

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017

Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD) – the Spanish COPD Guideline (GesEPOC). 2017 Version

Grupo de Trabajo de GesEPOC
Working group of the GesEPOC

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad infradiagnosticada y con una elevada morbimortalidad y supone un problema de salud pública de gran magnitud. En los países de nuestro entorno constituye la cuarta causa de muerte y se prevé que su prevalencia siga aumentando.

La EPOC es una enfermedad compleja y multicomponente. Los síntomas principales son la disnea, la tos y la expectoración. Su presentación clínica es muy heterogénea, y dentro de lo que hoy denominamos EPOC se pueden definir diversos fenotipos con repercusión clínica, pronóstica y terapéutica¹. Aunque la EPOC no es una enfermedad curable, la deshabituación del consumo de tabaco es la medida más eficaz para prevenir y frenar su progresión².

Desde 2009, el Ministerio de Sanidad y Política Social, a través del Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS) y la Estrategia en EPOC, ha estado trabajando para identificar la manera de mejorar la atención y la calidad de vida de las personas con EPOC y para reducir el número de personas que presentan esta enfermedad. El equipo multidisciplinario de la Estrategia en EPOC³ ha impulsado el desarrollo de una guía de práctica clínica (GPC) con la participación de todos los agentes integrantes de la estrategia. En este contexto nació la primera versión de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) en el año 2012⁴.

A nivel mundial, las recomendaciones de la iniciativa GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Diseases) para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC, publicadas por primera vez en el 2001 y revisadas cada año, han sido las más utilizadas⁵. En España, las guías de referencia han sido las elaboradas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) junto con otras sociedades científicas^{6,7}. La multitud de avances que han surgido en los últimos años hace que los contenidos de estas guías necesiten actualizarse.

GesEPOC es una guía actualizada para responder a las cuestiones planteadas en la asistencia al paciente con EPOC, en la que han participado todas las sociedades científicas implicadas.

GesEPOC persigue la atención eficiente de los pacientes con EPOC a partir de un trabajo coordinado y multidisciplinar con la participación de representantes de los diferentes niveles asistenciales. La implantación de GesEPOC ha sido muy importante; ya en el año 2014, el 46,3% de las historias clínicas auditadas en España en servicios de neumología incluían la clasificación del fenotipo según GesEPOC⁸.

El presente documento constituye la versión completa de la GPC para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en su versión de 2017.

GesEPOC 2017 está formada por tres tipos de contenidos: *a*) respuestas derivadas de preguntas PICO (acrónimo de *patient, intervention, comparison, outcome*) (v. anexo 1 en <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018>); *b*) respuestas derivadas de preguntas narrativas, y *c*) texto libre. En el apartado “Método” se explican con detalle las características y el alcance de cada tipo de contenido.

Alcance y objetivos

El objetivo principal de la guía es proporcionar a los profesionales sanitarios encargados de la asistencia a pacientes EPOC una herramienta que les permita tomar las mejores decisiones sobre los problemas que plantea su atención.

Se trata de optimizar el proceso diagnóstico identificando en primer lugar a los pacientes de bajo o alto riesgo. Los pacientes de bajo riesgo pueden ser tratados y seguidos en cualquier nivel asistencial y con escasos requerimientos de pruebas complementarias. Por el contrario, aquellos pacientes identificados como de alto riesgo requieren una evaluación más precisa para establecer su fenotipo^{1,9}. La aproximación al paciente basada en fenotipos clínicos permite clasificarlos en subgrupos con valor pronóstico, a la vez que determina la terapia

más adecuada y permite lograr mejores resultados. Esta nueva perspectiva representa un cambio significativo en el tratamiento de la EPOC, ya que supone pasar de un acercamiento centrado en la gravedad de la obstrucción a un enfoque más personalizado¹⁰⁻¹².

La guía incluye el diagnóstico y el tratamiento de la EPOC en fase estable, agudizada y al final de la vida. El proceso diagnóstico se estructura en tres partes: el diagnóstico de la EPOC, la evaluación del riesgo y la caracterización del fenotipo.

Esta guía va dirigida a médicos de familia, profesionales de enfermería de atención primaria y especializada, neumólogos, internistas y otros especialistas que atienden a los pacientes con EPOC.

Método

GesEPOC es un proyecto compartido —iniciado en junio de 2010 por las diversas sociedades científicas implicadas en la atención a pacientes con EPOC y el Foro Español de Pacientes— para discutir y consensuar recomendaciones, pautas de actuación y estrategias de tratamiento de la EPOC, con la finalidad de estimular la calidad en la atención a los pacientes con esta enfermedad que acuden a la consulta de los profesionales de atención primaria y especializada⁴.

GesEPOC nace por iniciativa de la SEPAR y cuenta con la colaboración de SemFYC (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria), SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria), SEMG (Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia), GRAP (Sociedad de Respiratorio en Atención Primaria), SEMI (Sociedad Española de Medicina Interna), SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias), SEGG (Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología), SERMEF (Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física), SORECAR (Sociedad Española de Rehabilitación Cardiorrespiratoria) y FAECAP (Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria).

Para la elaboración de la presente edición de la guía GesEPOC, los pasos que se han seguido son los que se describen a continuación.

Constitución del grupo de trabajo de la guía

El grupo de trabajo está integrado por profesionales contactados fundamentalmente a través de las distintas sociedades científicas relacionadas con el tema de la guía. El grupo de trabajo estuvo constituido por especialistas en neumología, medicina interna, medicina de familia, urgencias, medicina física y rehabilitación, medicina preventiva y salud pública, geriatría, psicología, enfermería y fisioterapia.

Esta GPC ha contado también con representantes de los pacientes (Foro Español de Pacientes) en su grupo de trabajo.

En el desarrollo metodológico de la guía se ha contado con la participación de metodólogos expertos del Centro Cochrane Iberoamericano, que han asesorado en el desarrollo de GesEPOC 2017 y han elaborado la evaluación de la evidencia de las preguntas PICO.

Formulación de preguntas clínicas

Los miembros del grupo de trabajo definieron las preguntas clínicas que debía contestar la guía en formato PICO¹³. Para algunas de las secciones en las que este formato no fue posible, se decidió realizar un abordaje narrativo; las secciones sobre las estrategias de detección precoz de pacientes con EPOC o los componentes básicos de un programa de educación terapéutica estructurada son ejemplo de ello.

Búsqueda bibliográfica

Con la ayuda de un documentalista, se diseñó una estrategia de búsqueda de la literatura médica para identificar, en primer lugar, revisiones sistemáticas posteriores a la fecha de búsqueda de la anterior guía GesEPOC⁴.

Para ello se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE).
- Health Technology Assessment (HTA) Database.
- National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED).
- MEDLINE (vía PubMed).

Adicionalmente, se diseñó una estrategia de búsqueda bibliográfica para identificar ensayos clínicos aleatorizados que respondieran a las preguntas clínicas o que pudieran actualizar las revisiones sistemáticas seleccionadas.

Para ello se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE (vía Ovid).
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials.

No se estableció ningún límite por lengua de publicación en las búsquedas realizadas, pero se han considerado principalmente estudios en español, inglés y francés. La fecha de cierre de la última búsqueda fue en mayo de 2016. Los miembros del grupo de trabajo monitorizaron las principales referencias que pudieran responder a las preguntas clínicas de la guía hasta diciembre de 2016.

Formulación de las recomendaciones mediante el sistema GRADE

Se siguieron las directrices del grupo de trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)¹³⁻¹⁵ para clasificar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones relativas a las preguntas de la GPC, salvo para las secciones desarrolladas de forma narrativa, en las que se llevó a cabo un proceso de actualización de la literatura médica, pero sin realizar recomendaciones.

Con la participación de metodólogos expertos se realizaron (o actualizaron) metaanálisis de los diferentes ensayos clínicos (siempre que fuera posible) y se elaboraron tablas de síntesis de la evidencia. Para ello se utilizaron los programas RevMan (versión 5.3) y GRADE-Pro.

Clasificación de la importancia relativa de las variables de resultado

En esta etapa, el grupo de trabajo estableció de forma explícita las variables de resultado de interés para las preguntas y las clasificó, según su importancia relativa, a partir de la siguiente escala de 9 puntos:

- De 1 a 3: variable de resultado no importante para la toma de decisiones, que no desempeña un papel importante en la formulación de las recomendaciones.
- De 4 a 6: variable de resultado importante, pero no clave, para la toma de decisiones.
- De 7 a 9: variable de resultado clave para la toma de decisiones.

Evaluación de la calidad de la evidencia científica

La calidad de la evidencia refleja la confianza en los resultados de la literatura científica para apoyar una recomendación y, por ello, esta evaluación se realiza para cada una de las variables consideradas clave o importantes.

Para evaluar los efectos de una intervención, los ensayos clínicos aleatorizados aportan, a priori, la mayor confianza con sus resultados. Esta confianza se puede ver disminuida por diferentes consideraciones o factores:

- Limitaciones en el diseño o ejecución de los estudios (riesgo de sesgos).
- Inconsistencia entre los resultados de diferentes estudios.
- Disponibilidad de evidencia indirecta.
- Imprecisión de los estimadores del efecto.
- Sospecha de sesgo de publicación.

La confianza en los resultados de estudios observacionales es, a priori, menor y, sin embargo, esta confianza puede aumentar por diferentes consideraciones o factores:

- Magnitud del efecto importante.
- Gradiente dosis-respuesta.
- Impacto de las variables de confusión plausibles.

Finalmente, la calidad de la evidencia se clasifica como alta, moderada, baja o muy baja.

Graduación de la fuerza de las recomendaciones

La fuerza de una recomendación refleja el grado de confianza en que los beneficios de una intervención superan a los inconvenientes.

El sistema GRADE propone un sistema sencillo para graduar la fuerza de las recomendaciones, en *fuertes* o *débiles*, a favor o en contra de una intervención. Las implicaciones para los pacientes, profesionales sanitarios y gestores se resumen en la tabla 1¹⁶.

En el proceso de graduación de la fuerza de las recomendaciones, el grupo de trabajo tuvo en cuenta los factores que se describen a continuación.

Balance entre beneficios y riesgos

Para realizar una adecuada valoración del balance entre los beneficios y los riesgos es necesario tener en cuenta el riesgo basal de la población a la que va dirigida la recomendación y el efecto, tanto en términos relativos como absolutos.

Calidad de la evidencia científica

Cuanto menor es la confianza en los resultados de la evidencia científica, menos probable es que se deba realizar una recomendación a favor o en contra de la intervención.

Valores y preferencias

La incertidumbre sobre los valores y preferencias de la población diana, a la cual va dirigida la guía, será otro de los factores que hay que tener en cuenta. El personal sanitario, el colectivo de pacientes o la sociedad en general deben ver reflejados sus valores y preferencias, que deberían influir en la graduación de las recomendaciones.

Costes

A diferencia de otras variables de resultado, los costes son mucho más variables en el tiempo, en distintas áreas geográficas y en función

de diversas implicaciones. Así, aunque un coste elevado disminuye la probabilidad de graduar como fuerte una recomendación, el contexto será crítico en la valoración final.

Perspectiva de los pacientes

En el marco de GesEPOC se ha incorporado la visión de los pacientes a través de su participación en el grupo de trabajo (Foro Español de Pacientes).

Preguntas seleccionadas

Esta metodología se aplicó a las preguntas identificadas como más relevantes por el grupo de trabajo. Son las enumeradas a continuación.

Preguntas narrativas

P1. ¿Cómo debemos diagnosticar el solapamiento asma-EPOC (ACO)?

P2. ¿Qué comorbilidades deben evaluarse en el paciente con EPOC? Pluripatología y multimorbilidad en la EPOC.

P3. Estrategias para reducir el infradiagnóstico y mejorar la detección precoz. ¿Qué estrategia es eficiente para mejorar la detección precoz de la EPOC?

P4. ¿Cuál es el mejor sistema de estratificación del riesgo en la EPOC?

P5. ¿Cómo se debe tratar el tabaquismo en la EPOC?

P6. ¿Cómo prescribir actividad física y qué estrategias puedo utilizar para que el paciente con EPOC realice actividad física?

P7. ¿Cuándo hay que prescribir rehabilitación pulmonar en la EPOC?

P8. ¿Cuáles son los componentes básicos de un programa de educación terapéutica estructurada?

P9. ¿Cuáles son los componentes de los modelos de atención integrada en la EPOC?

P10. ¿Cómo tratar la EPOC al final de la vida?

Preguntas PICO

P11. En los pacientes con EPOC estable, ¿se recomienda la administración de un tratamiento broncodilatador de larga duración tipo LAMA frente a un broncodilatador de larga duración tipo LABA?

P12. En los pacientes con EPOC estable, ¿se recomienda el uso del tratamiento con doble broncodilatación de larga duración frente a un tratamiento en monoterapia?

P13. En los pacientes con EPOC estable, ¿se recomienda el uso de un tratamiento combinado con un broncodilatador más un corticoide inhalado frente al tratamiento con doble broncodilatación?

P14. En los pacientes con EPOC estable, ¿se deben usar los mucolíticos para prevenir las exacerbaciones?

Tabla 1
Implicaciones de la fuerza de las recomendaciones

	Recomendación fuerte	Recomendación débil
Para los pacientes	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la intervención recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada
Para los profesionales sanitarios	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada, pero un número importante de ellas no	Se reconoce que diferentes opciones son apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias
Para los gestores	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones	Existe necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés

P15. En los pacientes con EPOC, ¿se deben usar los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (roflumilast) para prevenir las exacerbaciones?

P16. En los pacientes con EPOC estable, ¿se recomienda el uso de antibióticos orales para prevenir las exacerbaciones?

P17. En los pacientes con EPOC, ¿se recomienda el uso de antibióticos en el tratamiento ambulatorio de las agudizaciones?

P18. En los pacientes con EPOC hospitalizados, ¿se recomienda realizar tratamientos de deshabitación tabáquica en un contexto de agudización de la EPOC respecto al tratamiento habitual?

P19. En los pacientes con EPOC hospitalizados, ¿se recomienda administrar corticoides por vía intravenosa frente a corticoides por vía oral para el tratamiento de las exacerbaciones?

P20. En los pacientes con un episodio de exacerbación de la EPOC, ¿se recomienda la hospitalización a domicilio como alternativa a la atención convencional?

P21. En los pacientes con EPOC hospitalizados por exacerbación de la EPOC, ¿se recomienda la rehabilitación pulmonar temprana frente a la atención habitual?

P22. En los pacientes hospitalizados con una exacerbación de la EPOC, ¿se recomienda el uso de la ventilación no invasiva frente a la atención habitual?

Bibliografía

- Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. Arch Bronconeumol. 2012;48:86-98.
- Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2009;374:721-32.
- Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
- Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2012; 48 Supl 1:2-58.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med. 2001r;163:1256-76.
- Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Desde la atención primaria a la especializada. Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2010.
- Calle Rubio M, Alcázar Navarrete B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez González-Moro JM, Fuentes Ferrer ME, et al. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: the EPOCONSUL study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:417-26.
- Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:598-604.
- Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. Arch Bronconeumol. 2009;45 Supl 5:27-34.
- Grupo de trabajo GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de la EPOC (GESEPOC). Arch Bronconeumol. 2011;47:379-81.
- Anderson D, MacNee W. Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease. Int J Chron Obst Pulm Dis. 2009;4:321-35.
- Alonso-Coello P, Rigau D, Juliana Sanabria A, Plaza V, Miravittles M, Martínez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. Arch Bronconeumol. 2013;49:261-7.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al; GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008;336:1170-3.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidenced—indirectness. J Clin Epidemiol. 2011;64:1303-10.
- Alonso-Coello P, Rigau D, Solà I, Martínez García L. La formulación de recomendaciones en salud: el sistema GRADE. Med Clin (Barc). 2013;140:366-73.

DEFINICIÓN, ETIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y FENOTIPOS DE LA EPOC

Puntos clave:

- La EPOC es una enfermedad respiratoria crónica, compleja y heterogénea.
- El principal factor etiológico es el tabaco.
- La identificación de fenotipos clínicos permite un tratamiento más personalizado.

Definición

La EPOC se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco.

La limitación al flujo aéreo se suele manifestar en forma de disnea y, por lo general, es progresiva. La EPOC suele presentarse con otros síntomas respiratorios como la tos crónica acompañada o no de expectoración. La EPOC se caracteriza también por la presencia de agudizaciones y por la frecuente presencia de comorbilidades que pueden contribuir a la gravedad en algunos pacientes.

La espirometría no puede considerarse diagnóstica por sí sola, sino que debe utilizarse como prueba de confirmación ante la sospecha diagnóstica en un paciente que presenta síntomas respiratorios crónicos y es o ha sido fumador. En casos menos frecuentes podemos obtener una historia de exposición a otros agentes tóxicos inhalados en el hogar o en el lugar de trabajo.

Etiología de la EPOC

Consumo de tabaco

Desde la década de 1950 se conoce que el tabaco es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de EPOC^{1,2}. Su relación causal se ha establecido a través de numerosos estudios prospectivos de cohortes, entre ellos el del British Medical Research Council³ y del Framingham Heart Study Offspring⁴.

En estudios de cohortes prospectivos se estima que el riesgo absoluto de desarrollar EPOC entre fumadores es 9 o 10 veces superior que entre no fumadores^{5,6}. Aun así, solo el 50% de fumadores desarrollarán a lo largo de su vida una EPOC diagnosticada mediante espirometría. Además, se ha demostrado que el riesgo es proporcional al consumo acumulado de tabaco, de tal forma que el riesgo pasa del 26% en los fumadores de 15-30 paquetes al año, al 51% en los fumadores de más de 30 paquetes al año⁷.

El consumo de tabaco está muy extendido tanto en los países industrializados como en los países en vías de desarrollo. En España, según los datos del Informe Anual del Sistema Nacional de Salud de 2015⁸, el 24,0% de la población mayor de 15 años fuma; el 3,1% lo hace ocasionalmente y el 19,6% se declara exfumador (ha dejado de fumar hace al menos un año). Por sexo, el porcentaje de fumadores diarios fue del 27,9% en varones y del 20,2% en mujeres. La prevalencia de fumadores entre los jóvenes de 15 a 24 años es de 21,7%, sin observar diferencias entre varones (22,5%) y mujeres (21%). En el grupo de edad entre 25 y 54 años, la población de varones fumadores supera el 30% y la de mujeres oscila entre el 28 y el 30%. En cuanto al consumo de los fumadores diarios, el 28,7% consume entre 1 y 9 cigarrillos/día, el 35,8% fuma entre 10 y 19 y el 35,5% consume más de 20 cigarrillos al día.

Tabaquismo pasivo

Una proporción de casos de EPOC ocurre en personas que no han fumado nunca. Entre estas personas no fumadoras⁹, el tabaquismo

pasivo es un factor de riesgo que se ha implicado en la patogenia de la EPOC. El tabaquismo pasivo, también llamado humo ambiental de tabaco, es la inhalación involuntaria del humo de otra persona que fuma tabaco. Aunque se produzcan riesgos de salud inferiores a los del tabaquismo activo, obviamente, estos no solo son evitables, sino involuntarios.

Diversos estudios observacionales han demostrado que el tabaquismo pasivo se asocia a un mayor riesgo de EPOC¹⁰⁻¹³. El estudio más definitivo que relaciona tabaquismo pasivo con EPOC se ha realizado en Guanzhou, China¹². Se trata de un estudio en más de 6.000 participantes no fumadores. La mayoría (un 89,6%) eran mujeres y la media de edad fue de 61 años¹². Más de la mitad de los participantes afirmó ser fumador pasivo, y la duración del tabaquismo pasivo resultó directamente relacionada con el riesgo de EPOC¹².

Un estudio hecho en España que evaluó la repercusión que tiene la exposición pasiva al tabaco sobre la función pulmonar de niños y adolescentes¹⁴ concluyó que los parámetros espirométricos son significativamente inferiores entre los niños con algún progenitor fumador y es mayor el efecto negativo del tabaquismo pasivo sobre los parámetros relacionados con la vía aérea distal.

Según datos del Informe Anual del Sistema Nacional de Salud de 2015⁸, la exposición al humo de tabaco se redujo drásticamente en el trabajo (2,6%), en los lugares y transportes públicos cerrados (2,4%) y la más frecuente (17,8%) fue la exposición en el hogar. Un dato destacable encontrado en el segundo estudio nacional de tabaquismo pasivo en España (coordinado y desarrollado desde SEPAR) es el elevado porcentaje de niños menores de 13 años expuestos al humo ambiental de tabaco en el hogar, que llegó hasta el 39,2%¹⁵.

Quema de combustible biomasa

A nivel mundial, aproximadamente el 50% de todas las casas y el 90% de las casas rurales usan el combustible de biomasa (madera, carbón vegetal, otras materias vegetales y el estiércol) como su fuente principal de energía doméstica⁹.

En diversas revisiones sistemáticas se ha identificado la biomasa y otros combustibles para uso en calefacción o en cocina en países en vías de desarrollo como factor de riesgo de EPOC en áreas rurales^{9,16-19}. Un ejemplo de estos resultados es la revisión sistemática que analiza 15 estudios epidemiológicos (11 transversales y 4 casos y controles), y estima en las personas expuestas a la biomasa un riesgo de desarrollar EPOC más elevado que en los no expuestos (*odds ratio* = 2,44; intervalo de confianza del 95%, 1,90-3,33), tanto en varones como en mujeres, en pacientes con EPOC, fumadores y no fumadores¹⁷.

En España se ha documentado un riesgo aumentado de ingreso por EPOC en mujeres que habían estado expuestas de forma significativa en su infancia y juventud al humo de leña o de carbón. Este riesgo fue independiente del tabaquismo²⁰. En un estudio reciente en Galicia, hasta un 24% de los pacientes con EPOC tenían como factor etiológico la exposición a humo de biomasa²¹. Los antecedentes de exposición a humo de leña o carbón deben interrogarse, en particular en personas con obstrucción crónica al flujo aéreo, no fumadoras o con escasa exposición al tabaco.

Factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC

Contaminación atmosférica

Las revisiones recientes concluyen que los factores de riesgo para el desarrollo de EPOC son cada vez mejor identificados, e incluyen también muchas otras exposiciones ambientales, como la exposición ocupacional o ambiental al polvo y humos, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo^{9,22}. Los contaminantes específicos estudiados en relación con la EPOC son el ozono, las partículas en suspensión (PM), el monóxido de carbono (CO), el dióxido de sulfuro (SO₂), el dióxido de nitrógeno (NO₂) y otros gases⁹. La alta contaminación atmos-

férica, sobre todo asociada al tráfico rodado, es un factor desencadenante de exacerbaciones de la EPOC en individuos susceptibles²³.

