilizados con o sin inhalocámara de retención con válvula (VHC)/espaciadores, MDI accionados por la respiración (BAI), inhaladores de bajo flujo (SMI) e inhaladores de polvo seco (DPI).⁽¹¹³⁾ En los DPI multidosis, el polvo está contenido en un reservorio o en blísters individuales.⁽¹¹³⁾ Hay más información disponible sobre los dispositivos de inhalación en el sitio web *Asthma + Lung UK*.⁽¹¹⁴⁾

Principios básicos para la elección del dispositivo de inhalación apropiado



- 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 el estado cognitivo, 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 niebla fina 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

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.

Algoritmos para el inicio y seguimiento del tratamiento no farmacológico

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

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 Vacunaciones COVID-19 Vacunación antineumocócica Vacunación tos ferina Vacunación herpes zóster Vacunación VSR
B y E	Dejar de fumar (puede incluir tratamiento farmacológico) Rehabilitación pulmonar	Actividad física	Vacunación antigripal Vacunaciones COVID-19 Vacunación antineumocócica Vacunación tos ferina Vacunación herpes zóster Vacunación VSR

*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 **Figura**).

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 y soporte ventilatorio

Oxigenoterapia

Se ha demostrado que la administración a largo plazo de oxígeno (> 15 horas por día) a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica aumenta la supervivencia en pacientes con hipoxemia grave en reposo.⁽¹¹⁵⁾ La oxigenoterapia a largo plazo no prolonga el tiempo hasta la muerte o la primera hospitalización ni proporciona un beneficio sostenido para ninguno de los resultados medidos en pacientes con EPOC estable y desaturación arterial moderada de oxígeno en reposo o inducida por el ejercicio.⁽¹¹⁶⁾ La dificultad para respirar puede aliviarse en pacientes con EPOC con hipoxemia leve o sin hipoxemia, pero que no califican para la oxigenoterapia en el domicilio, cuando se administra oxígeno durante el entrenamiento físico; sin embargo, los estudios no han demostrado ninguna mejora en la dificultad para respirar en la vida diaria ni ningún beneficio en la calidad de vida relacionada con la salud (ver **Figura**).⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾ Hay estudios contradictorios aunque la mayoría no demuestra cambios.⁽¹¹⁹⁾

Aunque viajar en avión es seguro para la mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica que reciben oxigenoterapia a largo plazo,⁽¹²⁰⁾ lo ideal es que los pacientes mantengan una PaO₂ en vuelo de al menos 6,7 kPa (50 mmHg). Los estudios indican que esto se puede lograr en aquellos con hipoxemia moderada a grave al nivel del mar con oxígeno suplementario a 3 litros/min por cánula nasal o 31% mediante mascarilla Venturi.⁽¹²¹⁾ Aquellos con una saturación de oxígeno en reposo >95% y saturación de oxígeno tras marcha de 6 minutos >84% pueden viajar sin necesidad de una evaluación adicional,⁽¹²²⁾ aunque es importante enfatizar que la oxigenación en reposo al nivel del mar no excluye el desarrollo de hipoxemia grave al viajar en avión.⁽¹²⁰⁾ Se debe considerar cuidadosamente cualquier comorbilidad que pueda afectar la entrega de oxígeno a los tejidos (p. ej., insuficiencia cardíaca, anemia). Además, caminar por el pasillo puede agravar profundamente la hipoxemia.⁽¹²³⁾

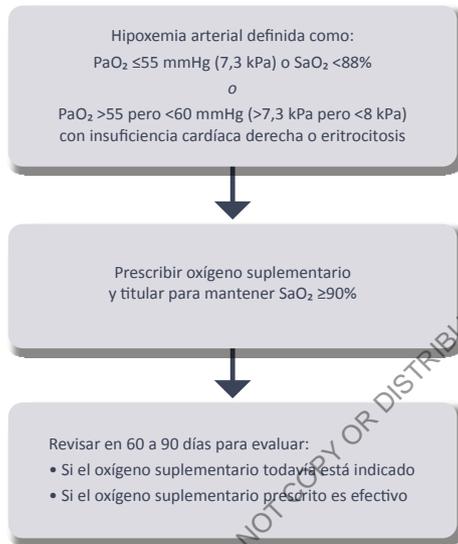


Oxigenoterapia	<ul style="list-style-type: none">La administración de oxígeno a largo plazo aumenta la supervivencia en los pacientes con una hipoxemia arterial crónica grave en reposo (Evidencia A)En pacientes con EPOC estable y desaturación arterial moderada en reposo o inducida con el ejercicio, la 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	<ul style="list-style-type: none">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)En pacientes con hipercapnia crónica grave y antecedentes de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda, se puede considerar la ventilación no invasiva a largo plazo (Evidencia B)

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

- ▶ PaO_2 igual o inferior a 55 mmHg (7,3 kPa) o SaO_2 igual o inferior al 88%, con o sin hipercapnia confirmada dos veces durante un período de tres semanas; o
- ▶ PaO_2 entre 55 mmHg (7,3 kPa) y 60 mmHg (8,0 kPa), o SaO_2 del 88%, si hay evidencia de hipertensión pulmonar, edema periférico que sugiera insuficiencia cardíaca congestiva o policitemia (hematocrito >55%).

Una vez iniciada la LTOT, el paciente debe ser reevaluado después de 60 a 90 días con mediciones repetidas de gases en sangre arterial (ABG) o saturación de oxígeno a aire ambiental o con el flujo de oxígeno que le fue prescrito para determinar si el oxígeno suplementario todavía está indicado o si el flujo de oxígeno prescrito es efectivo. En la siguiente **Figura** se muestra un algoritmo apropiado para la prescripción de oxígeno a pacientes con EPOC.



Soporte ventilatorio

La ventilación no invasiva (VNI) se utiliza principalmente en pacientes con EPOC estable muy grave.⁽¹²⁴⁾ La VNI se puede considerar de alguna utilidad en aquellos con hipercapnia diurna pronunciada y hospitalización reciente, aunque una revisión sistemática no pudo respaldar ni refutar esto.⁽¹²⁵⁾ Por el contrario, en pacientes con EPOC y apnea obstructiva del sueño hay indicaciones claras para el uso de la presión positiva continua (CPAP).^(126,127)

Durante exacerbaciones de la EPOC

La VNI con presión positiva no invasiva (NPPV) es el estándar de atención para disminuir la morbilidad y la mortalidad en pacientes hospitalizados con una exacerbación de la EPOC causando insuficiencia respiratoria aguda⁽¹²⁸⁻¹³¹⁾ (consulte también el **Capítulo 4** del **documento GOLD 2024**).

Paciente estable

En pacientes con EPOC y apnea obstructiva del sueño existen claros beneficios asociados al uso de CPAP en las vías respiratorias para mejorar tanto la supervivencia como el riesgo de ingresos hospitalarios.^(126,127)

Aún no se ha determinado si se debe usar NPPV de forma crónica en el hogar para tratar a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica después de la hospitalización y si el resultado puede verse afectado por la hipercapnia persistente.⁽¹³²⁾ Un ECA prospectivo multicéntrico de pacientes con EPOC con hipercapnia persistente (PaCO₂ >53 mmHg) después de 2 a 4 semanas de alta hospitalaria debido a un episodio agudo de exacerbación, comparó los efectos de la VNI domiciliaria más oxígeno con los del oxígeno domiciliar solo en el tiempo hasta el reingreso o la muerte.⁽¹³²⁾ Los resultados mostraron que agregar VNI domiciliaria a la oxigenoterapia prolongó el tiempo hasta el reingreso o la muerte dentro de los 12 meses.⁽¹³²⁾ Una revisión sistemática y un metanálisis de estos estudios confirman que la VNI disminuye la mortalidad y el riesgo de hospitalización. Los mejores subgrupos candidatos (por historial de hospitalización reciente o PaCO₂) aún no están claros.⁽¹³³⁾

Dos estudios retrospectivos previos^(133,134) y dos de tres ECA^(132,135-138) reportaron reducciones en las rehospitalizaciones y una mejor supervivencia con el uso de NPPV después de la hospitalización. Dos estudios observaron reducción en las tasas de mortalidad y hospitalización, mientras que otro no mostró ningún beneficio de la NPPV en la supervivencia.⁽¹³⁶⁾ Varios factores pueden explicar las discrepancias: diferencias en la selección de pacientes, estudios con poco poder estadístico, entornos de NPPV incapaces de lograr una ventilación adecuada y mala adherencia al tratamiento con NPPV.⁽¹³⁹⁾ La NPPV, cuando esté indicada, debe instituirse y monitorearse bajo la dirección de personal familiarizado con el proceso y los dispositivos utilizados.^(140,141)

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

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



- Todos los médicos que atienden a pacientes con EPOC deben ser conscientes de la eficacia de los enfoques paliativos para el control de los síntomas y utilizarlos en su práctica (**Evidencia D**)
- Los cuidados al final de la vida deben incluir conversaciones con los pacientes y sus familias sobre sus puntos de vista sobre la reanimación, las directivas anticipadas y las preferencias sobre el lugar de muerte (**Evidencia D**)
- Los opiáceos, la estimulación eléctrica neuromuscular (NMES), el oxígeno y los ventiladores que soplan aire en la cara pueden aliviar la disnea (**Evidencia C**)
- Se debe considerar suplementación nutricional en pacientes desnutridos con EPOC (**Evidencia B**) ya que puede mejorar la fuerza muscular respiratoria y el estado de salud general (**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**)

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. A medida que avanzamos hacia subgrupos de pacientes con EPOC para una terapia específica, es importante saber qué factores modificables (rasgos tratables) están asociados a la mortalidad. Un gran estudio de base de datos clínicos sobre la EPOC en atención primaria ha demostrado que la mayor magnitud del riesgo de mortalidad por todas las causas, la mortalidad relacionada con la EPOC y las ECV, fue en individuos con mayor gravedad y frecuencia de exacerbaciones de la EPOC, grupos GOLD B y D, y aquellos con un FEV1 más bajo (particularmente GOLD 3 y 4).⁽¹⁴²⁾ Demostrar los beneficios de las modalidades terapéuticas sobre la mortalidad en los ECA ha sido difícil, ya que requiere poblaciones grandes y/o una duración de seguimiento prolongada y/o poblaciones altamente seleccionadas con un riesgo de muerte alto pero evitable durante el seguimiento. Además, el bajo número de eventos dificulta el análisis de la mortalidad por enfermedad específica (p. ej., respiratoria o cardiovascular) en la mayoría de los ensayos. La siguiente **Figura** presenta un resumen de terapias farmacológicas y no farmacológicas con evidencia de eficacia para reducir la mortalidad de los pacientes con EPOC.