Existen controversias respecto a la contaminación atmosférica como causa directa de EPOC⁹ y se considera que es cuantitativamente mínima. Un estudio reciente relaciona la exposición a largo plazo a niveles bajos de contaminación atmosférica y el aumento de riesgo de desarrollar EPOC grave; esta asociación se mantuvo significativa al tener en cuenta otros factores, como el tabaquismo²³.

Hay varios indicadores multicomponente de la calidad del aire que respiramos, que combinan según pesos variables las partículas PM con los diferentes gases y actualmente se puede realizar una monitorización continua a tiempo real y en muchos casos a pequeña escala geográfica²⁴, lo que permite alertar a individuos EPOC susceptibles, al igual que ocurre con los mapas de dispersión polínica en el asma y la rinitis.

Exposición ocupacional

Diversos estudios de cohortes de trabajadores han identificado que la exposición ocupacional a diversos polvos, gases y humos tóxicos se asocia a un mayor riesgo de EPOC, incluso después de tener en cuenta los factores confusores como el tabaco^{9,25}. Aquellos individuos con EPOC que están expuestos en su lugar de trabajo a polvos minerales o de todo tipo, gases o humos presentan una mayor gravedad de su EPOC comparados con los que no tienen una exposición profesional significativa²⁶. Estos hallazgos justifican la investigación de la exposición profesional en todos los pacientes y adoptar medidas preventivas en el lugar de trabajo siempre que sea posible.

Tuberculosis pulmonar

La tuberculosis pulmonar se asocia a EPOC. En un estudio realizado en China en 8.784 personas mayores de 50 años, los pacientes con radiografías de tórax que evidenciaban haber tenido una tuberculosis pulmonar presentaron un incremento de la obstrucción al flujo aéreo, independientemente de ser fumador, estar expuesto a biomasa o tener antecedentes de asma²⁷. En el estudio epidemiológico de EPOC en América Latina (PLATINO), el antecedente de tuberculosis se asociaba con un riesgo entre 2 y 4 veces mayor de desarrollar una EPOC, de forma independiente a otros factores de riesgo, en particular el tabaquismo²⁸.

Factores genéticos

El enfisema hereditario debido a la deficiencia de alfa-1-antitripsina es el principal ejemplo de un factor genético. El déficit congénito de alfa-1-antitripsina predispone a una destrucción y pérdida acelerada de parénquima pulmonar y al desarrollo de enfisema. Es una enfermedad autosómica de expresión recesiva que causa EPOC y cirrosis hepática²⁹⁻³¹. Se estima que es responsable del 1% de los casos de EPOC y del 2-4% de los enfisemas. Es importante el diagnóstico precoz por tener un tratamiento específico con la infusión intravenosa de alfa-1-antitripsina procedente de plasma de donantes en los casos que cumplan los estrictos criterios de tratamiento establecidos por las normativas nacionales e internacionales³². Todo paciente con EPOC debe tener al menos una determinación de sus concentraciones plasmáticas de alfa-1-antitripsina para descartar esta deficiencia³³.

Otros factores

Otros factores de riesgo que se han descrito son la edad, el sexo, el envejecimiento pulmonar, las infecciones respiratorias repetidas del niño o el adulto en edades tempranas y los factores socioeconómicos³⁴. La mayoría de estos factores asociados con el desarrollo de EPOC no pueden ser modificados.

En general, la prevalencia de EPOC aumenta con la edad y es más frecuente en los varones, aunque este hecho parece estar más relacionado con el efecto acumulativo de otros factores de riesgo a los que se

ha expuesto el individuo a lo largo de la vida que con la edad o el sexo³⁴. Sin embargo, nuevos estudios con espirometría realizados en África han obtenido resultados paradójicos, como una mayor prevalencia de limitación al flujo aéreo en jóvenes que en ancianos, y también en mujeres adultas, en relación con la exposición acumulada al humo de biomasa para cocinar y calentar chozas mal ventiladas en áreas rurales^{35,36}. El papel de los antecedentes familiares es una mezcla de factores genéticos y ambientales.

En las clases sociales más desfavorecidas hay un mayor número de factores que se asocian al desarrollo de la enfermedad: mayor consumo de alcohol y tabaco, peores condiciones de las viviendas, infecciones frecuentes en la infancia y menos recursos sanitarios³⁴.

Fenotipos clínicos de la EPOC

La EPOC es una enfermedad muy heterogénea y por ello no es posible describirla utilizando solo el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV₁). La denominación de fenotipo se utiliza para referirse a formas clínicas de los pacientes con EPOC³⁷. Un grupo de expertos internacional ha definido el fenotipo clínico de la EPOC como "aquellos atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte)"³⁷. Por tanto, el fenotipo debería ser capaz de clasificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico que permitan determinar la terapia más adecuada para lograr mejores resultados clínicos^{37,38}.

Los estudios existentes sobre fenotipificación de la EPOC han identificado diversos fenotipos clínicos³⁹. La guía GesEPOC propone cuatro fenotipos que determinan un tratamiento diferenciado:

1. No agudizador, con enfisema o bronquitis crónica.
2. EPOC-asma (ACO del inglés *asthma-COPD overlap*).
3. Agudizador con enfisema.
4. Agudizador con bronquitis crónica.

Se han propuesto otros posibles fenotipos como el declinador rápido⁴⁰, las bronquiectasias^{41,42} o el sistémico⁴³, pero su trascendencia a la hora de dirigir el tratamiento no está establecida, u otros que por su escasa prevalencia (déficit de alfa-1-antitripsina)³² no se consideran de forma específica en esta guía.

La importancia de establecer estos fenotipos es que el tratamiento se dirigirá según las características propias de cada paciente, en lo que constituye un enfoque personalizado del tratamiento farmacológico y de rehabilitación^{38,44}. Las denominaciones de ACO, enfisema y bronquitis crónica se basan en las manifestaciones clínicas predominantes y el cumplimiento de los criterios diagnósticos. Cualquiera de estos tres tipos de pacientes puede ser un agudizador, de manera que estas características se combinan para formar los cuatro fenotipos clínicos con tratamiento diferenciado: ACO, fenotipo agudizador con bronquitis crónica, fenotipo agudizador con enfisema y fenotipo no agudizador⁴⁵.

Definición de fenotipo agudizador

Se define como fenotipo agudizador a todo paciente con EPOC que presente en el año previo dos o más agudizaciones moderadas, definidas como aquellas que precisan al menos tratamiento ambulatorio con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, o una grave, que precise ingreso hospitalario⁴⁶. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento de la agudización previa o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos en que no hayan recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico o una recaída⁴⁷.

La identificación del fenotipo agudizador se basa en la historia clínica y se ha demostrado que el diagnóstico basado en la declaración

del paciente sobre su historial de agudizaciones es fiable⁴⁸. El fenotipo agudizador subraya la importancia de preguntar por la historia de agudizaciones en la entrevista clínica. Los pacientes con fenotipo agudizador son pacientes con mayor riesgo de hospitalización y aquellos con agudizaciones graves, de mortalidad; debido a la diferente respuesta a los tratamientos farmacológicos es importante diferenciar los que tienen un fenotipo enfisematoso o bronquítico crónico.

Definición de fenotipo mixto de solapamiento asma-EPOC

P1. ¿Cómo debemos diagnosticar el solapamiento asma-EPOC (ACO)?

Concepto y definición

El asma y la EPOC son dos enfermedades respiratorias crónicas diferentes en su etiopatogenia, fisiopatología, epidemiología, diagnóstico y tratamiento⁴⁹. Sin embargo, en la práctica clínica es relativamente frecuente encontrar pacientes con características comunes⁵⁰. Se desconoce si esta superposición obedece a la mera coincidencia de dos enfermedades prevalentes o si, por el contrario, subyace algún elemento patogénico común. Estudios longitudinales reconocen al asma infantil como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EPOC, especialmente cuando coincide con el consumo de tabaco⁵¹. Sin embargo, en pacientes con EPOC bien caracterizada y sin antecedentes de asma previa, también se han identificado más de 100 genes que habitualmente codifican una señal inmunoinflamatoria Th2 (*T helper-2*) y que se han vinculado con una mayor reversibilidad en la prueba broncodilatadora, eosinofilia periférica y mejor respuesta al tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI)⁵². A pesar de estos hallazgos, todavía no existe suficiente evidencia para justificar un origen común, por lo que la denominación que mejor describe la situación de este grupo de pacientes es la de solapamiento asma-EPOC o ACO (*asthma-COPD overlap*). Por consiguiente, el grupo de pacientes con ACO englobaría tanto a los asmáticos fumadores que desarrollan obstrucción persistente al flujo aéreo, como a los que presentan EPOC con características de asma⁵³.

En líneas generales, este grupo de enfermos con ACO presentan más síntomas, peor calidad de vida y mayor riesgo de exacerbaciones que los pacientes con EPOC, aunque mejor supervivencia (en los pacientes tratados con GCI)⁵⁴⁻⁵⁸. La respuesta al tratamiento con GCI en ACO también se ha mostrado intermedia entre la corticosensibilidad de los fenotipos asmáticos Th2 alto y la corticorresistencia de gran parte de los fenotipos de EPOC⁵⁹. Las diferencias en los desenlaces clínicos y en la respuesta al tratamiento del ACO respecto al asma y a la EPOC aconsejan un abordaje diferencial.

El documento de consenso GesEPOC-GEMA⁹⁶ define el ACO como la existencia de una limitación crónica al flujo aéreo persistente, en un paciente fumador o exfumador, que presenta características de asma. Esta definición engloba la necesaria coincidencia de tres aspectos básicos: a) limitación al flujo aéreo persistente en el tiempo, esencial para confirmar la existencia de una obstrucción fija que no se modifica de forma espontánea o tras el tratamiento; b) historia acumulada de tabaquismo (actual o pasado) como principal factor de riesgo, y c) características propias del asma, entre las que se incluyen manifestaciones clínicas, biológicas o funcionales.

Epidemiología

La prevalencia de ACO en la población general oscila entre el 1,6 y el 4,5%^{53,57-60}; en los pacientes con EPOC, entre el 12,1 y el 55,2%^{53,58-61}, y en pacientes con asma, entre el 13,3 y el 61%^{57,62,63}. Estas amplias variaciones están relacionadas con el tipo de población analizada (análisis de bases de datos o estudios clínicos), los diferentes criterios empleados para la identificación de ACO y la definición de asma y de EPOC. Así, su prevalencia puede superar el 50% en los estudios retros-

pectivos que analizaron bases de datos y donde el único criterio diagnóstico de ACO en un paciente con EPOC, fue el haber sido diagnosticado previamente de asma.

En un metaanálisis publicado recientemente⁶⁴ que incluyó 19 estudios, la prevalencia de ACO entre los pacientes diagnosticados de EPOC fue del 27% en estudios poblacionales y del 28% en estudios de pacientes hospitalarios. En otros trabajos recientes oscila entre el 11 y el 25% dependiendo de la definición^{53,65,66}. En España los resultados del reciente estudio CHAIN, que incluyó a 831 pacientes con EPOC

procedentes de 36 hospitales universitarios, mostraron una prevalencia de ACO (utilizando criterios específicos mayores y menores modificados de GesEPOC) del 15%⁶¹. Otros dos estudios observacionales efectuados en poblaciones españolas de 3.125 y 331 pacientes con EPOC constataron prevalencias del 15,9%⁶⁷ y del 12,1%⁶⁶, respectivamente. Estos resultados son similares a los del estudio "COPDGene", que fue del 13%⁵⁵ y a los de MAJORICA (cohorte poblacional de Baleares), del 18,3%⁶⁸. En la tabla 1 se muestran los resultados de los principales estudios que han evaluado la prevalencia de ACO^{21,56,57,60,61,66-76}.

Tabla 1
Prevalencia de solapamiento asma-EPOC según criterios diagnósticos

	País	Prevalencia	Criterio diagnóstico
<i>Estudios de base poblacional</i>			
De Marco et al ⁶⁰ (2013)	Italia	1,6% (20-44 años) 2,1% (45-64 años) 4,5% (65-84 años)	Diagnóstico de EPOC y asma
Van Boven et al ⁶⁸ (2016)	España	5,5 por 1.000 habitantes (≥ 18 años)	Diagnóstico de EPOC y asma
Rhee et al ⁶⁹ (2013)	Corea	54,54%	Diagnóstico de EPOC y asma
Marsh et al ⁷⁰ (2008)	Estados Unidos	55%	Combinación de bronquitis crónica, enfisema y asma, con y sin reversibilidad incompleta de la obstrucción al flujo aéreo
Miravittles et al ⁵⁷ (2013)	España	17,4%	Pacientes con EPOC y diagnóstico previo de asma antes de los 40 años
Soriano et al ⁷¹ (2003)	Estados Unidos y Reino Unido	52%	Diagnóstico de EPOC y asma
<i>Estudios de grupos seleccionados de pacientes</i>			
Cosio et al ⁶¹ (2016)	España	15%	Pacientes diagnosticados de EPOC con al menos uno de los criterios mayores (historia previa de asma o respuesta broncodilatadora al salbutamol > 15% y 400 ml) o 2 criterios menores (IgE > 100 UI o historia de atopia, 2 respuestas broncodilatadoras separadas > 12% y 200 ml o eosinofilia en sangre > 5%)
Miravittles et al ⁷² (2014)	España	5%	Pacientes diagnosticados de EPOC con al menos uno de los criterios mayores (historia previa de asma, respuesta broncodilatadora al salbutamol > 15% y 400 ml o eosinofilia en esputo) o 2 criterios menores (IgE > 100 UI o historia de atopia, 2 respuestas broncodilatadoras separadas > 12% y 200 ml o eosinofilia en sangre > 5%)
Golpe et al ²¹ (2014)	España	21,3% (EPOC con exposición biomasa) 5% (EPOC con exposición tabáquica)	Pacientes diagnosticados de EPOC con al menos uno de los criterios mayores (historia previa de asma, respuesta broncodilatadora al salbutamol > 15% y 400 ml o FE _{NO} > 40 ppb) o 2 criterios menores (IgE > 100 UI o historia de atopia o 2 respuestas broncodilatadoras separadas > 12% y 200 ml)
Kiljander et al ⁷³ (2015)	Finlandia	27,4%	Adultos con diagnóstico de asma y tabaquismo (≥10 paquetes/año) que tuvieran FEV ₁ /FVC tras broncodilatador ≤ 0,70
Izquierdo-Alonso et al ⁶⁶ (2013)	España	12,1%	Adultos con diagnóstico de EPOC, con KCO > 80%, ausencia de enfisema en pruebas de imagen y antecedente de asma antes de los 40 años
Miravittles et al ⁶⁷ (2015)	España	15,9%	Adultos con EPOC y diagnóstico previo de asma
Menezes et al ⁵⁶ (2014)	Latinoamérica	11,6%	FEV ₁ /FVC posbroncodilatador < 0,7 y asma (sibilantes en los 12 últimos meses más respuesta broncodilatadora FEV ₁ o FVC de 200 ml y 12% o diagnóstico médico de asma)
Louie et al ⁷⁴ (2013)	Estados Unidos	15,8% en consulta de neumología 24,3% en consulta de asma	Asma con una reversibilidad parcial de la obstrucción al flujo aéreo, con y sin enfisema o DLCO < 80% o EPOC con enfisema con obstrucción al flujo aéreo reversible o parcialmente reversible, con o sin exposición a alérgenos o disminución de DLCO
Hardin et al ⁷⁵ (2011)	Estados Unidos	13%	Pacientes con EPOC y diagnóstico previo de asma antes de los 40 años
Koblizek et al ⁷⁶ (2017)	Centro y este de Europa	6,90%	Pacientes con EPOC y asma diagnosticada antes de los 40 años o con una prueba broncodilatadora positiva más atopi

DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FE_{NO}: fracción exhalada de óxido nítrico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IgE: inmunoglobulina E; KCO: coeficiente de transferencia de CO.

En definitiva, si bien la prevalencia de ACO varía ampliamente según la fuente considerada y el criterio utilizado para definirlo, se podría establecer entre el 1,6 y el 4,5% de la población general adulta y entre un 15 a un 25% de la población adulta con obstrucción crónica del flujo aéreo.

Confirmación diagnóstica

El diagnóstico se confirmará según la siguiente evaluación secuencial (fig. 1):

1. Presencia de limitación crónica al flujo aéreo persistente (FEV_1 /capacidad vital forzada tras broncodilatación $< 70\%$) en un paciente ≥ 35 años, fumador o exfumador con una historia tabáquica de al menos 10 paquetes-año⁷⁷. En pacientes con diagnóstico reciente se reevaluará este criterio tras tratamiento con agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA) y GCI y un seguimiento de al menos 6 meses; en algunos casos es recomendable efectuar además una pauta corta (15 días) de glucocorticoides orales (GCO). La reversión de la obstrucción espirométrica tras dichos tratamientos descartará el diagnóstico de ACO en favor del de asma.

2. Diagnóstico de asma actual⁷⁸. Se deben incluir: a) antecedentes o síntomas de sospecha clínica: antecedentes familiares de asma, antecedentes personales de asma durante la infancia o antecedentes personales de atopia (sensibilización a determinados alérgenos), con síntomas respiratorios (sibilantes, tos, opresión torácica) de curso variable, en ocasiones en forma de crisis de disnea de intensidad también variable, o inflamación de la vía aérea superior (rinosinusitis con o sin poliposis nasal), y b) confirmación diagnóstica objetiva, por reversibilidad de la obstrucción de los flujos espirométricos mediante espirometría o una prueba broncodilatadora (PBD) positiva ($\geq 12\%$ y ≥ 200 ml), o una variabilidad circadiana del flujo espiratorio máximo $\geq 20\%$ o una fracción exhalada de óxido nítrico ≥ 50 ppb.

3. En el caso de que no se pueda establecer el diagnóstico de asma, se confirmará el diagnóstico de ACO ante la presencia de una PBD muy positiva ($\geq 15\%$ y ≥ 400 ml) o bien ante la presencia de eosinofilia en sangre (≥ 300 eosinófilos/ μ l), o ambas. Estas características, si bien no son diagnósticas de asma por sí mismas, orientan hacia la existen-

cia de un patrón inflamatorio Th2 alto que, en un paciente fumador con obstrucción crónica del flujo aéreo, permite su clasificación bajo el mismo término de ACO.

De este modo, el concepto de ACO englobaría a los pacientes con un verdadero solapamiento de asma y EPOC, ya que comparten ambos diagnósticos, más aquellos pacientes con una EPOC con rasgos asmáticos definidos por un componente inflamatorio eosinofílico y/o una gran reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo⁷⁹.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento coinciden con los del asma y los de la EPOC por separado: prevenir las exacerbaciones, alcanzar y mantener un control aceptable de los síntomas y reducir la obstrucción bronquial.

Los GCI constituyen el tratamiento de elección para el asma⁷⁸, y los pacientes con EPOC y expresión de Th2 alta responden a este tratamiento⁵². Por lo tanto, todos los pacientes de alto riesgo con ACO recibirán GCI. En pacientes con EPOC se ha observado un incremento notable del riesgo de presentar neumonía con el uso de GCI, particularmente con dosis elevadas⁸⁰. En el paciente con ACO se desconoce si el riesgo es similar, por lo que parece razonable asumir que la dosis administrada deba ser la mínima clínicamente eficaz. Por otra parte, la monoterapia con un LABA está contraindicada en el asma y la monoterapia con GCI, en la EPOC. Por todo ello, el tratamiento inicial de ACO será una combinación de GCI/LABA. No obstante, son escasos los estudios que han evaluado su eficacia en este contexto^{81,82} y ninguno ha comparado las diferentes combinaciones entre sí. En consecuencia, no es posible establecer una recomendación sobre cuál es la combinación de elección.

El tiotropio reduce las exacerbaciones de la EPOC⁸³ y del asma en los pacientes insuficientemente controlados con una combinación de GCI/LABA⁸⁴. Por otra parte, ha demostrado mejorar la función pulmonar en asmáticos en quienes persiste una obstrucción bronquial a pesar de recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA, aunque el impacto sobre los síntomas y sobre la calidad de vida no parece clínicamente relevante⁸⁴. En consecuencia, se considerará la adición de tiotropio a una combinación de GCI/LABA si persisten exacerbaciones y/o síntomas relevantes. No hay experiencia en asma con otros LAMA (agentes antimuscarínicos de acción prolongada) —como aclidinio, umeclidinio o glicopirronio— que son eficaces en pacientes con EPOC.

Asimismo, se deberá considerar, siempre que estén indicados, el uso de otros tratamientos complementarios como la cesación del tabaquismo, la rehabilitación pulmonar, los antiinflamatorios nasales o la oxigenoterapia.

Por el momento no existe evidencia sólida para recomendar el uso de fármacos biológicos en el tratamiento del ACO, aunque su empleo esté recomendado en algunos casos de asma grave. No obstante, algunos estudios han mostrado resultados prometedores con algunos de ellos⁸⁵⁻⁸⁷.

Definición de fenotipo agudizador con enfisema

El enfisema se define como la afección de los pulmones caracterizada por un aumento de tamaño de los espacios aéreos situados más allá del bronquiolo terminal y que se acompaña de cambios destructivos en sus paredes. Debido a que el concepto de enfisema es anatómico, el diagnóstico de fenotipo enfisema es un diagnóstico clínico, radiológico y funcional que expresa la probabilidad de que los síntomas y signos del paciente puedan adscribirse a un estado morfológico de enfisema.

El fenotipo enfisema incluye a los pacientes con EPOC con diagnóstico clínico/radiológico/funcional de enfisema que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes. Los pacientes con fenotipo enfisema tienen tendencia a presentar un índice de masa corporal reducido. No debe confundirse el diagnóstico de fenotipo enfisema con la presencia de enfisema pulmonar. Los signos de enfisema pueden encontrarse en cualquiera de los fenotipos, e incluso en fumadores sin criterios de EPOC.