Terapia farmacológica

Estudios previos como el estudio clínico TORCH⁽¹⁴³⁾ y el estudio SUMMITI⁽¹⁴⁴⁾ no lograron demostrar 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⁽⁶⁴⁾ y ETHOS,⁽¹⁰³⁾ 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) (ver **Figura**).

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) ^{1a} ETHOS HR 0,51 (IC 95%: 0,33, 0,80) ^{1b}	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) ²	Asintomático o levemente sintomático
Rehabilitación pulmonar ^{3a}	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 prespecificado 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 B2 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.

Terapia no farmacológica

Dejar de fumar. En el *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.⁽¹⁴⁵⁾

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.⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁹⁾ 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, se asoció a una reducción significativa de la mortalidad.⁽¹⁵⁰⁾

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)⁽¹⁵¹⁾ y el *Medical Research Council* (MRC) (≥ 15 horas en comparación con no oxígeno),⁽¹⁵²⁾ 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.⁽¹⁵³⁾

Ventilación con presión positiva no invasiva (NPPV). Metanálisis recientes^(131,154) han mostrado resultados positivos de la NPPV a largo plazo en pacientes con EPOC estable. Aunque los resultados de algunos ECA han sido inconsistentes en cuanto a supervivencia, los ensayos más grandes, que reclutaron pacientes con hipercapnia marcada y aplicaron niveles más altos de IPAP, demostraron una reducción de la mortalidad.^(136,155)

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.⁽¹⁵⁶⁾

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.⁽¹⁵⁷⁾ 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.

Revisión de la evidencia: Terapias farmacológicas

Terapias farmacológicas para dejar de fumar

Los tratamientos farmacológicos para dejar de fumar incluyen medicamentos de control destinados a lograr la abstinencia a largo plazo (parches de nicotina, bupropión y vareniclina) y aquellos que alivian rápidamente los síntomas agudos de abstinencia (nicotina de acción corta). Consulte el **Capítulo 3** del **documento GOLD 2024** para obtener más información sobre productos de reemplazo de nicotina, vapeo/cigarrillos electrónicos y productos farmacológicos (terapia de reemplazo de nicotina, bupropión, nortriptilina y vareniclina).

Terapia farmacológica para la EPOC estable

Actualmente, la terapia farmacológica de la EPOC se centra en los síntomas y las exacerbaciones. La disminución del FEV1 se ha considerado un sustituto del curso natural de la enfermedad. En este contexto, se han realizado estudios para evaluar si la terapia farmacológica puede tener un impacto en el cambio del FEV1 a lo largo del tiempo. Los ensayos clínicos individuales no han sido lo suficientemente concluyentes como para demostrar que la farmacoterapia puede reducir la tasa de disminución del FEV1.⁽¹⁵⁸⁻¹⁶²⁾ Sin embargo, una revisión sistemática que combina datos de 9 estudios demostró una reducción en la tasa de disminución del FEV1 de 5,0 ml/año en los brazos de tratamiento activo en comparación con los brazos de placebo.⁽¹⁶³⁾ La diferencia entre los brazos de tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada y los brazos de placebo fue de 4,9 ml/año. La diferencia entre los brazos de tratamiento que contenían 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 tasa de deterioro de la función pulmonar, se necesita más investigación para saber qué pacientes tienen mayor probabilidad de beneficiarse.

Las clases de medicamentos comúnmente utilizados para tratar la EPOC se presentan en la **Figura**. La elección dentro de cada clase depende de la disponibilidad y el costo 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 al 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.⁽¹⁶⁴⁾

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 & 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
Indacaterol	DPI				24 horas
Olodaterol	SMI				24 horas
Salmeterol	MDI & DPI				12 horas
Anticolinérgicos					
De acción corta (SAMA)					
Bromuro de ipratropio	MDI	✓			6-8 horas
Bromuro de oxitropio	MDI				7-9 horas
De acción prolongada (LAMA)					
Bromuro de aclidinio	DPI				MDI 12 horas
Bromuro de glicopirronio	DPI		Solución	✓	12-24 horas
Tiotropio	DPI, SMI, MDI				24 horas
Umeclidinio	DPI				24 horas
Glicopirrolato		✓			12 horas
Revefenacin		✓			24 horas
Combinación de un agonista 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+GC)					
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+GC)					
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					
Erdosteina			Comprimidos		12 horas
Carbocisteína			Comprimidos		
N-acetilcisteína			Comprimidos		

Broncodilatadores

Los broncodilatadores son medicamentos que mejoran las 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,^(165,166) 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.^(167,168)

Las curvas de dosis-respuesta del broncodilatador (cambio en el FEV1) son relativamente planas con todas las clases de broncodilatadores.⁽¹⁶⁹⁻¹⁷⁵⁾ El aumento de la dosis de un agonista beta₂ o un anticolinérgico cuando se administra con un nebulizador, parece proporcionar un beneficio subjetivo en los episodios agudos⁽¹⁷⁶⁾ pero no son necesariamente útiles en la enfermedad estable.⁽¹⁷⁷⁾ 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 **Figura**). Por lo general, no se recomienda el uso regular de broncodilatadores de acción corta.

Broncodilatadores en la EPOC estable



- En la EPOC, los broncodilatadores inhalados desempeñan un papel central en el control de los síntomas y se administran de manera regular para prevenir o reducir los síntomas (**Evidencia A**)
- Se recomiendan los broncodilatadores inhalados por encima de los broncodilatadores orales (**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**)
- Se prefiere a los LABA y LAMA por encima de los agentes de acción corta, excepto para pacientes con disnea ocasional (**Evidencia A**), y para el alivio inmediato de los síntomas en pacientes que ya reciben terapia de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada.
- 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**)
- Cuando se inicia el tratamiento con broncodilatadores, la elección preferida es una combinación de un LABA y un LAMA. En pacientes con disnea persistente tratados con un único broncodilatador de acción prolongada, se debe escalar el tratamiento a dos (**Evidencia A**)
- 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**)
- Las combinaciones pueden ser administradas como tratamientos de inhalador único o inhaladores múltiples. La terapia con un inhalador único puede ser más conveniente que con inhaladores múltiples.
- La teofilina ejerce un pequeño efecto broncodilatador en la EPOC estable (**Evidencia A**), y esto se asocia con un modesto beneficio sobre los síntomas (**Evidencia B**)

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.^(171,172) El uso regular y según necesidad de SABA mejora el FEV1 y los síntomas.⁽¹⁷⁸⁾ Los LABA muestran una duración de acción de 12 horas o más y no excluyen un beneficio adicional de la terapia SABA según necesidad.⁽¹⁷⁹⁾

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,⁽¹⁸⁰⁾ 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,^(181,182) el estado de salud⁽¹⁸²⁾ y la frecuencia de exacerbaciones.⁽¹⁸²⁾ Algunos pacientes experimentan tos después de la inhalación de indacaterol. El oladaterol y el vilanterol son otros LABA administrados una vez al día que mejoran la función pulmonar y los síntomas respiratorios.^(183,184)

Efectos adversos

La estimulación de los receptores adrenérgicos beta₂ puede producir taquicardia en reposo y pueden desencadenar alteraciones del ritmo en pacientes susceptibles, así como temblor somático exagerado. Esto resulta preocupante en algunos pacientes de edad avanzada tratados con dosis altas de agonistas beta₂, independientemente de la vía de administración. También, pueden causar hipotasemia, especialmente cuando el tratamiento se combina con diuréticos tiazídicos,⁽¹⁸⁵⁾ y aumento del consumo de oxígeno sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.⁽¹⁸⁶⁾ Estos efectos metabólicos disminuyen con el tiempo (es decir, muestran taquifilaxia). Asimismo los beta adrenérgicos pueden asociarse a caídas leves en la presión parcial de oxígeno (PaO₂) después de su administración⁽¹⁸⁷⁾ 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 de ninguna asociación entre el uso de agonistas beta₂ y la pérdida de la función pulmonar o aumento de la mortalidad en la EPOC.^(180,188,189)

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.⁽¹⁹⁰⁾ Los antimuscarínicos de acción corta (SAMA), es decir, ipratropio y oxitropio, también bloquean el receptor neuronal inhibitor M2, que potencialmente puede causar broncoconstricción inducida vagalmente.⁽¹⁹¹⁾ 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.⁽¹⁹⁰⁾

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.⁽¹⁹²⁾ 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 (glicopirrolato).^(190,193) Los tratamientos con LAMA (tiotropio) mejoran los síntomas, incluyendo tos y expectoración, y el estado de salud.^(190,194,195) También mejoran la efectividad de la rehabilitación pulmonar^(196,197) y reducen la frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones relacionadas.⁽¹⁹⁹⁾ 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.^(198,199)

Efectos adversos

Los fármacos anticolinérgicos inhalados se absorben mal y ello limita los efectos sistémicos molestos que se observan con la atropina.^(190,200) 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.^(191,201) Aunque

se han reportado síntomas urinarios ocasionales, no hay datos que demuestren una relación causal verdadera.⁽²⁰²⁾ Algunos pacientes que usan ipratropio se quejan de un sabor metálico amargo. Se ha reportado un pequeño aumento inesperado en los eventos cardiovasculares en pacientes con EPOC tratados regularmente con bromuro de ipratropio.^(203,204) 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.⁽¹⁶²⁾ Si bien hubo algunas preocupaciones iniciales con respecto a la seguridad de la administración de tiotropio a través del inhalador Respimat[®],⁽²⁰⁵⁾ 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[®].⁽²⁰⁶⁾ 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 entre ellos. El uso de soluciones con mascarilla puede precipitar glaucoma agudo, probablemente como resultado directo del contacto entre la solución y el ojo.⁽²⁰⁷⁻²⁰⁹⁾

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 de que tienen una serie de acciones no broncodilatadoras, cuya importancia se cuestiona.⁽²¹⁰⁻²¹²⁾ 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,⁽²¹⁰⁾ 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.⁽²¹³⁾ 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.^(214,215) Varios estudios han reportado evidencia contradictoria con respecto al efecto de la teofilina a dosis bajas sobre la frecuencia de exacerbación.^(216,217) 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.⁽²¹⁸⁾ Un amplio ensayo controlado con placebo no mostró ningún efecto de la teofilina oral sola o en combinación con prednisona 5 mg al día sobre las exacerbaciones de la EPOC grave.⁽²¹⁹⁾

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.^(211,213) 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 zileutón.