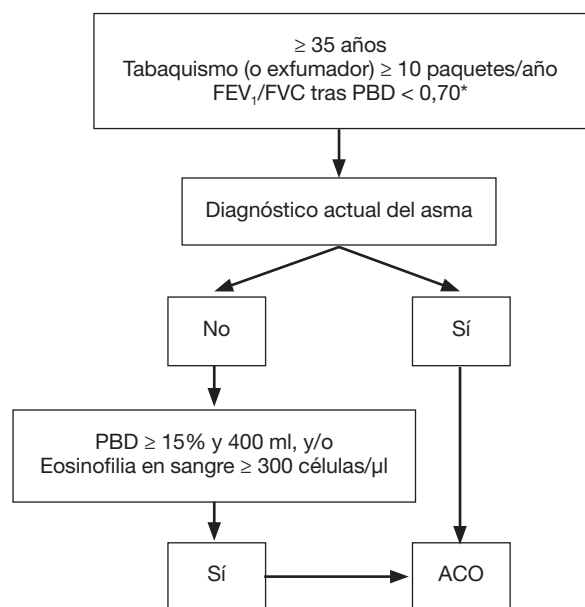


Figura 1 Confirmación diagnóstica de ACO. ACO: solapamiento asma y EPOC; GCI: glucocorticoides inhalados; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; LABA: agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada; PBD: prueba broncodilatadora. *Mantenida tras tratamiento con GCI/LABA (6 meses). En algunos casos, además, tras ciclo de glucocorticoides orales (15 días). Reproducido con permiso de la European Respiratory Society ©: Eur Respir J 2017;49:1700068. DOI: 10.1183/13993003.00068-2017.

Este fenotipo de la EPOC se caracteriza por la presencia de datos funcionales de hiperinsuflación^{88,89}, por la detección de enfisema en el estudio por TACAR, y/o por un test de difusión inferior al valor de referencia, medido mediante el cociente DLCO/VA (capacidad de difusión de monóxido de carbono/volumen alveolar) ajustado para la hemoglobina⁹⁰. La realización de una tomografía computarizada (TC) de tórax será necesaria cuando se piense en la posibilidad de un tratamiento quirúrgico o si presentan agudizaciones frecuentes⁹¹.

El fenotipo enfisema suele tener menos agudizaciones que el fenotipo bronquitis crónica, pero es posible que pacientes con enfisema sean también agudizadores, en especial los que presentan formas más graves de la enfermedad⁹¹. El enfisema grave, al ser predictor de un mayor descenso anual del FEV₁, también se asocia a un mal pronóstico⁹².

Definición de fenotipo agudizador con bronquitis crónica

Para identificar la bronquitis crónica preguntaremos por la presencia de tos con expectoración al menos tres meses al año en dos años consecutivos⁹³. En el caso del paciente con fenotipo agudizador con bronquitis crónica debemos realizar una TC de alta resolución (TACAR) para comprobar si el paciente tiene bronquiectasias⁴² y también cultivos de esputo en fase estable, en especial si la expectoración es amarillenta u oscura⁹⁴. En caso de positividad repetida se considerará que el paciente tiene una infección bronquial crónica⁹⁵.

Definición del fenotipo no agudizador

El fenotipo no agudizador se caracteriza por presentar como máximo un episodio de agudización moderada el año previo. Es un paciente de menor riesgo de deterioro de su calidad de vida, de pérdida de función pulmonar o de mortalidad que el agudizador.

Bibliografía

- Oswald NC, Medvei VC. Chronic bronchitis: the effect of cigarette-smoking. *Lancet*. 1955;269:843-44.
- Anderson D, Ferris BG Jr. Role of tobacco smoking in the causation of chronic respiratory disease. *N Engl J Med*. 1962;267:787-94.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1:1645-48.
- Kohansal R, Martínez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham off spring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:3-10.
- Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006;61:935-9.
- Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, et al. Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2003;97:115-22.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2015 [consultado 12-4-2017]. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm>
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lancet*. 2009;374:733-43.
- Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of adults. *Scand J Work Environ Health*. 2002;28 Suppl 2:52-70.
- Larsson ML, Loit HM, Meren M, Pölluste J, Magnusson A, Larsson K, et al. Passive smoking and respiratory symptoms in the FinES Study. *Eur Respir J*. 2003;21:672-6.
- Yin P, Jiang CO, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370:751-7.
- Ho SY, Lam TH, Chung SF, Lam TP. Cross-sectional and prospective associations between passive smoking and respiratory symptoms at the workplace. *Ann Epidemiol*. 2007;17:126-31.
- González Barcala FJ, Takkouche B, Valdés L, Temes E, Leis R, Cabanas R, et al. Tabaquismo parental y función pulmonar en niños y adolescentes. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:81-5.
- Jiménez-Ruiz CA, Miranda JA, Hurt RD, Pinedo AR, Reina SS, Valero FC. Study of the impact of laws regulating tobacco consumption on the prevalence of passive smoking in Spain. *Eur J Public Health*. 2008;18:622-5.
- Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G, Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass. Expo-

- sure biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:577.
- Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a meta-analysis. *Chest*. 2010;138:20-31.
- Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, Smith WC, Ayres JG. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65:221-8.
- Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011;66:232-9.
- Orozco-Levi M, García-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:542-6.
- Golpe R, Sanjuán López P, Cano Jiménez E, Castro Añón O, Pérez de Llano LA. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:318-24.
- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al; Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:693-718.
- Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Kettel M, Loft S, Sørensen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:455-61.
- EURAD [consultado 18-4-2017]. Disponible en: <http://www.eurad.unikoeln.de/>.
- Rushton L. Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Environ Health*. 2007;22:195-212.
- Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, Zock JP, Plana E, Morell F. Impact of occupational exposure on severity of COPD. *Chest*. 2008;134:1237-43.
- Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, Miller MR, Zhang WS, Cheng KK, et al. Smoking and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*. 2010;137:593-600.
- Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2006;30:1180-5.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M; Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:645-59.
- Stone H, Pye A, Stockley RA. Disease associations in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2014; 108:338-43.
- Kohnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med*. 2008;121:3-9.
- Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic pulmonary obstructive disease: an update. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:185-92.
- Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jardí R, Rodríguez-Frias F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe AAT deficiency in three European centres. *Eur Respir J*. 2010;35:960-8.
- Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370:765-73.
- Van Gemert F, Kirenga B, Chavannes N, Kanya M, Luzige S, Musinguzi P, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated risk factors in Uganda (FRESH AIR Uganda): a prospective cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health*. 2015;3:e44-51.
- Salvi S. The silent epidemic of COPD in Africa. *Lancet Glob Health*. 2015;3:e6-7.
- Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:598-604.
- Grupo de trabajo GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de la EPOC (GESEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2011;47:379-81.
- Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:86-98.
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:332-8.
- Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, Agustí AG, Calverley PM, Donner CF, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:500-5.
- Martínez-García F, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, Catalán P, Agramunt M, Ballester V, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest*. 2011;140:1130-7.
- García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Ferrero E, Basagaña X, Gayete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *Thorax*. 2011;66:430-7.
- Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Supl 5:27-34.
- Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, De-Torres JP, et al; CHAIN study. Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort. *PLoS One*. 2016;11:e0160770.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzeto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38.
- Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Catalán Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Topics Respir Med*. 2011;6:7-12.

48. Quint JK, Donaldson GC, Hurst JR, Goldring JJP, Seemungal TR, Wedzicha JA. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J*. 2011;37:501-7.
49. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:183-92.
50. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:1241-9.
51. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, Johns DP, Gurrin LC, Burgess JA, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:42-8.
52. Christenson SA, Steiling K, Van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:758-66.
53. Barrecheuren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:74-9.
54. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002;57:643-8.
55. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, De Torres JP, et al. Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort. *PLoS One*. 2016;11:e0160770.
56. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al; PLATINO Team. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014;145:297-304.
57. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med*. 2013;107:1053-60.
58. Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, et al; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Asthma-like Features and Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1358-65.
59. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respir Med*. 2016;110:1-11.
60. De Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013;8:e62985.
61. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluña JJ, De-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016;149:45-52.
62. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J. Asthma*. 2011;48:279-85.
63. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, Blanchette CM, Wang J, Mapel DW, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. *Chest*. 2008;134:14-9.
64. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0136065.
65. Nielsen M, Barnes CB, Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome—a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1443-54.
66. Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-GonzálezMoro JM, De Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2013;107:724-31.
67. Miravittles M, Barrecheuren M, Román-Rodríguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of COPD. *Int J Tub Lung Dis*. 2015;19:992-8.
68. Van Boven JF, Román-Rodríguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosío BG, Soriano JB. Comorbidity, Pattern, and Impact of Asthma-COPD Overlap Syndrome in Real Life. *Chest*. 2016;149:1011-20.
69. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD*. 2014;11:163-70.
70. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63:761-7.
71. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*. 2003;124:474-81.
72. Miravittles M, Huerta A, Fernández-Villar JA, Alcázar B, Villa G, Forné C, et al. Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:120.
73. Kiljander T, Helin T, Venho K, Lehtimäki L. Prevalence of asthma-COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history: a cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15047.
74. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Aadalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6:197-219.
75. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al; COPD-Gene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12:127.
76. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe—the POPE Study. *Eur Respir J*. 2017;49:1601446.
77. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Spanish COPD guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247-57.
78. GEMA^{4.0}. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol* 2015;51 Supl 1:2-54.
79. Miravittles M, Álvarez-Gutiérrez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Algorithm for identification of ACO: Consensus between the Spanish COPD (GesEPOC) and asthma (GEMA) guidelines. *Eur Respir J*. 2017;49:1700068.
80. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013;68:1029-36.
81. Park HY, Lee H, Koh WJ, Kim S, Jeong I, Koo HK, et al; KOLD Study Group. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:23-30.
82. Ishiura Y, Fujimura M, Shiba Y, Ohkura N, Hara J, Kasahara K. A comparison of the efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in asthma-COPD overlap syndrome. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:28-33.
83. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
84. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1198-207.
85. Brightling CE, Bleeker ER, Panettieri RA Jr, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:891-901.
86. Yalcin AD, Celik B, Yalcin AN. Omalizumab (anti-IgE) therapy in the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) and its effects on circulating cytokine levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2016;38:253-6.
87. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab Treatment Response in a Population With Severe Allergic Asthma and Overlapping COPD. *Chest*. 2017;151:78-89.
88. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:591-7.
89. Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, Di Maria G, Donner CF, Izquierdo JL, et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2015;109:785-802.
90. Grydeland TB, Thorsen E, Dirksen A, Jensen R, Coxson HO, Pillai SG, et al. Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to D(L)CO. *Respir Med*. 2011;105:343-51.
91. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261:274-82.
92. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:44-52.
93. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:762-8.
94. Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, De la Roza C, Hervás R, et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2010;11:58.
95. Marín A, Monsó E, García-Nuñez M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, et al. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:295-302.
96. Miravittles M, Álvarez-Gutiérrez FJ, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-viña A, et al. Algorithm for identification of asthma-COPD overlap: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J*. 2017;1:49(5).

COMORBILIDADES EN LA EPOC

P2. ¿Qué comorbilidades deben evaluarse en el paciente con EPOC? Pluripatología y multimorbilidad en la EPOC

Puntos clave:

- Los pacientes con EPOC presentan mayor frecuencia de comorbilidades que la población general sin EPOC.
- La enfermedad cardiovascular es la comorbilidad de mayor relevancia en la EPOC.
- Se debe tener en cuenta la presencia de comorbilidades para el tratamiento y para realizar una atención integral al paciente.

Introducción

Los pacientes con EPOC presentan más frecuentemente que la población general otras enfermedades asociadas, conocidas como co-

morbilidades. Técnicamente se considera comorbilidad una patología asociada a una enfermedad concreta en estudio; en nuestro caso, la EPOC. Por tanto, en esta aproximación clásica hay una enfermedad principal a la que se añaden unas patologías satélites. Sin embargo, el aumento de la esperanza de vida y el mejor tratamiento de las enfermedades crónicas ha hecho que en los últimos años estemos asistiendo a un aumento de la población afectada por varias de estas patologías crónicas de forma simultánea. Al producirse en los mismos individuos, estas enfermedades interactúan entre ellas dificultando su diagnóstico y tratamiento, y empeorando el pronóstico, por lo que algunos autores consideran que los términos pluripatología o multimorbilidad son más adecuados en estos pacientes que el de comorbilidad¹.

Estas patologías crónicas tienden a asociarse en grupos comunes entre los que destaca el conocido como "patrón cardiorrespiratorio", formado por la combinación con diferentes grados de relevancia de un aumento de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes y dislipemia) junto con un incremento de la prevalencia conjunta de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y EPOC². Este patrón ha sido confirmado en los últimos años por diferentes investigadores que han demostrado la existencia de un subgrupo de pacientes más ancianos con EPOC moderada diagnosticada mediante espirometría, pero con una alta carga de comorbilidad, asociada a un elevado riesgo de mortalidad^{3,4}.

Las causas para esta prevalencia aumentada de comorbilidades en la EPOC son múltiples y no están completamente aclaradas. Se incluyen, entre otras, el envejecimiento, el historial tabáquico, la inflamación sistémica o factores genéticos todavía no bien conocidos⁵.

Entre las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la EPOC destacan la patología cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o ictus), la hipertensión, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la osteoporosis, enfermedades psiquiátricas (ansiedad y depresión), el deterioro cognitivo, la anemia o neoplasias: en especial el cáncer de pulmón. En la figura 1 se representan agrupadas las comorbilidades más frecuentes en cinco estudios de cohortes: dos realizados en pacientes hospitalizados por exacerbación y tres de pacientes ambulatorios⁶⁻¹⁰. La presencia de estas comorbilidades empeora el pronóstico de la EPOC y es una causa frecuente de mortalidad en esta población. Aunque algunas de ellas se hallan presentes ya en el momento del diagnóstico de la EPOC, su prevalencia y gravedad aumenta con la evolución de la enfermedad, hasta ser prácticamente

la norma en pacientes con EPOC avanzada e ingresos hospitalarios por exacerbaciones, en los que además se asocia a un mayor riesgo de reingresos y mortalidad a corto plazo⁶.

Comorbilidades frecuentes en la EPOC

Enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular) son las principales causas de fallecimiento tanto en España como a nivel global. Son también, junto a las neoplasias, las comorbilidades que generan mayor mortalidad en los pacientes con EPOC. En trabajos realizados en población adulta ambulatoria se estima que los pacientes con EPOC tienen un riesgo ajustado entre 2 y 5 veces superior de presentar cardiopatía isquémica que los pacientes sin EPOC, independientemente de otros factores de riesgo vascular, incluyendo el tabaquismo¹¹. Además, el riesgo de presentar un evento isquémico aumenta en las semanas posteriores a una exacerbación de la EPOC, entre otras causas por un aumento de los parámetros inflamatorios, de la rigidez arterial y de la agregación plaquetaria¹². El aumento de las concentraciones plasmáticas de marcadores de lesión miocárdica como la troponina T ultrasensible se asocia a un peor pronóstico en pacientes con EPOC sin cardiopatía isquémica conocida, tanto durante la exacerbación como en fase estable¹³. En general, el tratamiento de la EPOC y la cardiopatía isquémica no varía en los pacientes con ambas enfermedades. Cabe destacar la seguridad de los bloqueadores beta cardiosselectivos (en especial del bisoprolol) tanto en la cardiopatía isquémica como en la insuficiencia cardíaca. En un metaanálisis reciente se ha sugerido que la administración de antiagregantes puede disminuir la mortalidad en la EPOC, aunque se requieren ensayos clínicos prospectivos para establecer su verdadera utilidad¹⁴.

De acuerdo a las normativas de prevención de riesgo cardiovascular europeas, se debe realizar una valoración global del riesgo cardiovascular a todos los sujetos con un riesgo aumentado de presentar un evento cardiovascular, incluyendo a los pacientes con enfermedades que incrementen este riesgo como los pacientes con EPOC. Para su valoración, las guías recomiendan utilizar la tabla SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) para riesgo de un evento cardiovascular mortal a 10 años. En España debe aplicarse la corrección de bajo riesgo poblacional (fig. 2)¹⁵. En las tablas 1 y 2 se sintetizan las recomendaciones de tratamiento según los factores de riesgo cardiovascular.

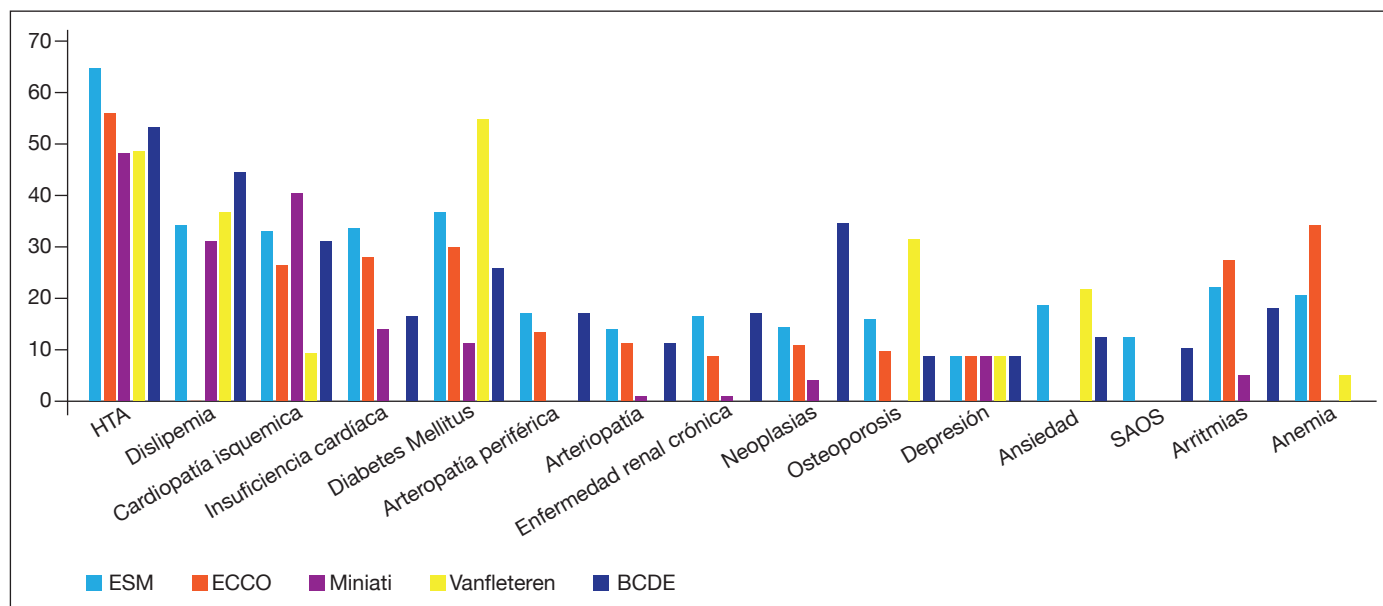


Figura 1 Comorbilidades más frecuentes. HTA: hipertensión arterial; SAOS: síndrome de apneas obstructivas del sueño.

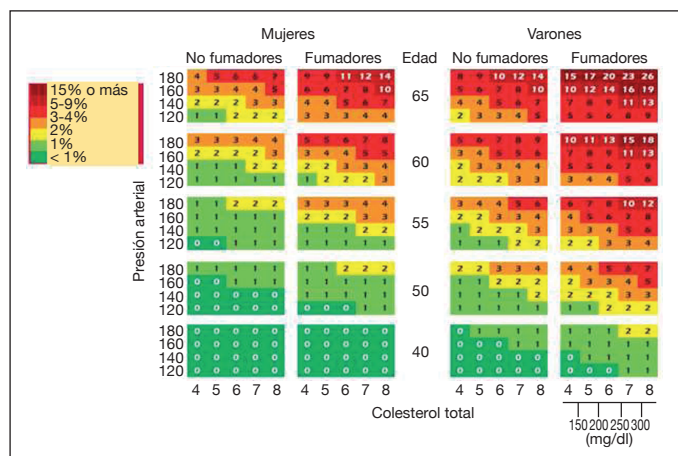


Figura 2 Riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años en países con bajo riesgo cardiovascular basado en edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total según la tabla SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation).

Insuficiencia cardíaca

La prevalencia de insuficiencia cardíaca aumenta con la gravedad de la EPOC, desde el 20% en pacientes ambulatorios mayores de 65 años hasta el 30% en pacientes hospitalizados por exacerbación^{6,16}. Muchos de los síntomas son comunes a ambas enfermedades, lo que dificulta el diagnóstico. En los pacientes con exacerbación de EPOC, la presencia de concentraciones séricas de NT-proBNP (fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral) inferiores a 1.000 pg × ml permiten excluir con razonable seguridad la presencia de insuficiencia cardíaca izquierda, con una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 94%. Los pacientes con ambas patologías tienen menor capacidad de esfuerzo y mayor mortalidad⁶. Tanto los LABA (agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada) como los LAMA (agentes

Tabla 1 Recomendaciones de tratamiento según los factores de riesgo cardiovascular*

Riesgo	Criterios	Tratamiento
Medio-bajo	SCORE < 5%	Consejo sobre estilo de vida
Alto	Cualquiera de los siguientes: • Un único factor de riesgo muy elevado (p. ej., PA ≥ 180/110 mmHg; colesterol total > 310 mg/dl) • DM (excepto jóvenes sin ningún otro factor de riesgo) • SCORE ≥ 5% y < 10%	Consejo intensivo sobre estilo de vida Pueden ser candidatos a tratamiento
Muy alto	Cualquiera de los siguientes: • ECV documentada por clínica o imagen • DM con daño orgánico (proteinuria) • DM sin daño orgánico, pero con otro factor de riesgo (tabaquismo, dislipemia, HTA) • Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30) • SCORE ≥ 10%	Consejo sobre estilo de vida Tratamiento Individualizar en ancianos

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

*Para estimar el riesgo de un evento cardiovascular fatal a 10 años, debe buscarse en la tabla de la figura 2 por sexo, tabaquismo y la edad más cercana y posteriormente por la presión arterial sistólica y los valores de colesterol total. En caso de duda, se seleccionará el riesgo mayor más cercano.

Tabla 2 Recomendaciones de tratamiento según los factores de riesgo cardiovascular

Factor	Recomendación
Tabaquismo	Abstinencia tabáquica
Dieta	Baja en grasas saturadas, aumentar vegetales, fruta y pescado
Peso corporal	Índice de masa corporal (20-25 kg/m ²) Circunferencia abdominal (< 94 cm en varones o < 80 cm en mujeres)
Presión arterial	< 140/90 mmHg
Dislipemia (cLDL)	Muy alto riesgo: cLDL < 70 mg/dl o una reducción del 50% si el valor basal estaba entre 70 y 135 mg/dl Alto riesgo: cLDL < 100 mg/dl o una reducción del 50% si el valor previo esta entre 100 y 200 mg/dl Riesgo bajo o moderado: cLDL < 115 mg/dl
Dislipemia (HDL)	Los valores de cHDL > 40 mg/dl (varones) o > 45 mg/dl (mujeres) indican menor riesgo
Dislipemia (triglicéridos)	Los valores < 150 mg/dl indican bajo riesgo
Diabetes	Hemoglobina glucosilada < 7%

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

antimuscarínicos de acción prolongada) son seguros en los pacientes con ambas patologías, mientras que los bloqueadores beta cardioselectivos, el carvedilol (no selectivo), los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) son también seguros en la EPOC.