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.^(220,221) Las combinaciones de SABA y SAMA son superiores en comparación con

cualquiera de los componentes individuales para mejorar el FEV1 y los síntomas.⁽²²²⁾ El tratamiento con formoterol y tiotropio en inhaladores separados tiene un impacto mayor en el FEV1 que cualquiera de los componentes por separado.⁽²²³⁾ Existen numerosas combinaciones disponibles de un LABA y LAMA en un solo inhalador (ver **Figura**). Estas combinaciones mejoran la función pulmonar en comparación con placebo;⁽²²⁰⁾ 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.⁽²²⁴⁾ Los inhaladores únicos mejoran la adherencia al tratamiento.⁽²²⁵⁾ En los estudios donde el criterio de valoración principal son los resultados reportados 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.⁽²²⁶⁻²²⁹⁾ En un ensayo clínico, el tratamiento combinado con LABA+LAMA tuvo mayor beneficio en la calidad de vida en comparación con placebo o los broncodilatadores individuales en pacientes con una mayor carga de síntomas iniciales.⁽²³⁰⁾ 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.⁽⁹⁹⁾ La combinación LABA+LAMA demostró mejoras favorables en comparación con las monoterapias para la mayoría de los resultados, independientemente de la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) inicial.⁽²³¹⁾ Estos ensayos clínicos reflejan la respuesta promedio de grupo, pero las respuestas 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⁽²³²⁾ (ver **Figura**). Todos estos hallazgos se han estudiado fundamentalmente en personas de grupos étnicos asiáticos y europeos.⁽²³³⁾

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.⁽²³⁴⁾ 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.⁽²³⁵⁾ 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.⁽²³⁶⁾ 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 cuando existen recuentos elevados de eosinófilos en sangre periférica.⁽⁶⁴⁾ Un amplio estudio farmacopepidemiológico observacional encontró una efectividad similar de LABA+LAMA y LABA+GCI pero un riesgo significativamente mayor de neumonía en aquellos tratados con LABA+GCI.⁽²³⁷⁾

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 **Figura**).

Corticosteroides inhalados (GCI)

Consideraciones generales

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.^(238,239) 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.⁽²³⁶⁾ 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.



<p>Corticosteroides inhalados</p>	<ul style="list-style-type: none"> El tratamiento regular con GCI aumenta el riesgo de neumonía especialmente en aquellos con enfermedad grave (Evidencia A) 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) No alentamos el uso de la combinación LABA+GCI en la EPOC. En caso de existir indicación para el uso de un GCI, la combinación LABA+LAMA+GCI ha mostrado ser superior a LABA+GCI y, por tanto, es la elección preferida 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 Si el paciente con EPOC tiene manifestaciones de asma, el tratamiento siempre deberá contener GCI Independientemente del uso de GCI, existe evidencia de que los recuentos de eosinófilos en sangre <2% aumentan el riesgo de neumonía (Evidencia C) Las combinaciones pueden ser administradas como terapia en inhalador único o múltiples. La terapia en inhalador único puede ser más conveniente y efectiva que la terapia en inhaladores múltiples
<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"> Roflumilast mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones moderadas y graves (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) De manera preferente, pero no únicamente en exfumadores con exacerbaciones a pesar de terapia apropiada, puede considerarse la azitromicina (Evidencia B) 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 erdosteína, carbocisteína y NAC reduce el riesgo de exacerbaciones en poblaciones seleccionadas (Evidencia B) Los mucolíticos antioxidantes solo se recomiendan en pacientes seleccionados (Evidencia A)
<p>Otros agentes antiinflamatorios</p>	<ul style="list-style-type: none"> La terapia con estatinas no se recomienda para la prevención de exacerbaciones (Evidencia A) 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

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.^(64,240)

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.⁽²⁴¹⁾ 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.⁽²⁴¹⁾ 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.⁽¹⁴³⁾ 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).⁽²⁴²⁾ 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.⁽²⁴³⁾ Varios estudios han investigado si existe una relación entre el tratamiento con GCI y el riesgo de cáncer de pulmón, con resultados contradictorios.⁽²⁴⁴⁾

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.^(245,246) 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.^(143,242)

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.⁽²⁴⁵⁾ 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.⁽²⁴⁷⁾

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.⁽⁵⁹⁻⁶⁴⁾ 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.⁽⁶⁹⁾ 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,⁽⁵⁹⁾ 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,⁽²⁴⁸⁻²⁵⁰⁾ en particular *Haemophilus*, y aumento de las infecciones bacterianas y neumonía.⁽²⁵¹⁾ 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 y GCI, y puede usarse para identificar a los pacientes con la mayor probabilidad de beneficio del tratamiento con GCI.