Fibrilación auricular

Es la arritmia más frecuente en los pacientes con EPOC y su tratamiento no es esencialmente diferente al de los pacientes sin EPOC. Si se opta por una estrategia de control de la frecuencia cardíaca, se pueden utilizar bloqueadores beta cardioselectivos (p. ej., bisoprolol) o con actividad antagonista alfa (p. ej., carvedilol), titulando las dosis progresivamente. Otra opción son los antagonistas del calcio con actividad bradicardizante (diltiazem o verapamilo). Deben evitarse la propafenona y la flecaínida, a no ser que se demuestre que no hay cardiopatía estructural o disfunción diastólica. Respecto a la necesidad de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular, se recomienda utilizar escalas validadas de riesgo embolígeno como CHADS₂-VASc y de riesgo de hemorragia como HAS-BLED.

Deterioro cognitivo

Los pacientes con EPOC presentan el doble de riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (tipo no Alzheimer) que la población general. Al no poder realizar estos pacientes una espirometría de calidad, la importancia del deterioro cognitivo está frecuentemente infravalorada en los estudios de cohortes¹⁷. El uso de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa —utilizados para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer— parece ser seguro a pesar de sus efectos procolinérgicos, aunque su uso en pacientes con EPOC grave se debe individualizar al inicio del tratamiento.

Ansiedad y depresión

La prevalencia de depresión aumenta con la gravedad de la EPOC, desde el 20% en pacientes con EPOC leve al 44% en pacientes hospitalizados y al 90% en pacientes ingresados con insuficiencia respiratoria hipercápnica. La presencia de ansiedad generalizada se da entre el 6 y el 33%. Ambas patologías se asocian a una peor calidad de vida, un mayor deterioro funcional y una mayor mortalidad, sobre todo en el caso de la depresión. Para su valoración hay diferentes escalas —como

la escala hospitalaria de ansiedad y depresión o la escala geriátrica de depresión (Yesavage)— que han demostrado su utilidad en la detección de los trastornos psicológicos en los pacientes con EPOC, aunque no sustituyen a una entrevista estructurada. No hay evidencia de que el tratamiento de la ansiedad y la depresión en estos pacientes deba ser diferente al utilizado en la población general. El tratamiento debe basarse en la terapia cognitivo conductual y en la administración de inhibidores de la recaptación de serotonina e inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Osteoporosis

La prevalencia media de osteoporosis en pacientes con EPOC es del 35% y aumenta con la edad, el tabaquismo, la inflamación sistémica, el uso de corticoides sistémicos y la inactividad, pero también con el grado de obstrucción pulmonar¹⁸. El riesgo de fracturas osteoporóticas en la EPOC también está aumentado entre un 20 y un 80% con respecto a la población general. Siempre deben valorarse las radiologías laterales de tórax para descartar aplastamientos vertebrales osteoporóticos, que pueden estar presentes en más del 25% de los pacientes¹⁹. El tratamiento de la osteoporosis se establecerá en función de los factores de riesgo que presente el paciente. Las intervenciones farmacológicas irán encaminadas a la administración de tratamientos antirresortivos, junto a suplementos de calcio y vitamina D, sin olvidar las medidas no farmacológicas como la actividad física o las intervenciones nutricionales.

Cáncer de pulmón

Los pacientes con EPOC tienen un riesgo de presentar cáncer de pulmón entre 2 y 4 veces superior que el resto de la población, tras ajustar por las variables de confusión, incluido el historial tabáquico. El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón es mayor en pacientes con enfisema, mayores de 60 años, con un tabaquismo superior a 60 paquetes-año y un índice de masa corporal (kg/m^2) < 25²⁰.

En general, el tratamiento de la EPOC no varía en los pacientes con comorbilidades, de la misma forma que el tratamiento de las comorbilidades no difiere en los pacientes con y sin EPOC. En varios estudios poblacionales se ha sugerido un mejor pronóstico de la EPOC con el uso de estatinas, IECA, ARA-II o bloqueadores beta, aunque hasta el momento los ensayos clínicos no han demostrado una mejoría clara de la supervivencia si estos fármacos no están indicados para otras patologías^{21,22}. En los pacientes con EPOC debe realizarse una búsqueda activa de las comorbilidades más frecuentes, con un tratamiento de estas basado en las guías de práctica clínica. En otro trabajo reciente, realizado en pacientes con EPOC moderada e historia de enfermedad cardiovascular o alto riesgo de la misma, no se ha demostrado una disminución de la mortalidad con el uso de vilanterol-furoato de fluticasona²³.

Hay varias revisiones recientes en las que se amplían los aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos de las principales comorbilidades de la EPOC^{24,25}.

La EPOC como comorbilidad

La prevalencia de EPOC es mayor en los pacientes con enfermedad cardiovascular. En un trabajo realizado en una consulta de riesgo cardiovascular, los pacientes con historia de enfermedad cardiovascular establecida —conocida o no— tuvieron 4 veces más riesgo de presentar EPOC tras la realización de una espirometría que los pacientes sin patología cardiovascular²⁶. En otro estudio realizado en pacientes mayores de 40 años y con historia de tabaquismo, el antecedente de enfermedad cardiovascular multiplicaba por 2 el riesgo de ser diagnosticado de EPOC tras la realización de una espirometría, tras ajustar por las variables de confusión²⁷. En los pacientes con historia actual o pasada de tabaquismo y con enfermedad cardíaca isquémica diagnosti-

cada, la prevalencia de EPOC es del 30% y el infradiagnóstico, del 70%²⁸. La presencia de EPOC —incluso no conocida— se asocia a una peor evolución de la enfermedad cardiovascular, con un mayor número de nuevos eventos isquémicos y mayor mortalidad²⁹.

Bibliografía

1. Clini EM, Beghè B, Fabbri LM. Chronic obstructive pulmonary disease is just one component of the complex multimorbidities in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:668-71.
2. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M4, et al. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71:205-14.
3. Pinto LM, Alghamdi M, Benedetti A, Zaihra T, Landry T, Bourbeau J. Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: a systematic review. *Respir Res*. 2015;16:50.
4. García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete A, et al. PAC-COPD Study Group. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011;66:430-7.
5. Grosdidier S, Ferrer A, Faner R, Piñero J, Roca J, Cosío B, et al. Network medicine analysis of COPD multimorbidities. *Respir Res*. 2014;15:111.
6. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*. 2012;142:1126-33.
7. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al; Grupo EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna. Estudio de las comorbilidades en pacientes hospitalizados por descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en los servicios de Medicina Interna. *Estudio ECCO*. *Rev Clin Esp*. 2010;210:101-8.
8. Miniati M, Monti S, Pavlickova I, Bottai M. Survival in COPD: impact of lung dysfunction and comorbidities. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e76.
9. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, Van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:728-35.
10. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:155-61.
11. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3:631-9.
12. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137:1091-7.
13. Pavesini R, D'Ascenzo F, Campo G, Biscaglia S, Ferri A, Contoli M, et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;191:187-93.
14. Pavesini R, Biscaglia S, D'Ascenzo F, Del Franco A, Contoli M, Zaraket F, et al. Antiplatelet Treatment Reduces All-Cause Mortality in COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD*. 2016;13:509-14.
15. Piepoli MF, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.
16. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J*. 2005;26:1887-94.
17. Singh B, Mielke MM, Parsaik AK, Roberts RO, Scanlon PD, Geda YE, et al. A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment. *JAMA Neurol*. 2014;71:581-8.
18. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, Van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34:209-18.
19. Okazaki R, Watanabe R, Inoue D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Bone Metab*. 2016;23:111-20.
20. Ho TW, Tsai YJ, Ruan SY, Huang CT, Lai F, Yu CJ; HINT Study Group. In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2014;9:e114866.
21. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al; COPD Clinical Research Network; Canadian Institutes of Health Research. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med*. 2014;370:2201-10.
22. Gonzalez J, Marín M, Sánchez-Salcedo P, Zulueta JJ. Lung cancer screening in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med*. 2016;4:160.
23. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al; SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1817-26.

24. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EF, editors. COPD and Comorbidity. European Respiratory Society Monograph 59; 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/1025448x.erm5913>.
25. Díez Manglano, López García F, coordinadores. Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Comorbilidades en la EPOC. Barcelona: Sociedad Española de Medicina Interna; 2014. Disponible en: <https://www.fesemi.org/publicaciones/semi/protocolos/protocolos-manejo-diagnostico-y-terapeutico-de-las-comorbilidades-en-la-epoc>.
26. Bérard E, Bongard V, Roche N, Perez T, Brouquières D, Taraszkiewicz D, et al. Undiagnosed airflow limitation in patients at cardiovascular risk. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:619-26.
27. Llordés M, Jaén A, Almagro P, Heredia JL, Morera J, Soriano JB, et al. Prevalence, risk factors and diagnostic accuracy of COPD among smokers in primary care. COPD. 2015;12:404-12.
28. Franssen FM, Soriano JB, Roche N, Bloomfield PH, Brusselle G, Fabbri LM, et al. Lung function abnormalities in smokers with ischemic heart disease. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194:568-76.
29. Almagro P, Lapuente A, Pareja J, Yun S, Garcia ME, Padilla F, et al. Underdiagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease after percutaneous coronary intervention: a prospective study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:1353-61.

PROCESO DE LA ATENCIÓN INICIAL AL PACIENTE CON EPOC. ESTRATEGIAS DE CRIBADO

Puntos clave:

- La demostración de una limitación al flujo aéreo no completamente reversible es imprescindible para el diagnóstico de la EPOC.
- Es preciso diagnosticar la EPOC en fases precoces de la enfermedad.
- La determinación del nivel de riesgo permite una racionalización de los recursos en la atención al paciente con EPOC.
- La determinación del fenotipo en pacientes de alto riesgo permite una aproximación personalizada al tratamiento.

El proceso de atención inicial al paciente con EPOC debe seguir cuatro pasos:

- Paso 1: diagnóstico de la EPOC.
- Paso 2: estratificación del riesgo en bajo o alto.
- Paso 3: determinación del fenotipo en pacientes de alto riesgo.
- Paso 4: tratamiento guiado por síntomas (bajo riesgo) o por fenotipo (alto riesgo).

Paso 1: diagnóstico de la EPOC

Sospecha clínica

Los cuatro pasos del proceso diagnóstico se resumen en la figura 1. El diagnóstico clínico de sospecha de EPOC ha de considerarse en todas las personas adultas con exposición a factores de riesgo, básicamente el hábito tabáquico (con una exposición de al menos 10 paquetes/año) que presentan tos crónica, con o sin producción de esputo o disnea. Habitualmente el paciente con EPOC es o ha sido fumador durante un tiempo prolongado y refiere el comienzo de sus síntomas a partir de los 35 años.

Las manifestaciones clínicas de la EPOC son inespecíficas y en las etapas tempranas de la enfermedad la sintomatología puede ser mínima y la progresión e intensidad de los síntomas, muy variable en cada individuo. Con cierta frecuencia, los pacientes con EPOC pueden permanecer asintomáticos hasta estadios avanzados de la enfermedad. La presencia de tos crónica y expectoración suele preceder en varios años a la obstrucción de la vía aérea, y no todos los individuos que presenten estos síntomas acabarán desarrollando la enfermedad.

La disnea es el síntoma principal de la EPOC y el que mayor pérdida de calidad de vida produce, especialmente en los pacientes de mayor edad, aunque no todos los pacientes la aprecian de la misma forma. Aparece en fases avanzadas y es persistente, empeora con el

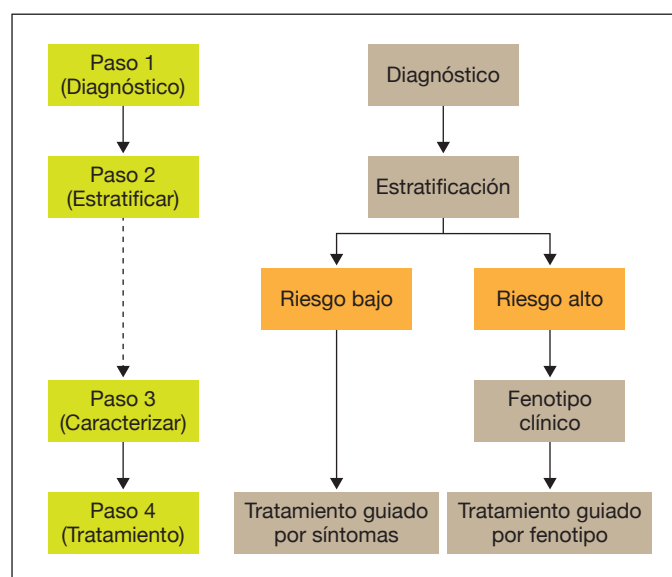


Figura 1 Proceso de la atención inicial al paciente con EPOC.

ejercicio y se desarrolla de forma progresiva hasta limitar las actividades de la vida diaria¹. Cuando se consulta por este motivo, es frecuente que ya tenga una evolución de años y que el paciente haya ido adaptándose a la limitación de sus actividades.

La tos crónica se caracteriza por su inicio insidioso, aunque más tarde aparece a diario; es de predominio matutino, suele ser productiva y puede no tener relación con el grado de obstrucción al flujo aéreo ni con la gravedad de la enfermedad.

La expectoración suele ser mucosa y, por su utilidad clínica, siempre deben valorarse sus características. Así, el cambio de color o de volumen del esputo puede ser indicativo de una exacerbación; un volumen excesivo (> 30 ml/día) sugiere la presencia de bronquiectasias, y la expectoración hemoptoica obliga a descartar otros diagnósticos: principalmente carcinoma broncopulmonar.

También pueden presentarse otros síntomas inespecíficos, como sibilancias u opresión torácica, y en los estadios avanzados de la enfermedad son comunes la pérdida de peso, la anorexia y los síntomas de depresión y ansiedad.

Se ha observado una relación estrecha entre la afectación respiratoria de la EPOC y la afectación de diversa índole en otros órganos, así como con una mayor prevalencia de diversas enfermedades crónicas —ya sean respiratorias o no— en pacientes con EPOC respecto a la población general^{2,3}. Los diversos efectos asociados a la enfermedad que afectan a otros órganos se han denominado efectos sistémicos. Entre estos efectos sistémicos figuran como más relevantes la pérdida de peso, la disfunción muscular, la osteoporosis, la depresión y la inflamación sistémica.

La sospecha clínica debe confirmarse por medio de una espirometría forzada con prueba broncodilatadora realizada en la fase estable de la enfermedad, imprescindible para establecer el diagnóstico de EPOC (fig. 2).

Espirometría

La espirometría forzada es la prueba que permite el diagnóstico de la EPOC, ya que define la limitación al flujo aéreo. La espirometría es una prueba no invasiva, sencilla, barata, estandarizada, reproducible y objetiva que mide la limitación al flujo aéreo. Para que los resultados tengan valor clínico, la técnica requiere unas condiciones que garanticen su calidad. Estas condiciones están bien establecidas, tanto para el instrumental como para la técnica, y es imprescindible que el profesional que la realice esté formado y entrenado⁴.

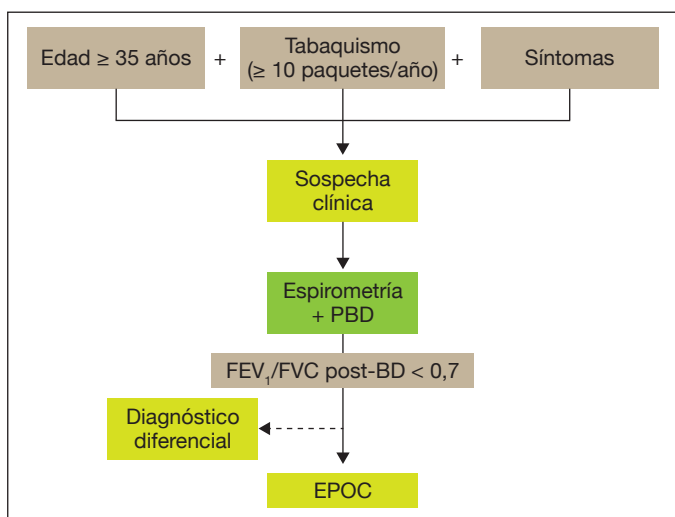


Figura 2 Esquema de diagnóstico de la EPOC. BD: broncodilatación; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; PBD: prueba broncodilatadora.

En el ámbito de la atención primaria (donde se atiende a la gran mayoría de los pacientes con EPOC) se debe realizar una espirometría de buena calidad, para lo cual se debe proporcionar una formación adecuada y continuada que garantice la calidad^{5,6}.

El diagnóstico de la EPOC se basa en la disminución del flujo espiratorio, medido a través del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y su cociente con la capacidad vital forzada (FVC). Se considera que existe obstrucción al flujo aéreo si al dividir el FEV₁ entre la FVC tras broncodilatación el resultado es inferior a 0,7. Los objetivos de la espirometría en la evaluación inicial del paciente son la confirmación del diagnóstico de sospecha y evaluar la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (tabla 1).

La utilización del cociente FEV₁/FVC tras broncodilatación en el diagnóstico de la EPOC comporta un riesgo de infradiagnóstico en edades jóvenes y de sobrediagnóstico en edades avanzadas^{7,8}. Esta consideración es particularmente importante para evitar el sobrediagnóstico de EPOC en individuos de edad avanzada (> 70 años) que no tengan exposición significativa al tabaco, con síntomas respiratorios poco importantes o con un FEV₁ tras broncodilatación normal⁷.

La prueba broncodilatadora, que consiste en repetir la espirometría después de administrar un broncodilatador de forma estandarizada, permite objetivar la reversibilidad de la obstrucción. Se considera positiva si se confirma un aumento en el FEV₁ > 200 ml y al 12% del valor anterior a la broncodilatación. La reversibilidad de la obstrucción después de la prueba broncodilatadora es muy variable en la EPOC y con frecuencia se observan cambios a lo largo del tiempo. Por este motivo, en la actualidad, la existencia de una prueba broncodilatadora significativa no excluye diagnóstico de EPOC ni confirma el de asma. Los pacientes con solapamiento asma-EPOC o ACO (*asthma-COPD overlap*) se caracterizan, entre otros síntomas, por manifestar una gran reversibilidad de su obstrucción⁹.

Tabla 1
Clasificación de la gravedad de la obstrucción bronquial en el paciente con EPOC

Grado de obstrucción	FEV ₁ tras broncodilatador
I. Leve	≥ 80%
II. Moderada	50% ≤ FEV ₁ < 80%
III. Grave	30% ≤ FEV ₁ < 50%
IV. Muy grave	FEV ₁ < 30%

FEV₁: volumen espiratorio forzado durante el primer segundo.

Otras pruebas diagnósticas

Radiografía simple de tórax

La radiografía de tórax puede ser normal en la mayoría de los casos o mostrar signos de hiperinsuflación pulmonar, atenuación vascular y radiotransparencia, que sugieren la presencia de enfisema. También pueden detectarse bullas, zonas radiolucetas o signos de hipertensión arterial pulmonar. La sensibilidad para detectar la EPOC es baja (del 50% en los pacientes moderados-graves)^{10,11}, pero una lectura sistemática de la radiografía de tórax es muy útil para la detección de enfisema¹². Se debe solicitar para la valoración inicial y para descartar complicaciones: disnea inexplicada de origen brusco (neumotórax), cambio en el patrón de la tos o esputo hemoptoico (neoplasia) o sospecha de neumonía.

Tomografía computarizada de tórax

La tomografía computarizada (TC) de tórax permite evaluar los cambios patológicos en la estructura pulmonar asociados a la EPOC y separar los diversos fenotipos de la EPOC según la contribución de la enfermedad de la vía aérea o del enfisema. La gravedad de la disnea se correlaciona con la medida cuantitativa del enfisema y con el grosor de la vía aérea en la TC; la tos y las sibilancias, con el grosor de la vía aérea¹³. Asimismo, las vías aéreas engrosadas también se asocian con síntomas de bronquitis crónica y agudizaciones frecuentes¹⁴. Por último, la extensión del enfisema medido por TC cuantitativa se correlaciona con la pérdida de función pulmonar¹⁵ y con mayor mortalidad¹⁶.

La TC es muy útil en el diagnóstico de los pacientes con fenotipo agudizador, ya que puede demostrar la presencia de bronquiectasias, su gravedad y extensión¹⁷. La presencia de bronquiectasias en un paciente con EPOC y agudizaciones infecciosas frecuentes implicará la necesidad de adoptar pautas de tratamiento similares a las recomendadas para pacientes con bronquiectasias de cualquier otra etiología¹⁸.

La TC de tórax es recomendable realizarla en el segundo nivel asistencial: en pacientes con fenotipo enfisema si se plantea algún tipo de tratamiento quirúrgico y en pacientes con fenotipo agudizador, ya sea enfisematoso o bronquítico crónico.

Análisis de sangre

El hemograma no suele presentar alteraciones a menos que se presenten complicaciones. La leucocitosis con neutrofilia puede aparecer en las exacerbaciones de causa infecciosa. Una leucocitosis leve puede deberse al tabaquismo activo o al tratamiento con corticosteroides. La eosinofilia puede hacer pensar en la posibilidad de un ACO, al igual que una concentración elevada de IgE. La poliglobulia es proporcional a la gravedad y a la antigüedad de la insuficiencia respiratoria. Aproximadamente un 12,6% de los varones y un 18,5% de las mujeres con EPOC pueden presentar anemia, de predominio normocítico-normocromico. Esta anemia se ha relacionado con la presencia de inflamación sistémica y comporta un peor pronóstico¹⁹.

En todo paciente con EPOC se determinará la concentración plasmática de alfa-1 antitripsina, al menos en una ocasión^{20,21}.

Pulsioximetría

Es la medida no invasiva de la saturación de oxígeno de la hemoglobina en sangre arterial. No sustituye a la gasometría arterial. Es útil en la valoración de la sospecha de hipoxemia, ya sea en los pacientes muy graves o en el manejo de las exacerbaciones.

Prueba de marcha de 6 minutos

Consiste en que el paciente recorra la mayor distancia posible en 6 min, en terreno llano y siguiendo un protocolo estandarizado. El paciente deberá ir en compañía del examinador, quien previamente le habrá informado de las características de la prueba²². Es una prueba de referencia de la capacidad de tolerancia a esfuerzos submáximos que ha demostrado ser un buen predictor de supervivencia y de la

Tabla 2

Adecuación de las pruebas diagnósticas a los niveles de riesgo

Nivel de riesgo	Pruebas diagnósticas
N1: bajo riesgo	Espirometría forzada Pruebas complementarias básicas: • Radiografía de tórax • Analítica básica con alfa-1 antitripsina • Saturación arterial de oxígeno
N2: alto riesgo	Añadir las siguientes pruebas: • Volúmenes pulmonares, DLCO • Prueba de esfuerzo: 6MWT • TC torácica Caracterización fenotípica: • Identificar fenotipo clínico Precisar riesgo pronóstico: • Índices multidimensionales: BODE o BODEx

6MWT: prueba de marcha de 6 minutos; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; TC: tomografía computarizada.

tasa de reingresos hospitalarios por exacerbación²³ y además es un componente del índice BODE.

Otras pruebas complementarias

En la tabla 2 se relacionan diversas pruebas complementarias en el estudio del paciente con EPOC.

Estrategias de cribado de la EPOC

P3. Estrategias para reducir el infradiagnóstico y mejorar la detección precoz. ¿Qué estrategia es eficiente para mejorar la detección precoz de la EPOC?

Puntos clave:

- La EPOC es una enfermedad con un elevado infradiagnóstico.
- El infradiagnóstico suele ser superior en mujeres.
- Existen cuestionarios de cribado de la EPOC y herramientas como el COPD 6 o el medidor de pico de flujo que son útiles para identificar los individuos que deben realizar una espirometría diagnóstica.

Cualquiera que sea la enfermedad, la prevalencia poblacional estimada depende de la definición que se utilice para el diagnóstico. En el caso de la EPOC, históricamente se han tomado diferentes enfoques, entre los que se incluyen los siguientes: diagnóstico médico, diagnóstico basado en la presencia de síntomas respiratorios y un diagnóstico basado en la presencia de limitación al flujo aéreo (con o sin una prueba broncodilatadora). Cada uno de estos métodos producirá resultados muy diversos en el infradiagnóstico o porcentaje de individuos con una enfermedad que aún no han sido diagnosticados y sufren innecesariamente los síntomas y consecuencias de dicha enfermedad.

Recientemente, un estudio realizado con datos de atención primaria del Reino Unido concluía que existían muchas oportunidades desaprovechadas para el diagnóstico de la EPOC en atención primaria y que se podría mejorar la detección de casos en pacientes que presentan síntomas de vías respiratorias inferiores y ciertas comorbilidades entre 2 y hasta 20 años antes de su diagnóstico²⁴. Por ejemplo, en los 2 años antes del diagnóstico, entre los 6.897 pacientes a quienes se les había realizado una radiografía de tórax, solamente a 2.296 (33%) se les había hecho también una espirometría.

Hasta el año 2000, las guías internacionales de EPOC —como las de la European Respiratory Society²⁵— recomendaban diferentes umbrales espirométricos para definir la EPOC en la mujer: como el cociente FEV₁/FVC < 88% en varones y < 89% en mujeres. Actualmente, el uso de nuevas ecuaciones de referencia específicas por sexo²⁶ ha eliminado esta diferenciación.

Los principales factores de riesgo de la EPOC son la historia de exposición tabáquica y el envejecimiento²⁷. En España, las proyecciones actuales indican que el envejecimiento de la población —con un especial efecto en las mujeres por su mayor longevidad— y la incorporación masiva de la mujer al hábito tabáquico que tuvo lugar entre 1960 y 1970 están ya produciendo un cambio epidemiológico y un incremento de las enfermedades crónicas asociadas al tabaco, en particular la EPOC²⁸.

En 2007, el estudio EPI-SCAN (EPIde miologic Study of COPD in SpAin) determinó que la prevalencia de la EPOC en España era del 10,2% (15,1% en varones y 5,7% en mujeres) de la población de 40 a 80 años²⁹. Anteriormente, en 1997, el estudio IBERPOC (Estudio Epidemiológico de la EPOC en España) determinó una prevalencia de EPOC del 9,1% (14,3% en varones y 3,9% en mujeres)³⁰. En ambos estudios se utilizaron definiciones espirométricas diferentes y hubo algunas modificaciones en la metodología de muestreo³¹, pero en ambos se mantuvo el diferencial de la prevalencia de EPOC por sexo y se demostró una importante variabilidad geográfica de la distribución de la EPOC³².

Los determinantes del infradiagnóstico de EPOC según el sexo han recibido relativamente escasa atención hasta la fecha, pues la mayoría de iniciativas internacionales en EPOC, como el Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO)³³ y el Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)³⁴, solo describen la prevalencia por sexo, sin referirse aún al infradiagnóstico o al infratratamiento.

El 78% de los participantes en IBERPOC y el 73% de los participantes en EPI-SCAN con criterios de EPOC no habían sido previamente diagnosticados^{35,36}. En particular, según EPI-SCAN, en España la EPOC está más infradiagnosticada en mujeres que en varones y es 1,27 veces más frecuente en mujeres (86,0%) que en varones (67,6%) (p < 0,05).

En la actualidad, extrapolando las tasas de prevalencia e infradiagnóstico de EPOC a la población, se estima que entre los 21,4 millones de españoles con una edad entre 40 y 80 años hay 2.185.764 que presentan EPOC. Por sexos, las cifras corresponden a 1.571.868 varones y 628.102 mujeres. En consecuencia, puesto que el 73% de la población todavía no se ha diagnosticado, puede decirse que más de 1.595.000 españoles aún no lo saben y, por tanto, no reciben ningún tratamiento para la EPOC³⁶. El mismo estudio identifica una importante variabilidad geográfica en el infradiagnóstico de la EPOC, aunque con un marcado predominio en mujeres.

Aunque la EPOC todavía se diagnostica clínicamente más en varones que en mujeres, debido fundamentalmente a los efectos seculares de la exposición tabáquica en la población occidental, en España se empieza a observar un cambio epidemiológico. Debido al retraso (durante el siglo xx) de hasta 20 años en la iniciación masiva de la mujer en el hábito de fumar —aunque la transición ocurrió de manera variable en diferentes países³⁷— puede anticiparse un incremento de todas las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento y al consumo de tabaco, que será desproporionalmente mayor en mujeres que en varones. La utilización de herramientas como el medidor de pico de flujo o el COPD 6 aportan mayor fiabilidad a la detección de la EPOC en fumadores, pero, en caso de no disponer de ellos, los cuestionarios de cribado pueden también proporcionar información valiosa para identificar a los individuos que precisan una espirometría diagnóstica³⁸.

El uso e interpretación de la espirometría como herramienta para definir la EPOC es diferente a nivel poblacional que individual. Es fundamental realizar estudios epidemiológicos y espirometrías a la población para establecer la magnitud del problema y comparar la EPOC con otras enfermedades crónicas, para posteriormente asignar recursos y políticas sanitarias. A nivel clínico, un médico de atención primaria o un neumólogo, por ejemplo, exploraría cuál es la causa de una limitación al flujo aéreo (tabaquismo pasivo, otras exposiciones laborales, comorbilidades, etc.) y empezaría la tipificación de su sintomatología para diagnosticar la enfermedad y, si se da el caso, iniciar un tratamiento. Desgraciadamente, utilizando la terminología anglo-

sajona, parece ser que las iniciativas epidemiológicas poblacionales —o las de búsqueda de casos en subpoblaciones de riesgo— para el cribado de EPOC hasta la fecha solo han aportado soluciones parciales al todavía elevado porcentaje de infradiagnóstico de la EPOC, que sigue siendo un problema relevante de salud pública³⁹.

Siguiendo la propuesta de un estudio anterior de la iniciativa PLATINO⁴⁰, el estudio BOLD ha ampliado recientemente la opción de utilizar el flujo espiratorio máximo (FEM) para el cribado de la EPOC. Así, en un sofisticado análisis realizado en participantes del estudio BOLD de 14 países, se proponen 2,2 l/m²/s como el umbral de FEM anterior a la broncodilatación expresado en unidades de litros por segundo por la altura en metros al cuadrado para identificar EPOC de moderada a grave⁴¹. El valor anterior se obtiene dividiendo el mejor FEM (en litros/segundo) entre la altura del individuo al cuadrado (en metros).

Se ha propuesto este umbral de 2,2 l/m²/s porque tiene la mejor sensibilidad frente al valor predictivo positivo y la mejor relación coste-beneficio entre los cinco diferentes escenarios de la combinación del FEM, cuestionarios y espirometría. En definitiva, BOLD concluye que la medición del FEM en todo el mundo —sin broncodilatación y dentro del contexto de cualquier sistema de salud— es un paso hacia adelante rápido, barato y cómodo para mejorar la detección de casos de EPOC, y sus autores recomiendan la medición y registro del FEM como un signo vital estándar, al igual que la presión arterial y el peso; aunque su efectividad real, particularmente en el ámbito de la atención primaria y sin control de calidad, todavía debe demostrarse⁴².

Otra opción válida es utilizar dispositivos como el medidor portátil Vitalograph-COPD 6 y el cociente FEV₁/FEV₆, que facilita la espirometría al no requerir la maniobra de máxima espiración forzada y su FVC, con una aceptable fiabilidad de sensibilidad y especificidad para la detección de obstrucción de la vía aérea⁴³.

Hasta que haya más evidencia, las guías GesEPOC siguen recomendando la aplicación del cuestionario de cribado COPD-PS y la realización de la espirometría en adultos mayores de 35 años, fumadores o exfumadores con síntomas respiratorios para la detección de casos con EPOC⁴⁴.

Como colofón, debe recordarse que la *Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud* establece en su "Objetivo general 2" los objetivos específicos de detección precoz y las recomendaciones para "mejorar el diagnóstico precoz de las personas con EPOC" (tabla 3)⁴⁵.

Paso 2: identificar el nivel de riesgo

P4. ¿Cuál es el mejor sistema de estratificación del riesgo en la EPOC?

Puntos clave:

- La estratificación del riesgo se realizará en dos niveles de riesgo (bajo y alto).
- La estratificación se basa esencialmente en criterios funcionales (porcentaje de FEV₁ tras broncodilatación) y clínicos (grado de disnea y exacerbaciones).
- El nivel de actuación diagnóstica, el plan terapéutico y el tipo de seguimiento deberán ajustarse a estos niveles de riesgo, de tal forma que para los pacientes de bajo riesgo la gestión se simplifica, mientras que para los pacientes de mayor riesgo se requiere una mayor precisión diagnóstica y plan terapéutico.

Uno de los apartados más relevantes que debe incluirse en la valoración multidimensional de la EPOC es la evaluación del riesgo. Se entiende como tal la probabilidad de que el paciente pueda presentar exacerbaciones (con o sin ingreso hospitalario), progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sani-

Tabla 3

Objetivos específicos y recomendaciones para mejorar el diagnóstico precoz de las personas con EPOC de la Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud (2009)⁴³

Objetivos específicos de detección precoz:
2.1. Disponer en los centros de salud de los medios estructurales, materiales y organizativos adecuados para el diagnóstico de la EPOC
2.2. Realizar, dentro de las actividades preventivas del adulto, la detección precoz de la EPOC dirigida a personas mayores de 40 años que presenten una historia de tabaquismo (actual o pasada) superior a los 10 paquetes/año ^a (equivalente a fumar 20 cigarrillos al día durante 10 años) y con síntomas respiratorios
2.3. Establecer sistemas de monitorización para que las espirometrías forzadas sean accesibles y se realicen con la calidad adecuada según los criterios establecidos ^b
Recomendaciones:
<ul style="list-style-type: none"> • Realizar intervenciones dirigidas a la captación de población de riesgo, especialmente si presentan síntomas respiratorios (tos, disnea y expectoración crónicas) • Realizar experiencias piloto para evaluar la eficiencia de los programas de detección precoz en personas fumadoras sin síntomas respiratorios • Valorar la puesta en marcha en determinadas áreas geográficas de iniciativas alternativas tales como unidades móviles o telemedicina • Disponer de criterios de derivación desde los servicios de urgencias a los centros de salud para pacientes que acuden con procesos compatibles con EPOC y que no han sido diagnosticados previamente • Utilizar/fomentar el uso de sistemas de alerta informáticos que faciliten al profesional la identificación de las personas que deben ser incluidas en el cribado • Incluir la detección de la EPOC en las actividades preventivas de los programas de salud laboral • Los protocolos, vías clínicas o guías de actuación sobre EPOC incluirán las actividades de prevención y detección precoz

^aEn la actualidad se utiliza como medida de la intensidad del consumo de tabaco la unidad paquete/año, que en un solo dato da información sobre el tiempo que un fumador lleva fumando y la intensidad de su consumo durante la mayor parte de ese tiempo. Un paquete/año equivale a fumar un paquete de cigarrillos cada día desde hace un año. Ejemplo: fumador de 66 paquetes/año. Este paciente ha fumado el equivalente a 2 paquetes al día durante 33 años.

^bEstos sistemas de monitorización se implantarán en el plazo de 2 años.

tarios o mayor mortalidad. Tradicionalmente, las guías de práctica clínica (GPC) han propuesto el uso de diversos criterios para clasificar a los pacientes según niveles de riesgo (también denominados niveles de gravedad), especialmente atendiendo al riesgo de muerte. Durante años, el criterio más utilizado fue el FEV₁⁴⁶. Sin embargo, diversas escalas multidimensionales han demostrado ser superiores al criterio aislado de la función pulmonar no solo como factor pronóstico, sino también para identificar el riesgo de exacerbaciones y de hospitalizaciones⁴⁷⁻⁵⁰.

La anterior edición de GesEPOC⁴⁴ propuso una clasificación en cinco niveles de gravedad (o de riesgo) basados esencialmente en el uso del índice BODE o, en su defecto, el índice BODEx^{47,48}. Mientras que el fenotipo clínico servía para identificar el tratamiento más adecuado, el nivel de gravedad se propuso como una medida que guiaba la intensidad del tratamiento. Sin embargo, y a pesar de su mayor capacidad pronóstica, estos índices multidimensionales no han llegado a generalizarse en la práctica clínica⁵¹. Además, la intensidad de la intervención no solo depende del nivel de riesgo, sino que en él influyen otros determinantes del impacto clínico (concepto transversal que hace referencia a la situación actual del individuo y no al riesgo futuro)⁵². Entre estos determinantes destacan el grado de disnea, la tolerancia al ejercicio, el nivel de actividad física, el uso de medicación de rescate, la calidad de vida relacionada con la salud o la presencia de otras enfermedades concomitantes.

Desde una perspectiva centrada en el paciente, conviene reseñar que la EPOC es una enfermedad crónica que con frecuencia se acompaña de otras enfermedades concomitantes, lo que obliga a una aproximación integral y multidisciplinar tanto en la fase estable como durante una exacerbación grave que requiere un ingreso hospitalario. Este aspecto añade complejidad, especialmente para las organizacio-

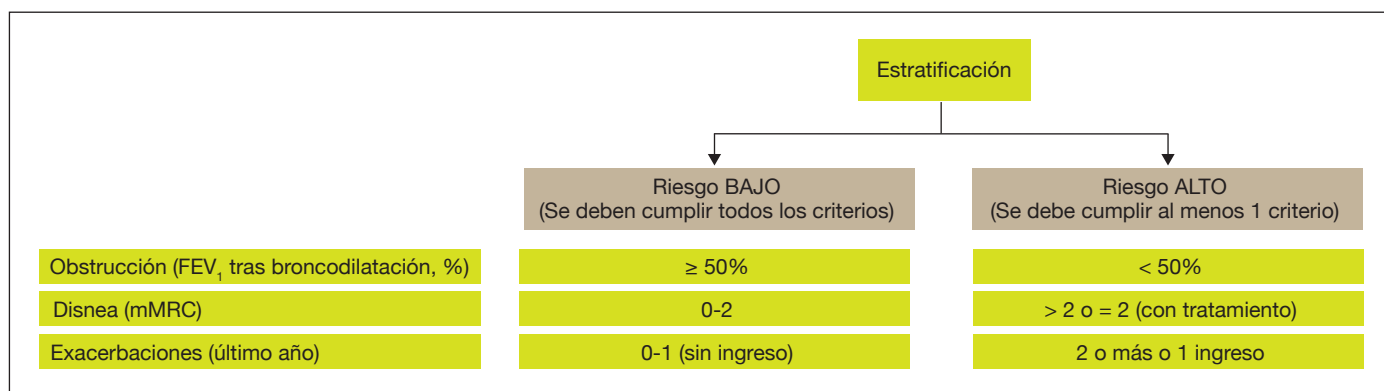


Figura 3 Criterios para la estratificación en niveles de riesgo. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; mMRC: escala modificada del Medical Research Council.

nes sanitarias que deben estructurar su asistencia en función de la morbilidad poblacional atendida. Esta necesidad de estratificar a la población en grupos de riesgo ha contribuido a desarrollar diversos sistemas de clasificación de pacientes. Entre los más conocidos se encuentran los ACG (*adjusted clinical groups*), los DCG (*diagnostic cost groups*) y los CRG (*clinical risk groups*)⁵³. En líneas generales, estos sistemas permiten clasificar a las personas en categorías clínicas mutuamente excluyentes a partir de la información de todos los contactos en cualquier ámbito asistencial. La estratificación va unida a una valoración integral de las necesidades médicas, de cuidados funcionales y sociales de las personas, y a la planificación de intervenciones individualizadas. Se trata de ofrecer al paciente el mejor recurso disponible y por los mejores profesionales que puedan dar respuesta a sus necesidades en un momento determinado. Los servicios deben ser seguros, proporcionados a tiempo, efectivos, eficientes, equitativos y centrados en el paciente. Por ello, es necesario efectuar una evaluación multidimensional teniendo en cuenta las comorbilidades para proponer servicios ajustados al nivel de riesgo del paciente. A pesar de que estos sistemas de estratificación poblacional son de gran utilidad para organizar la asistencia de enfermedades crónicas, no son tan precisos para valorar el riesgo desde la perspectiva de cada enfermedad.

Atendiendo a la necesidad de simplificar la estratificación de riesgo y adecuar los niveles de intervención (tanto diagnóstica como terapéutica), GesEPOC propone una nueva clasificación en dos niveles de riesgo (fig. 3). Aunque la clasificación no ha sido validada prospectivamente, todos los componentes que definen al paciente de bajo riesgo quedan englobados dentro del cuartil 1 de los índices multidimensionales BODE o BODEx, que sí han demostrado contrastada capacidad predictiva de riesgo^{47,48}. A mayor nivel de riesgo, mayor será la necesidad de intervenciones diagnósticas y/o terapéuticas. Esta aproximación permite simplificar la atención para pacientes de bajo riesgo y dedicar una mayor intervención a los pacientes de alto riesgo (tablas 2 y 4). Esta clasificación de riesgo no implica derivación entre niveles asistenciales.

Los factores considerados para la evaluación del riesgo son el grado de obstrucción medido por el porcentaje de FEV₁ tras broncodilatación, el grado de disnea medido por la escala modificada del Medical Research Council (mMRC) y la presencia de agudizaciones. Los puntos de corte establecidos son los recomendados por la Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)⁵⁴. El punto de corte del 50% del FEV₁ es el sugerido para diferenciar la EPOC con obstrucción grave-muy grave de la leve-moderada; el grado de disnea 2 o superior se considera un alto nivel de disnea en pacientes en tratamiento para su EPOC, mientras que en pacientes no tratados debe ser superior a 2; y los pacientes con dos o más agudizaciones moderadas (que requieran tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos) o con un ingreso hospitalario por agudización son los considerados con mayor riesgo de agudización en el futuro⁵⁴.

Dentro del grupo de pacientes de alto riesgo existe un subgrupo de pacientes de alta complejidad (también denominados pacientes frágiles), definido no solo por un elevado riesgo de complicaciones, sino también por condicionantes sociales y/o funcionales que precisan una aproximación mucho más individualizada y pueden necesitar tratamientos complejos a domicilio, a través de lo que se ha venido denominando la gestión de casos⁵⁵. Aunque esta aproximación es de enorme interés, las recomendaciones para una buena gestión de casos quedan fuera del objetivo de la presente GPC.

Paso 3: caracterización del fenotipo

Para orientar el tratamiento más adecuado en pacientes de alto riesgo, es preciso conocer el fenotipo clínico. GesEPOC reconoce cuatro fenotipos con características clínicas, pronósticas y de respuesta al tratamiento diferentes. Estos fenotipos son: no agudizador; mixto asma-EPOC o ACO (*asthma-COPD overlap*); agudizador con enfisema, y agudizador con bronquitis crónica^{9,56}.

Las denominaciones de ACO, enfisema y bronquitis crónica son excluyentes y el diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas predominantes y en el cumplimiento de los criterios diagnósticos. Cualquiera de estos tres tipos de pacientes puede ser un agudizador frecuente, de manera que estas características se combinan para formar los cuatro fenotipos clínicos con tratamiento diferenciado (fig. 4):

Tabla 4
Adecuación del nivel de intervención asistencial a los niveles de riesgo

Nivel de riesgo	Intervenciones terapéuticas
N1: bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Deshabitación tabáquica • Educación sanitaria • Actividad física • Vacunación • Tratamiento farmacológico • Comorbilidad
N2: alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Consejo • Tratamiento específico • Programa estructurado de educación terapéutica orientado a: <ul style="list-style-type: none"> - Fomentar el autocuidado - Adherencia terapéutica - Técnica inhalatoria • Ejercicio regular • Antigripal • Antineumocócica • Broncodilatadores • Tratamiento de la comorbilidad • Guiado por fenotipo • Rehabilitación pulmonar • Valorar oxigenoterapia continua domiciliaria • Valorar ventilación no invasiva

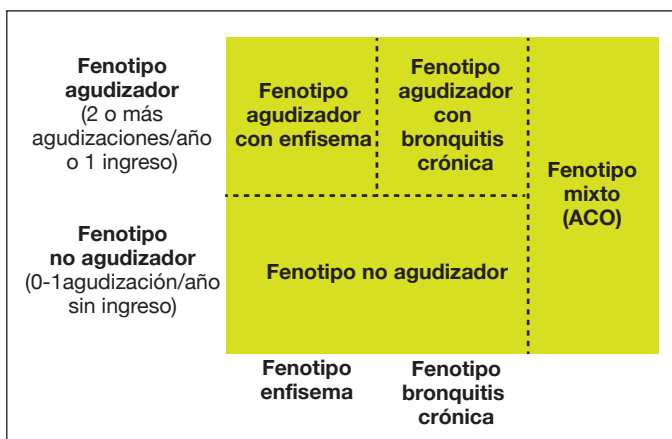


Figura 4 Fenotipos de la EPOC en GesEPOC. ACO: solapamiento asma-EPOC.