Las fuentes de evidencia incluyen: 1) Análisis *post-hoc* que comparan LABA+GCI *versus* LABA^(59,60,62); 2) análisis preespecificados que comparan la triple terapia *versus* LABA+LAMA o LAMA^(61,63,64); y 3) otros análisis que comparan LABA+GCI *versus* LABA + LAMA⁽²⁵²⁾ o que estudian la retirada de GCI.^(110,111,253)

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).^(61,64,236) 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.

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. ⁽²⁵⁴⁾**

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 documento 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

Efectos adversos

Existe evidencia de alta calidad procedente de ECA de que el uso de GCI modifica el microbioma de las vías respiratorias⁽²⁵⁵⁾ y se asocia a mayor prevalencia de candidiasis oral, voz ronca, hematomas en la piel y neumonía.⁽²⁴¹⁾ Este riesgo excesivo se ha confirmado en estudios de GCI que utilizan furoato de fluticasona, incluso a dosis bajas.⁽²⁵⁶⁾ Los pacientes con mayor riesgo de neumonía incluyen aquellos que actualmente fuman, tienen ≥55 años, tienen antecedentes de exacerbaciones previas o neumonía, un índice de masa corporal (IMC) <25 kg/m², un grado deficiente de disnea MRC y/o limitación grave al flujo aéreo.^(257,258) Independientemente del uso de GCI, existe evidencia de que un recuento de eosinófilos en sangre <2% aumenta el riesgo de desarrollar neumonía.⁽²⁵⁹⁾ En estudios de pacientes con EPOC moderada, los GCI solos o en combinación con un LABA no aumentaron el riesgo de neumonía.^(242,258)

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.^(160,256,260-262) 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,⁽²⁶³⁾ cataratas,⁽²⁶⁴⁾ e infección por micobacterias.⁽²⁶⁵⁾ Se ha encontrado un mayor riesgo de tuberculosis tanto en estudios observacionales como en un metanálisis de ECA.⁽²⁶⁶⁻²⁶⁹⁾ En ausencia de datos de ECA sobre estos temas, no es posible obtener conclusiones firmes.⁽²⁶⁹⁾ El uso de GCI y la incidencia cáncer de pulmón se analiza en el **Capítulo 5 del documento GOLD 2024**.

Desescalada de GCI

Los datos de los estudios de retirada progresiva (desescalada) proporcionan resultados controversiales con respecto a las consecuencias sobre la función pulmonar, los síntomas y las exacerbaciones.⁽²⁷⁰⁻²⁷⁴⁾ 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,⁽²⁷⁴⁾ que podría estar asociada a un aumento del nivel de eosinófilos circulantes de base.⁽²⁵³⁾ 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 exacerbaciones 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.⁽¹¹⁰⁾ 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 de un broncodilatador hasta llegar a la triple terapia, puede ocurrir mediante varias estrategias⁽²⁷⁵⁾ y en general se ha demostrado que mejora la función pulmonar, los resultados reportados por el paciente y reduce las exacerbaciones en comparación con LAMA solo, LABA+LAMA y LABA+GCI.^(61,63,64,276-283) Un análisis *post-hoc* de uno de los ECA que evaluaron los efectos de LABA+LAMA+GCI mostró que la triple terapia mejoró los resultados clínicos *versus* la doble terapia independientemente del estado de tabaquismo.⁽²⁸⁴⁾

Un análisis *post-hoc* de tres ensayos clínicos de triple terapia en pacientes con EPOC con limitación grave al 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.⁽²⁸⁵⁾ Dos grandes ensayos controlados aleatorizados de un año (IMPACT y ETHOS) que fueron revisados previamente en esta sección (ver “Intervenciones terapéuticas para reducir la mortalidad por EPOC”) proporcionan nueva evidencia sobre la reducción de la mortalidad con triples combinaciones inhaladas de dosis fija en comparación con la broncodilatación doble.^(103,286)

Glucocorticoides orales

Los glucocorticoides orales tienen numerosos efectos secundarios, incluyendo la miopatía⁽²⁸⁷⁾ que produce 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 fracasos del tratamiento, la tasa de recaída y mejoran la función pulmonar y la disnea.⁽²⁸⁸⁾ Por el contrario, los estudios prospectivos sobre los efectos a largo plazo de los glucocorticoides orales en la EPOC estable son limitados.^(289,290) Por lo tanto, aunque los glucocorticoides orales desempeñan un papel en el tratamiento agudo de las exacerbaciones, no se recomiendan 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.⁽²⁹¹⁾ 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.⁽²⁹²⁾ Los efectos sobre la función pulmonar también se observan cuando se añade roflumilast a broncodilatadores de acción prolongada,⁽²⁹³⁾ y en pacientes que no están controlados con combinaciones de dosis fija de LABA+GCI.⁽¹⁰⁵⁾ Los efectos beneficiosos de roflumilast son mayores en pacientes con antecedentes de hospitalización debido a exacerbación aguda.^(107,109) No se ha realizado ningún estudio que compare directamente roflumilast con un corticosteroide inhalado.

Efectos adversos

Roflumilast presenta más efectos adversos que los medicamentos inhalados para la EPOC.⁽²⁹⁴⁾ 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, son reversibles y disminuyen con el tiempo. En estudios controlados se ha observado una pérdida de peso inexplicada (promedio de 2 kg), por ello se ha 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^(295,296) 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.⁽²⁹⁷⁾ Estudios posteriores han demostrado que el uso regular de algunos antibióticos puede reducir la frecuencia de exacerbaciones.^(298,299)

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.^(108,300,301) El uso de azitromicina se asoció a mayor incidencia de resistencia bacteriana, prolongación del intervalo QTc y deterioro de las pruebas de audición.⁽¹⁰⁸⁾ Un análisis *post-hoc* sugiere un beneficio menor en fumadores activos.⁽¹⁰⁹⁾ No hay datos que demuestren la eficacia o seguridad de tratamiento crónico con azitromicina más allá de un año de tratamiento.

La terapia con pulsos de 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.⁽³⁰²⁾ La doxiciclina a largo plazo no redujo las exacerbaciones, aunque podría haber subgrupos que sí responden.⁽³⁰³⁾

Mucolíticos (mucocinéticos, mucorreguladores) 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.⁽³⁰⁴⁻³⁰⁷⁾ 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.⁽³⁰⁸⁾

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⁽³⁰⁹⁾ y el anticuerpo anti-receptor de IL-5- α benralizumab⁽³¹⁰⁾ en pacientes con EPOC grave, exacerbaciones recurrentes y evidencia de inflamación eosinófila 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 eosinófila y que requieren corticosteroides orales con frecuencia. Se requieren más estudios para investigar esta posibilidad.

Un ECA demostró que el tratamiento con el anticuerpo monoclonal alfa anti-receptor de IL-4 humanizado dupilumab redujo las exacerbaciones y mejoró el FEV1, así como los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EPOC, bronquitis crónica, un recuento basal de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l y antecedentes de exacerbaciones relevantes. Estos hallazgos son potencialmente importantes y la práctica clínica está cambiando, pero requieren confirmación en estudios adicionales.⁽³¹¹⁾

El nedocromil y los modificadores de leucotrienos no han sido evaluados adecuadamente en pacientes con EPOC y la evidencia disponible no respalda su uso.^(312,313)

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.⁽³¹⁴⁾

Un metanálisis Cochrane reciente no mostró evidencia suficiente para respaldar el uso de inmunostimulantes.⁽³¹⁵⁾

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.⁽³¹⁶⁾ 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.⁽³¹⁷⁾ Se ha reportado asociación entre el uso de estatinas y disminución de las exacerbaciones y la mortalidad en estudios observacionales de pacientes con EPOC que las recibieron durante indicaciones cardiovasculares y metabólicas.⁽³¹⁸⁾

No hay evidencia de que la suplementación con vitamina D tenga un impacto positivo sobre las exacerbaciones en pacientes no seleccionados.⁽³¹⁹⁾ En un metanálisis, la suplementación con vitamina D redujo la frecuencia de exacerbación en pacientes con niveles basales bajos de vitamina D,⁽³²⁰⁾ pero un estudio más reciente no ha demostrado ningún efecto.⁽³²¹⁾

Otros tratamientos farmacológicos

En la siguiente **Figura** se resumen otros tratamientos farmacológicos para la EPOC.

Otros tratamientos farmacológicos		
Tratamiento aumentativo de alfa-1 antitripsina	<ul style="list-style-type: none">El tratamiento aumentativo por vía intravenosa puede retardar la progresión del enfisema (Evidencia B).	
Antitusígenos	<ul style="list-style-type: none">No hay una evidencia concluyente respecto al papel favorable de los antitusígenos en los pacientes con EPOC (Evidencia C).	
Vasodilatadores	<ul style="list-style-type: none">Los vasodilatadores no mejoran los resultados clínicos y pueden empeorar la oxigenación (Evidencia B).	
Opioides	<ul style="list-style-type: none">Se pueden considerar opioides orales y parenterales de acción prolongada en dosis bajas para el tratamiento de la disnea en pacientes con EPOC con enfermedad grave (Evidencia B).	
Terapia para la hipertensión pulmonar	<ul style="list-style-type: none">Los medicamentos aprobados para la hipertensión pulmonar primaria no se recomiendan para pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC (Evidencia B).	

Revisión de la evidencia: Terapia no farmacológica

Rehabilitación pulmonar, autogestión y asistencia integral en la EPOC

Rehabilitación pulmonar, autogestión y asistencia integral en la EPOC



Rehabilitación pulmonar

- Se indica rehabilitación en todos los pacientes con síntomas relevantes y/o un alto riesgo de exacerbaciones (**Evidencia A**).
- 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

- La educación es necesaria para cambiar el conocimiento que tiene el paciente pero no existe evidencia de que su uso por sí solo cambie el comportamiento del paciente (**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**).

Actividad física

- La actividad física es un fuerte predictor de mortalidad (**Evidencia A**). Se debe recomendar a las personas con EPOC a aumentar su nivel de actividad física, aunque todavía no sabemos cómo garantizar mejor la probabilidad de éxito

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 como 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 tóxicos 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, 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 sección previa).