- Fenotipo no agudizador.
- Fenotipo mixto asma-EPOC o ACO.
- Fenotipo agudizador con enfisema.
- Fenotipo agudizador con bronquitis crónica.

Fenotipo no agudizador

El fenotipo no agudizador se caracteriza por presentar como máximo un episodio de agudización ambulatoria durante el año previo. Es un paciente de menor riesgo de deterioro de su calidad de vida, de pérdida de función pulmonar o de mortalidad que el agudizador y presenta unas peculiaridades en su tratamiento. Entre otros criterios, los fármacos antiinflamatorios disponibles actualmente para el tratamiento de la EPOC (corticosteroides inhalados, roflumilast y macrólidos) están indicados para pacientes con agudizaciones, por lo que no se recomienda utilizarlos en este tipo de pacientes, sean bronquíticos crónicos o enfisematosos.

Fenotipo mixto asma-EPOC o ACO

Los pacientes con EPOC que presentan características de asma o cumplen a su vez criterios diagnósticos de asma se clasificarán como fenotipo mixto asma-EPOC o ACO. En el apartado anterior se ha explicado con detalle el diagnóstico de ACO. Par resumir, se puede diagnosticar de ACO a un paciente con EPOC que cumpla los criterios diagnósticos de asma según las guías actuales o que presente rasgos considerados asmáticos como tener una prueba broncodilatadora muy positiva (incremento en el FEV₁ > 400 ml y 15%) y/o una eosinofilia en sangre periférica > 300 células/ μ l⁵⁷.

Fenotipo agudizador con enfisema

Los pacientes con fenotipo agudizador tienen mayor riesgo de hospitalización y de mortalidad. Debido a la diferente respuesta a los tratamientos farmacológicos, es importante diferenciar los que tienen un fenotipo enfisematoso o bronquítico crónico.

En el primer nivel asistencial, el diagnóstico de enfisema será clínico/funcional y radiológico. Serán pacientes con escasa o sin expectoración crónica, con disnea de esfuerzo y "hábito enfisematoso" definido por tendencia a presentar bajo índice de masa corporal, debilidad muscular periférica y respiratoria, y signos de atrapamiento aéreo a la inspección o en la radiología de tórax (aplanamiento diafragmático y aumento del espacio aéreo retroesternal).

Para caracterizar mejor el enfisema en un segundo nivel asistencial nos podemos ayudar de la medición del atrapamiento aéreo mediante los volúmenes estáticos pulmonares y la prueba de transferen-

cia de DLCO. La realización de una TC de tórax de forma habitual para diagnosticar el enfisema no suele ser necesaria y no se recomienda. En cambio, en los pacientes con enfisema será necesaria la TC de tórax cuando se piense en la posibilidad de un tratamiento quirúrgico o si presentan agudizaciones frecuentes⁵⁸.

Fenotipo agudizador con bronquitis crónica

En el caso de un paciente con fenotipo agudizador es necesario saber si coexiste con el fenotipo bronquitis crónica, por lo que preguntaremos por la presencia de tos con expectoración al menos tres meses al año durante dos años consecutivos.

En el caso de paciente de fenotipo agudizador con bronquitis crónica debemos realizar una TC de tórax de alta resolución para comprobar si el paciente tiene bronquiectasias⁵⁷, ya que —como se expone en las normativas de tratamiento de las bronquiectasias— puede requerir un tratamiento diferenciado.

En pacientes agudizadores con bronquitis crónica y bronquiectasias se debe realizar un cultivo de esputo en fase estable, en especial si la expectoración es amarillenta u oscura⁵⁹. Si el cultivo es positivo, se trata de una infección bronquial crónica que requiere un tratamiento específico y especializado⁶⁰.

Casos de fenotipo no aclarado

Puede haber casos de difícil clasificación, que compartan características propias de más de un fenotipo. En este caso, hay que prestar atención al problema más importante para el paciente. En primer lugar, si presenta agudizaciones frecuentes se debe dirigir el tratamiento a su prevención; en segundo lugar, si presenta signos de ACO, se debe tratar el componente inflamatorio específico. En pacientes con bronquitis crónica es posible descubrir lesiones de enfisema si se realiza una TC de tórax, pero la presencia de tos con expectoración seguirá siendo el síntoma principal que clasifica a estos pacientes como fenotipo bronquitis crónica. Por otra parte, no existe tratamiento farmacológico específico para el enfisema.

¿Se puede cambiar de fenotipo?

A pesar de que los fenotipos suelen ser estables, es posible que cambien su expresión espontáneamente o por acción del tratamiento (p. ej., un paciente agudizador puede dejar de presentar agudizaciones o un paciente con ACO puede dar negativo en la prueba broncodilatadora y reducirse la inflamación eosinofílica gracias al tratamiento). En los casos en que los cambios se deben al tratamiento es recomendable continuar con la misma pauta. Excepto para el caso de los corticosteroides inhalados, no hay estudios acerca de la retirada de fármacos en la EPOC estable.

Bibliografía

1. Gruenberger JB, Vietri J, Keininger DL, Mahler DA. Greater dyspnea is associated with lower health-related quality of life among European patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:937-44.
2. Soriano JB, Visick GT, Muellero H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128:2099-107.
3. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2008;32:962-9.
4. Sanchís Aldás J, Casan Clarà P, Castillo Gómez J, Honzález Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol*. 1989;25:132-42.
5. Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Parcet J, Peñalver N, Rubio C, Ferrer M, et al. Variabilidad en la realización de la espirometría y sus consecuencias en el tratamiento de la EPOC en Atención Primaria. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:226-33.
6. Naberan K, De la Roza C, Lamban M, Gobartt E, Martín A, Miravittles M. Use of spirometry in the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Primary Care. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:638-44.
7. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J*. 2002;20:1117-22.

8. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J*. 2003;22:268-73.
9. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:86-98.
10. Matthay RA, Niederman MS, Wiedemann HP. Cardiovascular-pulmonary interaction in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to the pathogenesis and management of cor pulmonale. *Med Clin North Am*. 1990;74:571.
11. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med*. 1993;94:188.
12. Miniati M, Monti S, Stolk J, Mirarchi G, Falaschi F, Rabinovich R, et al. Value of chest radiography in phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2008;31:509-14.
13. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Eagan TML, Thorsen E, Pillai SG, et al. Quantitative computed tomography measures of emphysema and airway wall thickness are related to respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:353-9.
14. Mair G, Maclay J, Miller JJ, MacAllister D, Connell M, Murchison JT, et al. Airway dimensions in COPD: relationship with clinical variables. *Respir Med*. 2010;104:1683-90.
15. Yuan R, Hogg JC, Sin DD, et al. Prediction of the rate of decline in FEV1 in smokers using quantitative computed tomography. *Thorax*. 2009;64:944-9.
16. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest*. 2010;138:635-40.
17. Martínez-García F, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, Catalán P, Agramunt M, Ballestin V, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest*. 2011;140:1130-7.
18. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:629-40.
19. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005;127:825-9.
20. Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic pulmonary obstructive disease: an update. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:185-92.
21. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75:397-415.
22. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, Polkey MI, Sciruba F, Casaburi R, et al; COPD Biomarker Qualification Consortium. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1483-93.
23. Vilaró J. Prueba de la marcha de los 6 minutos. En: Burgos Rincón F, Casan Clará P, coordinadores. Manual de procedimientos SEPAR n.º 4: Procedimientos de evaluación de la función pulmonar-II. Madrid: SEPAR; 2004. p. 100-13.
24. Jones RC, Price D, Ryan D, Sims EJ, Von Ziegenweid J, Mascarenhas L, et al; Respiratory Effectiveness Group. Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of a clinical cohort. *Lancet Respir Med*. 2014;2:267-76.
25. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*. 1995;8:1398-420.
26. Quanjer P, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver B, Enright PL, Hankinson JL, Ip MSM, Zheng J, Stocks J, and the ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 year age range: The Global Lung Function 2012 Equations. Report of the Global Lung Function Initiative (GLI), ERS Task Force to establish improved Lung Function Reference Values. *Eur Respir J*. 2012;40:1324-43.
27. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:347-65.
28. Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos en España. *Arch Bronconeumol*. 2007;43 Supl 1:2-10.
29. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleña E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
30. Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
31. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran-Tauleña E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J*. 2010;36:758-65.
32. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, Duran-Tauleña E, García Río F, Martínez J, et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:522-30.
33. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875-81.
34. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741-50.
35. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Viejo JL, Masa JF, Gabriel R, et al. Characteristics of a population of COPD patients identified from a population-based study. Focus on previous diagnosis and never smokers. *Respir Med*. 2005;99:985-95.
36. Ancochea J, Miravittles, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Infra-diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:223-9.
37. Shafey O, Eriksen M, Ross H, MacKay J. The tobacco atlas. 3rd ed. Atlanta: American Cancer Society and the World Lung Foundation; 2009.
38. Llordés M, Zurdo E, Jaén A, Vázquez I, Pastrana L, Miravittles M. Which is the best screening strategy for COPD among smokers in Primary Care? *COPD* 2017;14: 43-51.
39. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2009;374:721-32.
40. Pérez-Padilla R, Vollmer WM, Vázquez-García JC, Enright PL, Menezes AM, Buist AS; BOLD and PLATINO Study Groups. Can a normal peak expiratory flow exclude severe chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:387-93.
41. Jithoo A, Enright PL, Burney P, Buist AS, Bateman ED, Tan WC, et al; BOLD Collaborative Research Group. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Eur Respir J*. 2013;41:548-55.
42. Steenbruggen I, Zielinski J, Lange P, Price D, Soriano JB. A BOLD statement on how to case-find moderate/severe COPD. *Eur Respir J*. 2013;41:503-4.
43. Represas Represas C, Botana Rial M, Leiro Fernández V, González Silva AI, Del Campo Pérez V, Fernández-Villar A. Validación del dispositivo portátil COPD-6 para la detección de patologías obstructivas de la vía aérea. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:426-32.
44. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247-57.
45. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Salud y Política Social; 2009.
46. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the first national health and nutrition examination survey follow up study. *Thorax*. 2003;58:388-93.
47. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-12.
48. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE Index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005;128:3810-6.
49. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction correlates with survival in COPD. *Chest*. 2006;129:835-6.
50. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692-9.
51. Calle M, Alcázar B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez JM, Fuentes M, et al. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: the EPOCONSUL study. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2017;12:417-26.
52. Soler-Cataluña JJ, Alcázar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2014;9:1397-405.
53. Inoriza JM, Coderch J, Carreras M, Vall-Ilosera L, García Goñi M, Lisbona JM, et al. La medida de la morbilidad atendida en una organización sanitaria integrada. *Gac Sanit*. 2009;23:29-37.
54. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:128-49.
55. Morales-Asensio JM. Gestión de casos y cronicidad compleja: conceptos, modelos, evidencias e incertidumbres. *Enferm Clin*. 2014;24:23-34.
56. Grupo de trabajo GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de la EPOC (GESEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2011;47:379-81.
57. Miravittles M, Álvarez-Gutiérrez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Algorithm for identification of ACO: Consensus between the Spanish COPD (GesEPOC) and asthma (GEMA) guidelines. *Eur Respir J*. 2017. [En prensa].
58. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261:274-82.
59. Miravittles M, Marin A, Monsó E, Vilà S, De la Roza C, Hervás R, et al. Colour of sputum is a marker of bacterial colonization in COPD. *Respir Res*. 2010;11:58.
60. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med*. 2013;107:10-22.

PREVENCIÓN DE LA EPOC. TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO

P5. ¿Cómo se debe tratar el tabaquismo en la EPOC?

Puntos clave:

- El tratamiento del tabaquismo es la medida terapéutica más eficaz y coste-efectiva en la EPOC.

- El tratamiento del tabaquismo debe ser integrado en los protocolos asistenciales de manejo de la EPOC.
- Los profesionales que intervengan en el proceso asistencial de manejo de los pacientes con EPOC fumadores deben contar con una formación adecuada que les permita intervenir sobre el tabaquismo.

Introducción

El tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC es la medida terapéutica más eficaz y coste-efectiva según las principales guías y consensos nacionales e internacionales del abordaje de esta enfermedad. La presencia de tabaquismo activo en el paciente con EPOC se asocia a un mayor coste social y sanitario comparado con la población exfumadora¹. En un estudio, basado en un modelo híbrido (cohortes y Markov), se analizó el impacto presupuestario que supondría financiar el tratamiento farmacológico de la EPOC². Partiendo de supuestos conocidos de prevalencia de fumadores con EPOC y eficacia conocida de los fármacos de primera línea, se estima el correspondiente ahorro presupuestario anual a partir de la financiación completa de los tratamientos de primera línea. A los 5 años se estima un ahorro presupuestario de más de 4 millones de euros para un escenario con financiación del tratamiento frente a un escenario sin financiación de los fármacos de primera línea (vareniclina, terapia sustitutiva con nicotina [TSN] y bupropión). En un estudio de coste-eficacia basado en un modelo de Markov, realizado en Francia, que analiza el impacto presupuestario que supone financiar el tratamiento del tabaquismo en costes de salud en relación con tres grandes patologías relacionadas con el tabaco (cáncer de pulmón, enfermedad cardiovascular y EPOC), las conclusiones son claras y contundentes en el sentido de considerar coste-efectiva la financiación del tratamiento del tabaquismo³.

Tomando como punto de partida las conclusiones del grupo de trabajo de la ERS de 2007, recientemente actualizadas en el documento del mismo grupo en 2015⁴, debemos hacer las siguientes consideraciones:

1. Los pacientes fumadores con EPOC tienen urgencia por dejar de fumar y los profesionales sanitarios que abordan esta patología deben proporcionar la ayuda necesaria para incrementar su motivación y favorecer el abandono del tabaco.
2. El tratamiento del tabaquismo debe ser integrado en los protocolos asistenciales de manejo de la EPOC.
3. El tratamiento del tabaquismo de estos pacientes debe consistir en una pauta combinada de ayuda farmacológica y conductual.
4. Los profesionales que intervengan en el proceso asistencial de manejo de los pacientes con EPOC fumadores deben contar con una formación adecuada que les permita intervenir sobre el tabaquismo.
5. El seguimiento del tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC deberá realizarse de forma específica según protocolos de intervención intensiva en consultas o unidades de tabaquismo.

Características específicas de los fumadores con EPOC

En el momento actual, además de una elevada dependencia nicotínica, se puede afirmar que existen tres aspectos importantes que habrá que tener en cuenta en la evaluación diagnóstica y específica de estos sujetos:

1. Las características de la inhalación (más profunda en estos sujetos) facilita una mayor toxicidad de los compuestos del humo de tabaco sobre el aparato respiratorio de estos pacientes. Esta observación va unida a la medición de unas mayores concentraciones de CO en aire espirado (medido por cooximetría) que los obtenidos en fumadores sin EPOC.
2. La motivación de estos pacientes es variable y puede cambiar según el impacto sintomático de la enfermedad y el número de inten-

tos previos realizados. Esto hizo que en la Normativa SEPAR⁵ se distinguieran dos grupos de pacientes:

- Los de reciente diagnóstico, en los 6 meses previos a la valoración de su tabaquismo.
- Los pacientes ya diagnosticados (más de 6 meses desde el diagnóstico de EPOC).

3. La comorbilidad psiquiátrica, que llega a estar presente hasta en un 40% de sujetos con EPOC, se asocia a baja autoestima y a un menor grado de autoeficacia en la toma de decisiones y afrontamiento de situaciones de riesgo.

Evaluación diagnóstica

Actualmente hay cinco parámetros que no pueden faltar en el diagnóstico del tabaquismo en fumadores con EPOC:

1. Tabaquismo: *a)* la cantidad de cigarrillos fumados al día; *b)* el número de años de fumador, que se correlacionan con un peor pronóstico; *c)* los valores de CO en aire espirado, y *d)* las concentraciones de cotinina (sangre, saliva y orina).
2. Motivación y autoeficacia.
3. Dependencia nicotínica. Test de Fagerström modificado, insistiendo en dos aspectos: *a)* el tiempo hasta el consumo del primer cigarrillo, y *b)* consumo de tabaco durante la noche y al despertarse.
4. Intentos previos: *a)* número de intentos; *b)* duración de la abstinencia; *c)* causa de la recaída; *d)* test de recompensa, y *e)* tratamiento recibido.
5. Estudio de comorbilidad psiquiátrica. Puede y debe incluirse un test que evalúe la ansiedad-depresión en el mes previo, como por ejemplo la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS).

Tratamiento

Tal y como se expone en la Normativa SEPAR⁵, ya introducida en la actualización de 2014 de GesEPOC, la evidencia científica disponible hasta el momento indica que el tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC se debe asociar a intervención conductual (asesoramiento psicológico) y tratamiento farmacológico.

Se incluyen tres tipos de tratamiento farmacológico de primera línea: TSN, bupropión y vareniclina.

Terapia sustitutiva con nicotina

No hay nuevos datos y debe asociar forma de liberación retardada (parches) y formas de liberación rápida (chicles, comprimidos, spray).

Tratamiento con bupropión

El tratamiento con bupropión no demostró buenos resultados a largo plazo (6 meses) y no superó al placebo.

Tratamiento con vareniclina

Los estudios de Tashkin et al⁶ demostraron los mejores resultados a las 52 semanas de tratamiento en EPOC leve-moderada.

Recientemente se han publicado estudios cuyos resultados determinan que vareniclina se considera la primera elección de tratamiento en pacientes fumadores con EPOC.

Según estos estudios, vareniclina se muestra eficaz para una reducción gradual en los pacientes que no quieren o no son capaces de dejar el tabaco abruptamente⁷; para prevenir recaídas con tratamientos prolongados⁸, o cuando se asocia una comorbilidad psiquiátrica, tal como se evaluó en el estudio EAGLES⁹. Uno de los principales objetivos del estudio EAGLES fue determinar si los participantes con historia previa de acontecimientos neuropsiquiátricos tenían mayor riesgo

de presentar este tipo de trastornos en comparación con individuos sin antecedentes durante la administración de vareniclina o bupropión como tratamiento para el abandono del consumo de tabaco. Aproximadamente la mitad de los participantes del estudio tenía antecedentes psiquiátricos, superados o en remisión, y/o actuales y estaban clínicamente estables. El diagnóstico de antecedente psiquiátrico incluía principalmente depresión, trastorno bipolar, ansiedad y trastornos psicóticos. El estudio EAGLES⁹ también ha contado con un objetivo de eficacia para determinar las tasas de abstinencia en pacientes tratados con vareniclina o bupropión frente a placebo durante las cuatro últimas semanas de un total de 12 de tratamiento. La abstinencia continuada también se evaluó en comparación con los parches de nicotina. Además, la abstinencia a largo plazo a partir de la semana 12 de seguimiento del tratamiento se evaluó para todas las opciones farmacológicas (semanas 9 a 24). Los resultados muestran que los pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos tratados con vareniclina presentaron tasas significativamente más altas que los participantes tratados con bupropión o parches de nicotina durante ambos intervalos de tiempo.

Tratamiento en pacientes hospitalizados

Según los datos del estudio AUDIPOC¹⁰, casi el 25% de los pacientes ingresados por una exacerbación de EPOC son fumadores activos.

El tabaquismo es una de las principales causas que produce enfermedades que conducen a hospitalización. El ingreso hospitalario supone un momento idóneo para la intervención si se tiene en cuenta la vulnerabilidad y el mayor grado de motivación del paciente, además de la prohibición de fumar en un centro sanitario y el frecuente contacto con el personal sanitario^{11,11}.

En varios estudios recogidos en una revisión sistemática^{13,14} se ha analizado la eficacia de las intervenciones para dejar de fumar en pacientes hospitalizados con patología respiratoria. En dos de ellos, además de consejo sanitario de abandono, se ofrecía tratamiento con TSN (uno ofertó chicles y otro, parches). El estudio que ofrecía parches encontró que en el grupo activo las tasas de abstinencia continua entre el tercer y el duodécimo mes eran más altas que con placebo (21 frente a 14%, respectivamente), aunque no de forma significativa. Los otros tres estudios compararon la eficacia de intervenciones de consejo intensivo sin utilización de medicación frente a la de los cuidados usuales en pacientes con EPOC. Es de destacar que uno de ellos encontró que, al cabo del año de seguimiento, aquellos que habían recibido intervenciones intensivas casi triplicaban las tasas de abstinencia con respecto a los que habían recibido cuidados usuales (razón de riesgos [RR]: 2,83; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,40-5,74). En los otros dos no se encontraron diferencias significativas. No obstante, hay que tener en cuenta que en estos estudios la intervención que recibió el grupo activo fue poco intensa. Se realizaron dos metaanálisis: uno que agrupaba los resultados con los estudios en los que se había utilizado TSN y otro que agrupaba los de los estudios en los que solo se había proporcionado consejo. Ninguno de los dos mostró resultados positivos. Los resultados para el estudio de la TSN fueron RR: 1,29; IC del 95%, 0,62-2,69 y los del consejo fueron RR: 1,22; IC del 95%, 0,93-1,60.

En un reciente ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado se ha estudiado la eficacia de un programa de tratamiento del tabaquismo en un grupo de fumadores que recibieron consejo intenso para el abandono del tabaco mientras estuvieron ingresados en comparación con el cuidado estándar. Tras recibir el alta, los pacientes siguieron recibiendo consejo mediante un sistema automático de voz y además se les facilitó el tratamiento farmacológico elegido durante un período de tres meses (TSN, bupropión o vareniclina). Los resultados mostraron que la eficacia de este programa a los seis meses de seguimiento era significativamente más alta que la eficacia de los cuidados habituales: 27 frente a 16% para el cuidado estándar (RR: 1,70; IC del 95%, 1,15-2,51; $p = 0,007$).

Bibliografía

- Sicras-Mainar M, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J. The effect of quitting smoking on costs and healthcare utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of current smokers versus ex-smokers in routine clinical practice. *Lung*. 2014;1:505-18.
- Jiménez-Ruiz CA, Solano-Reina S, Signes-Costa J, De Higes-Martínez E, Granda-Orive JJ, Lorza-Blasco JJ, et al. Budgetary impact analysis on funding smoking-cessation drugs in patients with COPD in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2027-36.
- Cadier B, Durand-Zaleski I, Thomas D, Chevreul K. Cost effectiveness of free access to smoking cessation treatment in France: considering the economic burden of smoking-related diseases. *PLoS One*. 2016;11:e0148750.
- Jiménez Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, Van Schayck CP, Hajek P, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J*. 2015;46:61-79.
- Jimenez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorza Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano Reina S, et al. Normativa SEPAR. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:354-63.
- Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest*. 2011;139:591-9.
- Ebbert JO, Hughes JR, West RJ. Varenicline for smoking reduction prior to cessation—reply. *JAMA*. 2015;313:2285-6.
- Hajek P, McRobbie HJ, Myers KE, Stapleton J, Dhanji AR. Use of varenicline for 4 weeks before quitting smoking: decrease in ad lib smoking and increase in smoking cessation rates. *Arch Intern Med*. 2011;171:770-7.
- Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387:2507-20.
- Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Álvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Huetto J, et al; AUDIPOC Study Group. Clinical Audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One*. 2012;7:e42156.
- Jiménez-Ruiz C, Buljubasich D, Riesco Miranda JA, Acuña A, De Granda Orive JJ, et al. Preguntas y respuestas relacionadas con tabaquismo en pacientes con EPOC. Aplicación de metodología con formato "PICO". *Arch Bronconeumol*. [En prensa].
- Jiménez Ruiz CA, De Granda Orive JJ, Solano Reina S, Riesco Miranda JA, De Higes Martínez E, Pascual Lledó JF, et al. Normativa sobre tratamiento del tabaquismo en pacientes hospitalizados. *Arch Bronconeumol*. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.11.004>.
- Rigotti NA, Clair C, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD001837. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001837.pub3>.
- Van Eerd EA, Van der Meer RM, Van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD010744. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010744.pub2>.

TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE

Puntos clave:

- La base del tratamiento de la EPOC estable son los broncodilatadores de larga duración (BDLD).
- Los pacientes de bajo riesgo deben recibir tratamiento con BDLD exclusivamente.
- En pacientes de alto riesgo los fármacos que se deben añadir a BDLD dependerán del fenotipo del paciente.
 - El tratamiento del fenotipo no agudizador se basa en el uso de los BDLD solos o en combinación.
 - El tratamiento del ACO se basa en la utilización de BDLD combinados con corticosteroides inhalados (CI).
 - El tratamiento del fenotipo agudizador con enfisema se basa en el empleo de BDLD a los que se puede añadir CI o teofilina.
 - El tratamiento del fenotipo agudizador con bronquitis crónica se basa en el uso de BDLD; a los que se puede añadir CI, inhibidores de la fosfodiesterasa-4 o mucolíticos o, en casos especiales, macrólidos de forma preventiva.

Objetivos del tratamiento

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC se resumen en tres: a) reducir los síntomas crónicos de la enfermedad; b) disminuir

la frecuencia y la gravedad de las agudizaciones, y c) mejorar el pronóstico. Se deben alcanzar tanto los beneficios a corto plazo (control de la enfermedad) como los objetivos a medio y largo plazo (reducción del riesgo)¹⁻³.

Medidas generales

Las medidas generales que hay que tener en cuenta en todo paciente con EPOC comprenden el abandono del tabaco, la adecuada nutrición, la actividad física regular, la evaluación y tratamiento de las comorbilidades y la vacunación. La rehabilitación forma parte del tratamiento integral del paciente con EPOC.

Vacunación

Las vacunas son una estrategia para reducir el riesgo de exacerbaciones relacionadas con infecciones que pueden derivar en complicaciones y, por tanto, pretenden reducir la morbimortalidad y los costes sanitarios asociados a la EPOC.

La administración anual de la vacuna antigripal reduce el número de exacerbaciones durante los períodos epidémicos, pero los estudios disponibles son demasiado pequeños y de corta duración para determinar cualquier efecto sobre la mortalidad⁴. Una reciente revisión sistemática señala que la evidencia sobre el efecto de esta vacuna en los pacientes con EPOC en cuanto a la reducción de neumonías, hospitalizaciones y mortalidad es de baja calidad⁵. Sobre la base de estos estudios, se recomienda la vacunación anual contra la gripe en todos los pacientes con EPOC.

La actualización de la revisión sistemática Cochrane sobre la vacuna antineumocócica en los pacientes con EPOC incluye 7 estudios: los dos más antiguos realizados con la vacuna de 14 serotipos y los más recientes con la vacuna neumocócica polisacárida de 23 serotipos (PPV23)⁶. Los resultados indican que, si bien es posible que las vacunas antineumocócicas polivalentes inyectables proporcionen alguna protección contra la morbilidad en los pacientes con EPOC, no se observaron efectos significativos en ninguno de los resultados (riesgo de neumonía, riesgo de exacerbación, ingresos hospitalarios y mortalidad). Es cierto que para demostrar la eficacia clínica de una vacuna se precisan poblaciones muy amplias, que son difíciles de reclutar en el caso de la EPOC y los estudios antes mencionados carecían de una muestra suficiente de pacientes con EPOC para demostrar efectos. En un estudio específico en pacientes con EPOC, la vacuna antineumocócica de 23 serotipos fue efectiva en reducir el riesgo de neumonía en pacientes menores de 65 años y en los que presentaban EPOC grave⁷.

La nueva vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos aporta una mayor respuesta inmunológica, incluso en mayores de 70 años que han sido previamente vacunados con la vacuna neumocócica polisacárida⁸. Esto es especialmente relevante para la EPOC, ya que se asocia a un riesgo elevado de enfermedad neumocócica invasiva⁹ y la mayoría de pacientes son de edad avanzada, por lo que se debe recomendar la vacunación. En el mayor estudio realizado hasta la fecha en cerca de 85.000 adultos mayores de 65 años, la vacuna conjugada demostró una protección significativa frente a la neumonía bacteriémica y no bacteriémica causada por los serotipos incluidos en la vacuna¹⁰. En consecuencia, el grupo de trabajo de Tabaquismo de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) recomienda la vacunación antineumocócica utilizando una sola dosis de vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos (VNC-13) en todos los fumadores —independientemente de su edad e intensidad y/o carga de consumo— que padecen enfermedades respiratorias como la EPOC¹¹.

En los pacientes con EPOC —por su eficacia, su escaso coste y su gran seguridad— se recomienda la vacunación antineumocócica sistemática, preferiblemente la vacuna conjugada de 13 serotipos. En el caso de administrar la vacuna polisacárida, será necesaria una revacunación a partir de los 8 años de la primera administración.

Tratamiento farmacológico de inicio en pacientes con EPOC en fase estable

El importante desarrollo farmacológico en el campo de la EPOC ha permitido disponer de diferentes opciones de tratamiento que han puesto de manifiesto que la respuesta clínica puede ser diferente según determinadas características de la enfermedad. De esta manera, en esta guía se propone un tratamiento personalizado, estratificado por nivel de riesgo y condicionado por el fenotipo clínico¹²⁻¹⁵.

Tratamiento del paciente con EPOC de bajo riesgo

Puntos clave:

- El tratamiento del paciente de bajo riesgo consistirá en el uso de BDLD.
- Estos pacientes, al no sufrir agudizaciones de repetición, no precisan del uso de antiinflamatorios.
- Cuando, a pesar del tratamiento con un BDLD, el paciente sigue sintomático y/o con limitación importante al ejercicio, el segundo paso es la introducción de un segundo BDLD de un grupo farmacológico distinto.
- Si se administra un BDLD en monoterapia, se recomienda utilizar un agente antimuscarínico de acción prolongada (LAMA).

El paciente con EPOC de bajo riesgo es un paciente que presenta obstrucción leve o moderada al flujo aéreo, bajo grado de disnea (mMRC < 2 sin tratamiento) y fenotipo no agudizador. En este caso no está indicado ningún tipo de tratamiento antiinflamatorio y el tratamiento farmacológico se reduce a la prescripción de BDLD en monoterapia o en asociación.

En el caso poco frecuente de una obstrucción leve y sin síntomas aparentes, puede estar indicada la administración de broncodilatadores de corta duración (BDCD) a demanda, pero los pacientes más sintomáticos deben recibir BDLD de forma continuada.

Broncodilatadores de corta duración

Los BDCD pueden ser de dos tipos: anticolinérgicos (SAMA, por su nombre en inglés *short-acting muscarinic antagonist*), como el bromuro de ipratropio, y beta-2 agonistas de acción corta (SABA, por su nombre en inglés *short-acting beta-agonist*), como salbutamol o terbutalina, y son eficaces en el control rápido de los síntomas. En pacientes con síntomas ocasionales, el tratamiento con BDCD reduce los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo¹⁶. Estos fármacos, añadidos al tratamiento de base, son de elección para el tratamiento a demanda de los síntomas, sea cual sea el nivel de gravedad de la enfermedad.

Cuando el paciente tiene síntomas permanentes o sufre alguna limitación en sus actividades diarias por su problema respiratorio requerirá un tratamiento de base regular con un BDLD.

Broncodilatadores de larga duración

Los BDLD pueden ser beta-2 adrenérgicos (salmeterol, formoterol, olodaterol, vilanterol e indacaterol [LABA, por su nombre en inglés *long-acting beta-agonists*]) o anticolinérgicos (tiotropio, aclidinio, glicopirronio, umeclidinio [LAMA, por su nombre en inglés *long-acting muscarinic antagonist*]). Deben utilizarse como primer escalón en el tratamiento de todos los pacientes que presentan síntomas permanentes y precisan tratamiento de forma regular, porque permiten un mayor control de los síntomas que el conseguido con BDCD y mejoran tanto la calidad de vida como la función pulmonar¹⁷⁻²².

En ocasiones, los beneficios conseguidos a nivel clínico no se acompañan de una mejoría significativa del grado de obstrucción (cambios en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁]). No obstante, incluso en estos casos, su utilización está justifi-

cada por sus efectos al disminuir la hiperinsuflación dinámica y, por consiguiente, mejorar la capacidad inspiratoria, el grado de disnea y la tolerancia al ejercicio^{23,24}. Además de su impacto directo sobre la capacidad de ejercicio, mejoran de forma indirecta la función cardíaca al disminuir la hiperinsuflación, y este hecho podría explicar en parte la tendencia a la reducción de la mortalidad observada en los grandes ensayos clínicos con BDL en la EPOC²⁵.

Además, los BDL han demostrado reducir el número de exacerbaciones²⁶; tanto los LABA^{19,27,28} como el bromuro de tiotropio^{26,29}. Los resultados del ensayo clínico aleatorizado UPLIFT³⁰ demostraron una reducción en el riesgo de exacerbaciones, hospitalizaciones e insuficiencia respiratoria con tiotropio frente al tratamiento habitual durante 4 años.

Hay diferencias entre los diversos BDL; los hay con una duración de acción de 12 h (aclidinio, salmeterol y formoterol) y de 24 h (tiotropio, umeclidinio, glicopirronio, indacaterol, olodaterol y vilanterol). En relación con la prevención de agudizaciones, un ensayo clínico aleatorizado potenciado para agudizaciones demostró que tiotropio era más eficaz que salmeterol en la prevención de agudizaciones en pacientes con EPOC e historia de al menos una agudización durante el año previo³¹. También tiotropio ha demostrado ser superior a indacaterol en la prevención de agudizaciones³². Por este motivo, ante la elección de un BDL en monoterapia, se recomienda un LAMA de primera elección sobre un LABA.

P11. En los pacientes con EPOC estable, ¿se recomienda la administración de un tratamiento broncodilatador de larga duración tipo LAMA frente a un broncodilatador de larga duración tipo LABA?

Recomendación débil a favor. En pacientes con EPOC que precisan un BDL en monoterapia se recomienda el tratamiento con un LAMA.

Especificaciones. La evidencia analizada se basa en una mayor prevención de agudizaciones en estudios realizados con el LAMA tiotropio. En pacientes sin agudizaciones no hay diferencias en la eficacia clínica entre LAMA y LABA.

En general, los BDL son bien tolerados y presentan escasos efectos adversos. No obstante se deben tener en cuenta los siguientes:

- LABA: temblor fino de las extremidades, calambres musculares, taquicardia, hipertensión arterial, vasodilatación periférica, cefalea, hiperglucemia, hipocalcemia, tos, broncoespasmo, irritación orofaríngea y dispepsia.

- El tratamiento con LAMA se puede asociar a sequedad de boca³³. Otros efectos adversos observados son: retención urinaria, incremento de la presión ocular e irritación faríngea.

- Se debe tener en cuenta que los ensayos clínicos excluyen a pacientes con cardiopatía significativa, por lo que se debe estar alerta con el uso de los nuevos broncodilatadores en estos pacientes.

Doble terapia broncodilatadora

En pacientes sintomáticos o con una limitación al ejercicio evidente aun tras la monoterapia broncodilatadora se debe ensayar la doble terapia broncodilatadora. La asociación de LABA y LAMA ofrece un beneficio funcional añadido con reducción de la necesidad de medicación de rescate, mejora de los síntomas y de la calidad de vida frente a la monoterapia^{34,35}. Por este motivo, en un segundo escalón de tratamiento en los pacientes de bajo riesgo se puede asociar un BDL de un tipo farmacológico distinto al que el paciente llevara en el primer nivel de gravedad. De esta manera se consigue optimizar el efecto broncodilatador.

Las combinaciones de BDL deben utilizarse en los pacientes con EPOC que persisten sintomáticos a pesar de la monoterapia con un único BDL. Las combinaciones existentes de BDL (LABA/LAMA) se presentan en la tabla 1.

Tratamiento del paciente con EPOC de alto riesgo y fenotipo no agudizador

Puntos clave:

- El tratamiento de este fenotipo consistirá en el uso de BDL.
- Estos pacientes, al no sufrir agudizaciones de repetición, no precisan del uso de antiinflamatorios.
- El tratamiento de primera elección es la doble broncodilatación (LAMA/LABA).
- En un nivel de gravedad superior se pueden añadir teofilinas.

El paciente con EPOC de alto riesgo es el que presenta una limitación al flujo aéreo grave o un elevado grado de disnea (mMRC > 2 sin tratamiento o entre 0 y 2 con tratamiento) o al menos dos agudizaciones ambulatorias o un ingreso el año previo, o cualquier combinación de estos factores. Se trata de un paciente que precisa una aproximación diagnóstica más detallada con el objetivo de identificar su fenotipo, que condicionará la opción terapéutica más adecuada³⁶.

Doble terapia broncodilatadora

El tratamiento inicial en un paciente no agudizador con EPOC de alto riesgo es la doble broncodilatación. Esta recomendación se basa en la demostración de una mayor eficacia broncodilatadora frente a la monoterapia, que se acompaña de una mejoría significativa de la disnea, de la calidad de vida y una reducción en la utilización de la medicación de rescate. Los resultados obtenidos en la comparación de la capacidad de ejercicio entre la doble broncodilatación y la monoterapia no son tan consistentes^{37,38}.

No existen hasta la fecha comparaciones directas entre las diferentes combinaciones LABA/LAMA y los análisis comparativos indirectos realizados no permiten identificar claras diferencias entre ellas^{39,40}.

P12. En los pacientes con EPOC estable, ¿se recomienda el uso del tratamiento con doble broncodilatación de larga duración frente a un tratamiento en monoterapia?

Recomendación débil a favor. La terapia con doble broncodilatación proporciona una mayor eficacia broncodilatadora y es de elección en pacientes sintomáticos a pesar de un tratamiento con un solo broncodilatador.

Especificaciones. En pacientes con afectación espirométrica grave o muy grave, la terapia con doble broncodilatación es recomendable de inicio sobre la monoterapia por su mayor efecto sobre la función pulmonar.

Teofilinas

Las teofilinas son fármacos broncodilatadores débiles, pero que presentan efectos aditivos a los broncodilatadores habituales. Se ha descrito un efecto positivo de estos fármacos sobre la fuerza del diafragma, un aumento del rendimiento de los músculos respiratorios, una reducción del atrapamiento aéreo y una mejoría del aclaramiento mucociliar. También han demostrado tener efectos antiinflamatorios en la EPOC. La dosis habitual es de 200-300 mg/12 h por vía oral en comprimidos de liberación sostenida. En cualquier caso, su limitada eficacia clínica y su estrecho margen terapéutico las relega a ocupar un lugar de tercera línea, principalmente en pacientes de alto riesgo si persisten disneicos tras la doble terapia broncodilatadora⁴¹.

La toxicidad de la teofilina es dosis-dependiente. Su uso incrementa el riesgo de náuseas, diarrea, dolor de cabeza, irritabilidad y, a dosis elevadas (valores plasmáticos de 20 mg/ml), puede producir arritmias cardíacas, convulsiones, taquicardia e hipopotasemia⁴¹. Se han descri-

Tabla 1
Características de los fármacos inhalados para el tratamiento de la EPOC.

Principio activo	Presentación	Dosis recomendada
<i>Beta-2 adrenérgicos</i>		
Salbutamol	ICP: 100 µg/inh	200 µg/4-6 h
Terbutalina	TH: 500 µg/inh	500 µg/6 h
Salmeterol	ICP: 25 µg/inh AH: 50 µg/inh	50 µg/12 h
Formoterol	ICP: 12 µg/inh TH: 9 µg/inh AL: 12 µg/inh	12 µg/12 h
Indacaterol	BH: 150 µg/inh BH: 300 µg/inh	150 µg/24 h
Olodaterol	RM: 2,5 µg/inh	5 µg/24 h
<i>Anticolinérgicos</i>		
Bromuro de ipratropio	ICP: 20 µg/inh	20-40 µg/6-8 h
Bromuro de tiotropio	HA: 18 µg/inh RM: 2,5 µg/inh	18 µg/24 h 5 µg/24 h
Aclidinio	GE: 400 µg/inh	400 µg/12 h
Glicopirronio	BH: 44 µg/inh	44 µg/24 h
Umeclidinio	EL: 62,5 µg/inh	62,5 µg/24 h
<i>LABA/LAMA</i>		
Indacaterol/glicopirronio	BH: 110/50 µg/inh	110/50 µg/24 h
Aclidinio/formoterol	GE: 340/12 µg/inh	340/12 µg/12 h
Umeclidinio/vilanterol	EL: 62,5/25 µg/inh	62,5/25 µg/24 h
Tiotropio/olodaterol	RM: 2,5/2,5 µg/inh	5/5 µg/24 h
<i>LABA/CI</i>		
Beclometasona/formoterol	NH: 100/6 µg/inh ICP Modulite® 100/6 µg/inh	200/12 µg/12 h
Formoterol/budesonida	TH: 4,5/160 y 9/320 µg/inh SM: 4,5/160 y 9/320 µg/inh EH: 4,5/160 y 9/320 µg/inh	9/320 µg/12 h
Salmeterol/propionato de fluticasona	AH: 50/500 µg/inh FP: 50/500 µg/inh	50/500 µg/12 h
Furoato de fluticasona/vilanterol	EL: 100/25 µg/inhalación	100/25 µg/24 h

AH: Accuhaler®; AL: Aerolizer®; BH: Breezhaler®; CI: cápsulas inhaladas; EH: Easyhaler®; EL: Ellipta®; FP: Forspiro®; GE: Genuair®; HA: Handihaler®; ICP: inhalador en cartucho presurizado; inh: inhalación; LABA/CI: beta-2 adrenérgico de larga duración/corticosteroide inhalado; LABA/LAMA: beta-2 adrenérgico de larga duración/antimuscarínico de larga duración; NH: Nexthaler®; RM: RespiMat®; SM: Spiromax®; TH: Turbuhaler®.

to también casos de dolor en epigastrio, hematemesis y hemorragia gastrointestinal y, en consecuencia, un número importante de personas abandona la medicación⁴². Cuando se administra de forma prolongada se deben verificar sus concentraciones plasmáticas y se debe tener en cuenta el riesgo de interacciones con otros fármacos como el alopurinol, ciprofloxacino, eritromicina, benzodiazepinas o cimetidina, entre otros. Estudios destinados a comprobar si pueden tener un efecto potenciador de la actividad antiinflamatoria de los CI han sido negativos, por lo que no se recomiendan en este contexto⁴³.

Tratamiento del paciente con EPOC de alto riesgo y fenotipo mixto asma-EPOC o ACO

Puntos clave:

- Los pacientes con ACO comparten características clínicas e inflamatorias con el asma, por lo que se caracterizan por una buena respuesta al tratamiento antiinflamatorio con CI.
- Se debe evitar el tratamiento con LABA en monoterapia y asociar siempre un CI.
- En el siguiente paso se puede establecer la terapia triple: tiotropio + CI + LABA en pacientes más graves o con agudizaciones a pesar de la asociación LABA/CI.
- Por último se puede ensayar añadir teofilina o roflumilast (si existe expectoración crónica y agudizaciones frecuentes) al régimen anterior.

Los pacientes con ACO se caracterizan por cumplir criterios diagnósticos de EPOC, pero presentar características compatibles también

con asma bronquial. GesEPOC define el fenotipo mixto mediante unos criterios diagnósticos⁴⁴.

Se ha asociado la presencia de ACO con un mayor grado de inflamación eosinofílica bronquial que sería la responsable de su mayor respuesta clínica y espirométrica a los CI⁴⁵ y justifica el uso de los CI asociados a un BDL como primera opción, con el objetivo de mejorar su función pulmonar, los síntomas respiratorios y reducir las agudizaciones si las hubiere^{14,46}. En estos casos es necesario un seguimiento para evaluar la respuesta y, al igual que sucede con el asma, seleccionar la mínima dosis necesaria de CI para el tratamiento a largo plazo.

Los pacientes con ACO, definido en esta ocasión como pacientes con EPOC que tuvieron un diagnóstico de asma antes de los 40 años, demostraron tener una mayor frecuencia de agudizaciones que los pacientes sin diagnóstico previo de asma⁴⁷. Sin embargo, se ha observado que estos pacientes tienen un mejor pronóstico a largo plazo, con una menor mortalidad que los pacientes con EPOC sin ACO⁴⁸. Se ha descrito una asociación entre la inflamación eosinofílica en fase estable y durante las agudizaciones⁴⁹ y los CI son especialmente eficaces en reducir la frecuencia de agudizaciones en pacientes con EPOC e inflamación bronquial eosinofílica⁵⁰. Estas agudizaciones no suelen cursar con expectoración purulenta, sino con síntomas de rinitis, sibilantes y tos con expectoración blanquecina, y son las que se pueden beneficiar más del tratamiento preventivo con CI⁴⁹. Por este motivo, los CI en asociación con un BDL son un tratamiento eficaz en la prevención de agudizaciones en pacientes con ACO⁵¹.