Consideraciones

Las exacerbaciones de la EPOC son eventos importantes en la historia natural de la enfermedad porque impactan negativamente el estado de salud, las tasas de hospitalización y reingreso y la progresión de la enfermedad.^(322,323) Las exacerbaciones de la EPOC generalmente se asocian a mayor inflamación de las vías respiratorias, mayor producción de moco y aumento del atrapamiento de aire. Estos cambios contribuyen al aumento de la disnea, que es el síntoma clave de una exacerbación. Otros síntomas incluyen aumento de la purulencia y el volumen del esputo, junto con aumento de la tos y las sibilancias.^(324,325) Los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de sufrir otros eventos agudos, en particular insuficiencia cardiaca descompensada,^(326,327) neumonía,^(328,329) embolia pulmonar,^(330,331) que también pueden imitar o agravar una exacerbación de EPOC. Por lo tanto, si bien el empeoramiento de la disnea, particularmente si se asocia a tos y esputo purulento, y ningún otro síntoma o signo en un paciente con EPOC, puede diagnosticarse como exacerbación de EPOC, otros pacientes pueden tener un empeoramiento de los síntomas respiratorios, particularmente disnea sin las características clásicas de una exacerbación de EPOC, que debería impulsar una cuidadosa consideración y/o búsqueda de otras condiciones médicas. En algunos pacientes, uno o más de estos diagnósticos pueden contribuir a las presentaciones clínicas y deben abordarse adecuadamente (ver **Figura**).

Otras condiciones a considerar en pacientes con sospecha de exacerbación de EPOC



Más frecuentes	Neumonía <ul style="list-style-type: none">• Confirmar con radiografía de tórax
	Embolia pulmonar <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
Menos frecuentes	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

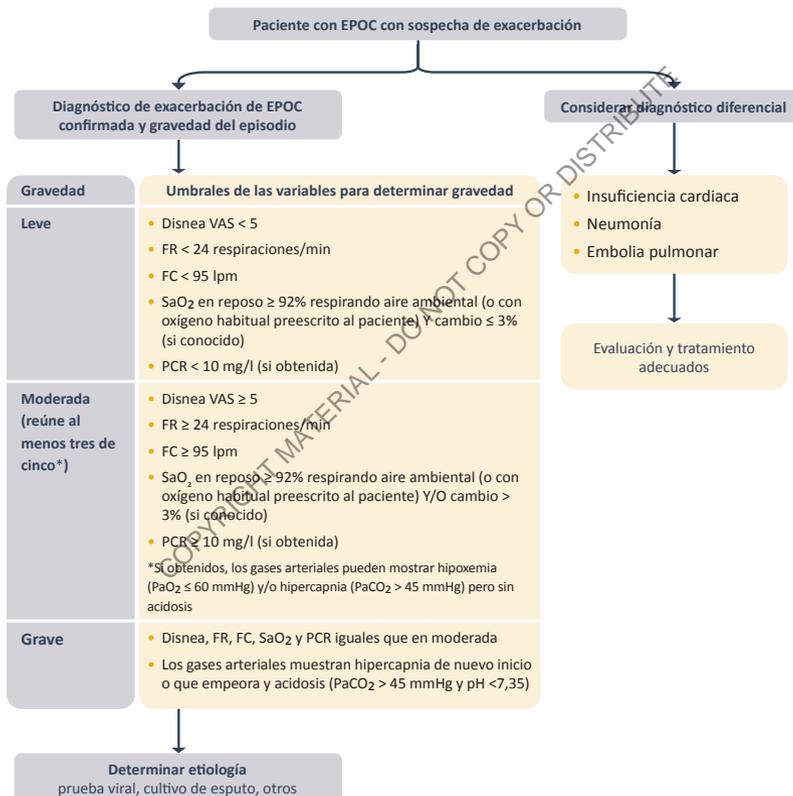
Actualmente, las exacerbaciones se clasifican en:

- ▶ 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,⁽³³²⁾ La **Figura** muestra un enfoque clínico propuesto basado en la mejor evidencia disponible.⁽³³³⁾

Clasificación de la gravedad de las exacerbaciones de la EPOC



Adaptado de: The ROME Proposal, Celli et al. (2021) *Am J Respir Crit Care Med.* 204(11): 1251-8.

Abreviaturas: FC, frecuencia cardíaca; FR, frecuencia respiratoria; PaO₂, presión arterial de oxígeno; PCR, proteína C reactiva; SaO₂, saturación de oxígeno; VAS, escala visual analógica para disnea.

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.⁽³³⁴⁾ 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/o antibióticos.^(162,335,336)

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 **Figura**. 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). El tratamiento de las exacerbaciones graves, pero que no ponen en peligro la vida, se describe en la **Figura**.

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:⁽³³⁷⁾

Ausencia de insuficiencia respiratoria:

Frecuencia respiratoria: ≤ 24 respiraciones por minuto; frecuencia cardíaca < 95 latidos 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 mm Hg.

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 FI_{O_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 ($pH < 7,25$).

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**)

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.

Soporte respiratorio

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/o pH arterial $\leq 7,35$).
- Disnea grave con signos clínicos que sugieran fatiga de los músculos respiratorios, aumento del trabajo respiratorio o ambas cosas, como el uso de los músculos respiratorios accesorios, movimiento paradójico del abdomen o 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.

EPOC Y COMORBILIDADES

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.

PUNTOS CLAVE:

- Los pacientes con EPOC que presenten cambios en los síntomas respiratorios, 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 MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE



© 2023, 2024 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.