En los casos de mayor gravedad puede ser necesario el tratamiento triple CI/LABA más LAMA. Esta triple combinación ha demostrado su eficacia en pacientes con EPOC que presentaban gran reversibilidad

en la obstrucción al flujo aéreo⁵². Además, tiotropio ha demostrado eficacia en pacientes con asma grave⁵³.

Asimismo, en los casos más graves se puede añadir al tratamiento la teofilina o, si hay agudizaciones frecuentes y tos con expectoración crónica, roflumilast. No hay estudios específicos de la eficacia y seguridad de estos fármacos en el ACO, pero se conoce la relativa eficacia de ambos fármacos en el asma.

Tratamiento del paciente con EPOC de alto riesgo y fenotipo agudizador con enfisema

Puntos clave:

- Los BDL son el primer escalón terapéutico en pacientes con agudizaciones y fenotipo enfisema.
- Cuando los BDL no son suficientes para el control de los síntomas o de las agudizaciones se puede añadir un CI y, en casos más graves, teofilina.

Doble terapia broncodilatadora

Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) comparó indacaterol/glicopirronio frente a glicopirronio con un brazo abierto de tratamiento con tiotropio. La población de estudio fueron pacientes con FEV₁ < 50% del teórico y que habían presentado al menos una agudización durante el año previo. El parámetro principal del estudio fue la incidencia de agudizaciones. Los resultados mostraron una reducción significativa de 12% en la tasa de agudizaciones moderadas o graves frente a glicopirronio (p = 0,038) y un 15% de reducción en el total de agudizaciones (p = 0,0012). Frente a tiotropio hubo una reducción numérica, pero no llegó a ser significativa. Este estudio demostró que la doble broncodilatación era superior al efecto de un LAMA en la prevención de agudizaciones en la EPOC.

Posteriormente, otro ECA comparó la misma combinación LABA/LAMA, indacaterol/glicopirronio frente a salmeterol/fluticasona (LABA/CI) en la prevención de agudizaciones en pacientes con EPOC con FEV₁ entre 25 y 60% y al menos una agudización durante el año previo. Los resultados mostraron una diferencia significativa a favor de indacaterol/glicopirronio en la reducción de agudizaciones de cualquier nivel de gravedad y en pacientes con cualquier grado de eosinofilia en sangre periférica. Además, los pacientes con indacaterol/glicopirronio tuvieron una menor incidencia de neumonías⁵⁴. Los resultados de ambos estudios justifican que la combinación LABA/LAMA sea de primera elección en el tratamiento inicial de los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador, excepto en pacientes con ACO. Cabe recordar que en este último ECA se excluyó a los pacientes con antecedentes de asma y a aquellos con eosinofilia sanguínea > 600 células por µl⁵⁵.

Corticosteroides inhalados

Los CI están indicados en pacientes que presentan frecuentes agudizaciones pese a realizar un tratamiento broncodilatador óptimo, por cuanto su uso asociado a los BDL produce una disminución significativa del número de agudizaciones y una mejoría en la calidad de vida, si bien no han mostrado un efecto beneficioso sobre la mortalidad⁵⁶⁻⁶⁰. Aunque la prevención de agudizaciones se ha evaluado en la mayoría de los estudios para los pacientes graves o muy graves (FEV₁ < 50%) y con frecuentes agudizaciones, hay algunos estudios en pacientes con menor gravedad funcional (FEV₁ < 60%), donde también los resultados avalan el uso de estos fármacos, por lo que parece que el principal determinante del beneficio es la presencia de agudizaciones repetidas, es decir, el fenotipo agudizador, y no el grado de obstrucción al flujo aéreo⁵⁶. En la EPOC, los CI se deben utilizar siempre en asociación con un BDL, generalmente un LABA. Las diversas asociaciones disponibles de LABA/CI se presentan en la tabla 1.

Subanálisis recientes de estudios clínicos de las combinaciones LABA/CI para la prevención de agudizaciones de la EPOC han mostrado que el mayor efecto preventivo del CI se obtiene en pacientes con concentraciones elevadas de eosinófilos en sangre^{61,62}. Además, el riesgo de neumonía con el uso de CI en la EPOC parece mayor en pacientes con concentraciones bajas de eosinófilos⁶³. Sin embargo, estos resultados todavía no se han demostrado en estudios prospectivos diseñados específicamente para este fin, y tampoco se ha establecido un punto de corte universalmente aceptado de eosinofilia sanguínea para recomendar o no el uso de CI en la EPOC. Por este motivo, y debido a que los estudios de registro de la combinación LABA/CI no diferenciaban entre pacientes con o sin eosinofilia, todavía no es posible dejar de recomendar el uso de los CI en pacientes agudizadores en general, si bien hay que esperar escasa eficacia en aquellos pacientes con bajas concentraciones de eosinófilos en sangre⁵¹.

Se debe buscar un equilibrio entre los efectos beneficiosos de los CI y sus posibles efectos adversos. En los grandes ensayos clínicos se ha observado que efectos secundarios tales como aftas orales, disfonía y hematomas eran más comunes en los pacientes tratados con CI⁶⁴. También se ha apreciado una reducción en la densidad mineral ósea⁶⁵; sin embargo, no se ha detectado un incremento significativo del riesgo de fracturas óseas en estudios de hasta 3 años de seguimiento. Los resultados del TORCH y otros estudios a largo plazo han demostrado un mayor riesgo de neumonía en los pacientes tratados con CI solos o en combinación con BDL, pero sin aumento de la mortalidad⁶⁶. Aunque el riesgo de neumonía es mayor en pacientes que toman fluticasona a dosis altas, también se ha observado un aumento del riesgo de neumonía, pero de menor magnitud, asociado al uso de budesonida^{67,68}.

P13. En los pacientes con EPOC estable, ¿se recomienda el uso de un tratamiento combinado con un broncodilatador más un corticoide inhalado frente al tratamiento con doble broncodilatación?

Recomendación débil a favor. En pacientes sintomáticos —a pesar de un tratamiento con un broncodilatador de acción prolongada, y en especial si presentan agudizaciones— el tratamiento con doble broncodilatación (LABA/LAMA) es de elección frente al tratamiento con LABA/CI.

Especificaciones. La mayor eficacia de LABA/LAMA frente a LABA/CI en la prevención de agudizaciones se ha demostrado con indacaterol/glicopirronio frente a salmeterol/fluticasona.

Triple terapia (LAMA/LABA/CI)

En pacientes de alto riesgo y que no presentan un buen grado de control de los síntomas o de las agudizaciones con dos fármacos (sean dos BDL o un BDL más un CI) se puede utilizar la triple terapia LAMA/LABA/CI. Los escasos estudios existentes con triple terapia indican un mayor efecto sobre la función pulmonar⁵² y una disminución de las agudizaciones y las hospitalizaciones en pacientes graves^{52,69,70}. Estos efectos son evidentes al añadir un LAMA a la combinación LABA/CI⁷¹⁻⁷³, sin embargo no está claro el aumento en la eficacia al añadir un CI a la combinación LABA/LAMA^{69,70}. El aspecto más importante relativo a la triple terapia es conocer su eficacia en comparación con la doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA).

Mucolíticos

En tres revisiones sistemáticas se demostró una reducción de las exacerbaciones con el tratamiento mucolítico frente a placebo en el paciente con EPOC⁷⁴⁻⁷⁶. Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que los estudios incluidos tenían un escaso tamaño muestral y eran heterogéneos. Sin embargo, los mismos resultados se confirma-

ron en un ECA de mayor envergadura en el que el uso de carbocisteína a largo plazo, comparado con placebo, reducía el número de exacerbaciones, retrasaba el empeoramiento de los síntomas y mejoraba la calidad de vida de los pacientes con EPOC⁷⁷. Los efectos de la N-acetilcisteína (NAC) a largo plazo en pacientes con EPOC se han evaluado en un ECA, en el que se demostró una disminución del número de exacerbaciones en pacientes no tratados con CI de forma concomitante⁷⁸. Estudios más recientes con mucolíticos a dosis altas (NAC 600 mg/12 h) han demostrado una reducción significativa de las agudizaciones, especialmente en pacientes con alto riesgo de presentar estos episodios (pacientes con FEV₁ < 50% o con dos o más agudizaciones durante el año previo, o ambos)^{79,80}.

El perfil de tolerancia y seguridad de ambos fármacos es excelente. La eficacia de los mucolíticos en general es superior en pacientes que por cualquier motivo no toman CI. Aunque por su supuesto mecanismo de acción parecería que el uso de mucolíticos debería quedar reservado a pacientes agudizadores con bronquitis crónica, los ensayos clínicos realizados no han seleccionado a los pacientes por la presencia de expectoración crónica, por lo que no se puede descartar un efecto en la prevención de agudizaciones derivado de su posible acción antioxidante también en pacientes con fenotipo agudizador con enfisema.

P14. En los pacientes con EPOC estable, ¿se deben usar los mucolíticos para prevenir las exacerbaciones?

Recomendación débil a favor de la intervención. En pacientes con EPOC y fenotipo agudizador a pesar de llevar un tratamiento adecuado se sugiere añadir un mucolítico a dosis altas.

Especificaciones. Se debe abordar con el paciente el tema de los costes asociados al tratamiento con agentes mucolíticos.

Tratamiento del paciente con EPOC de alto riesgo y fenotipo agudizador con bronquitis crónica

Puntos clave:

- La doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA) es eficaz en la reducción de agudizaciones, cuando no sea suficiente se debe plantear su uso combinado con un fármaco antiinflamatorio.
- Como antiinflamatorio se puede utilizar un CI, roflumilast o un macrólido. En casos especialmente graves se pueden asociar, aunque no hay estudios controlados acerca de la eficacia y seguridad de dichas asociaciones.
- También se puede administrar un mucolítico.
- En el paciente agudizador con bronquitis crónica se debe investigar la presencia de bronquiectasias y de infección bronquial crónica, que precisarán un tratamiento especializado.

La presencia de tos y expectoración crónica es un factor reconocido que predispone a las agudizaciones en la EPOC⁸¹. El primer escalón de tratamiento será la doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA), por su capacidad de reducir las agudizaciones. El siguiente paso será identificar la mejor opción para cada paciente según sus características⁸². Estas opciones incluyen fármacos ya descritos con anterioridad como los CI y los mucolíticos, además de los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 y los antibióticos a largo plazo.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-4

Roflumilast es un fármaco antiinflamatorio oral que actúa mediante la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa-4 (IPD4) y que ha demostrado prevenir las agudizaciones en pacientes con EPOC grave que presentan tos y expectoración crónica, y que además sufren agudiza-

ciones frecuentes^{66,83}, por lo que es un fármaco indicado para el fenotipo agudizador con bronquitis crónica. Este efecto se mantiene cuando se añade roflumilast al tratamiento de mantenimiento con un BDL, sea LABA o LAMA. Además, consigue un incremento significativo del FEV₁ mínimo de 50 a 70 ml sobre el conseguido con salmeterol o tiotropio^{83,84}. El efecto de roflumilast en la prevención de agudizaciones se ha observado incluso al añadirse a la terapia triple (LABA/LAMA/CI)⁸⁵. Un ECA reciente ha demostrado que esta medicación es más eficaz en la reducción de agudizaciones en pacientes más graves que requieren ingreso hospitalario⁸⁶. La dosis habitual es de 500 µg por vía oral 1 vez al día^{84,87}.

Tanto el roflumilast como los CI son fármacos antiinflamatorios, aunque sus modos de acción son diferentes. De hecho, la inflamación neutrofílica típica de la EPOC es relativamente resistente a altas dosis de corticosteroides orales o inhalados. Por contra, en estudios in vitro e in vivo, roflumilast ha mostrado efectos sobre los neutrófilos y también sobre los macrófagos y los linfocitos CD8+. Todo ello indica que sus acciones son claramente distintas. Los resultados obtenidos en ensayos clínicos con la administración concomitante de CI y roflumilast indican que esta asociación es segura y que roflumilast mantiene su eficacia clínica⁸⁷. Se debe evitar la utilización de roflumilast con teofilinas.

Los efectos adversos con roflumilast suelen aparecer al inicio del tratamiento, son rápidamente detectados por el paciente y suelen desaparecer en las cuatro primeras semanas, pero en ocasiones condicionan el abandono del fármaco. Los más frecuentes son pérdida de peso, efectos gastrointestinales, náuseas, dolor de cabeza y pérdida de apetito. Entre los efectos gastrointestinales, la diarrea es el más frecuente y aparece en el 8-9% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos. Las náuseas se notificaron en el 3-5% de los pacientes. La pérdida de peso se produce entre un 6-12% de los casos. Esta pérdida de peso se aprecia en los primeros 6 meses de tratamiento, no progresa de forma significativa y en la mayoría de los pacientes se resuelve cuando se interrumpe el tratamiento. Por todo ello, y debido a que roflumilast es un tratamiento crónico, es recomendable controlar el peso, especialmente en los primeros meses de tratamiento. El perfil de seguridad de roflumilast no se modifica en función del tratamiento concomitante que el paciente pueda estar tomando para la EPOC.

P15. En los pacientes con EPOC, ¿se deben usar los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (roflumilast) para prevenir las exacerbaciones?

Recomendación débil a favor. Se sugiere el uso de roflumilast, como fármaco de segunda línea para prevenir exacerbaciones, en pacientes con fenotipo agudizador, bronquitis crónica y limitación grave al flujo aéreo.

Especificaciones. Su perfil de seguridad puede hacer que la tolerancia al fármaco sea escasa. Se debe prestar atención a la posible aparición de efectos adversos.

Utilización de antibióticos en la EPOC estable

La utilización de antibióticos en la EPOC estable se ha llevado a cabo empíricamente desde la década de 1960 en lo que se llamaba profilaxis antibiótica. Una revisión sistemática de los ensayos realizados hasta la década de 1980 concluyó que existía un efecto beneficioso significativo en la reducción de agudizaciones, aunque de escasa magnitud⁸⁸. En estos estudios se incluían poblaciones mal definidas, con frecuencia pacientes con bronquitis crónica, sin confirmación diagnóstica de EPOC.

En la última década se han llevado a cabo ECA con un diseño más riguroso que pretenden conocer la eficacia de los antibióticos admi-

nistrados en fase estable para la prevención de las agudizaciones. Se puede dividir estos estudios en dos grupos: a) los que utilizan macrólidos con intención de aprovechar también su acción antiinflamatoria, y b) los que utilizan quinolonas para lograr la prevención de agudizaciones a través de una máxima erradicación bacteriana.

Macrólidos en la EPOC en fase estable

Los macrólidos, administrados de forma prolongada por su actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora⁸⁹, han demostrado, en pacientes estables con EPOC grave, reducir de forma significativa el número de agudizaciones. Las pautas utilizadas han sido: eritromicina (250 mg/12 h durante 1 año⁹⁰); azitromicina (500 mg/día 3 días por semana durante 1 año^{91,92}), y azitromicina (250 mg/día durante 1 año⁹³). Los resultados de todos ellos han coincidido en demostrar una reducción significativa de las agudizaciones. Sin embargo, las poblaciones estudiadas fueron distintas y las pautas diferentes, por lo que es difícil hacer una recomendación. Cabe destacar que en el estudio de Albert et al⁹³ se comprobó un aumento de las resistencias bacterianas a macrólidos y un aumento de problemas auditivos en los pacientes tratados con azitromicina. La indicación del tratamiento a largo plazo con macrólidos sería en pacientes de alto riesgo con al menos 3 agudizaciones durante el año previo a pesar de seguir un tratamiento inhalado adecuado^{92,94}. Por analogía a las pautas utilizadas en pacientes con similares características y afectados de bronquiectasias, la dosis recomendada sería azitromicina 250 o 500 mg/día/3 días por semana durante 1 año, con repetición en sucesivos períodos invernales (de noviembre a mayo) en caso de respuesta (ausencia de agudizaciones). Este tratamiento debe reservarse a centros de referencia con seguimiento clínico, auditivo y de bioquímica hepática y microbiológico con identificación de microorganismos en esputo y estudio de sensibilidad a los antibióticos.

No hay evidencia de la eficacia de este tratamiento más allá del año de seguimiento, por lo que se recomienda evaluar el posible riesgo-beneficio de forma anual⁹⁵.

Quinolonas en la EPOC en fase estable

La utilización de quinolonas durante los períodos de estabilidad (tratamiento de la infección bronquial crónica) ha demostrado erradicar las bacterias presentes en el esputo en la mayoría de pacientes con EPOC grave y agudizaciones frecuentes⁹⁶. En el ensayo clínico PULSE⁹⁷, se evaluó la eficacia de la administración cíclica de moxifloxacino (400 mg/día, 5 días cada 2 meses) durante un año en pacientes con EPOC estable. Los resultados demostraron que el tratamiento redujo de forma significativa un 45% las agudizaciones en los pacientes que presentaban esputo purulento o mucopurulento, es decir, aquellos con mayor probabilidad de presentar una infección bronquial bacteriana crónica. En este estudio no se observó un incremento significativo de las resistencias.

En este caso nos encontramos en un terreno experimental, sin indicación aprobada y con muchos interrogantes. No se conoce la duración óptima de esta terapia, el intervalo más adecuado, ni si sería más útil la rotación de antibióticos que mantener siempre una quinolona. Tampoco se puede asegurar que la falta de desarrollo de resistencias observada durante un año de tratamiento pulsátil se extienda con usos más prolongados. Se debe excluir de este tratamiento a los pacientes con colonización bronquial por *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a que las quinolonas son el tratamiento de primera elección en el manejo de las agudizaciones de la EPOC en pacientes graves, es importante preservar esta clase de antibióticos, por lo que se desaconseja el uso de quinolonas a largo plazo con finalidad preventiva.

Los pacientes candidatos a tratamiento crónico o cíclico con antibióticos son pacientes con alta probabilidad de ser portadores de bronquiectasias. La presencia de bronquiectasias confirmada mediante tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) debe investi-

garse en los pacientes con fenotipo agudizador, ya que pueden actuar como un factor favorecedor de la infección bronquial crónica y contribuir a mantener un círculo vicioso amplificando la inflamación subyacente e induciendo la presencia de agudizaciones frecuentes⁹⁸. Así, las bronquiectasias se han vinculado a la existencia de agudizaciones repetidas y más graves^{99,100} y también a un peor pronóstico con una mayor mortalidad¹⁰¹. Los pacientes con EPOC, agudizadores frecuentes y con infección bronquial crónica se deben tratar con antibióticos, de acuerdo con las normativas de tratamiento de las bronquiectasias¹⁰².

Se debe tener mayor cautela al prescribir CI para la prevención de agudizaciones de tipo infeccioso, en pacientes con expectoración purulenta ya sea en fase estable o durante las agudizaciones, con bronquiectasias y/o con infección bronquial crónica. Estos pacientes pueden ser candidatos a recibir tratamiento con inhibidores de la PDE4 (si presentan tos y expectoración crónica), mucolíticos, antioxidantes⁷⁶ y, en casos muy seleccionados, macrólidos de forma crónica o cíclica^{93,97,98}.

P16. En los pacientes con EPOC estable, ¿se recomienda el uso de antibióticos orales para prevenir las exacerbaciones?

Recomendación débil a favor. En pacientes con EPOC con fenotipo agudizador, con al menos 3 agudizaciones durante el año previo a pesar del tratamiento adecuado, se sugiere el tratamiento con macrólidos a largo plazo.

Especificaciones. El grupo elaborador cree que se debe restringir esta indicación en pacientes con frecuentes agudizaciones y grado de obstrucción grave. Una vez seleccionados, se debe realizar un control estricto ante los posibles efectos adversos asociados al tratamiento (como la prolongación del intervalo QT, la pérdida de la capacidad auditiva o la generación de resistencias).

Recomendación fuerte en contra. En pacientes con EPOC en fase estable, no se recomienda administrar tratamiento crónico con fluoroquinolonas con el propósito de prevenir exacerbaciones.

Especificaciones. Debido al riesgo de desarrollo de resistencias bacterianas, el grupo elaborador de la guía está de acuerdo en racionalizar el uso de estos agentes y no indicarlo como pauta preventiva de exacerbaciones.

Otros tratamientos farmacológicos específicos

Oxigenoterapia crónica domiciliaria

La oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) es un tratamiento que consigue aumentar la supervivencia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria grave¹⁰³⁻¹⁰⁵. También ha demostrado reducir el número de exacerbaciones y hospitalizaciones y mejorar la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida¹⁰⁶.

Los beneficios conseguidos con la oxigenoterapia dependen de la duración de su administración. Se recomienda que la duración diaria de la OCD debe ser al menos de 16-18 h^{107,108}, con el objetivo de mantener una presión arterial de oxígeno ≥ 60 mmHg o una saturación de oxígeno $\geq 90\%$ en situación de reposo y a nivel del mar (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).

La indicación debe realizarse cuando la enfermedad está en fase estable, mediante la realización de una gasometría arterial (tabla 2). La gasometría arterial es el método de elección para establecer la indicación de la OCD¹⁰⁹.

El seguimiento y la evaluación del cumplimiento del tratamiento es un objetivo clave^{110,111}. Cuando se indica la OCD se debe comprobar que el paciente realiza un tratamiento adecuado para la EPOC, que no solo incluya el tratamiento farmacológico, sino el cese del tabaquismo

Tabla 2
Indicaciones de la oxigenoterapia crónica domiciliaria¹¹¹

<ul style="list-style-type: none"> • Paciente con EPOC estable, en reposo y a nivel del mar, respirando aire ambiente • Presión arterial de oxígeno entre 55-60 mmHg con repercusión por hipoxemia • Presión arterial de oxígeno entre 55-60 mmHg con repercusión por hipoxemia • Hipertensión arterial pulmonar/cor pulmonale • Insuficiencia cardíaca congestiva/arritmias • Hematocrito > 55%

y un correcto tratamiento de las comorbilidades, fundamentalmente cardiovasculares. También es importante recordar la necesidad de reevaluarse y confirmar la indicación de oxigenoterapia domiciliaria si la indicación se efectuó en el contexto de una agudización.

La utilización de la OCD en pacientes con hipoxemia intermitente, como la que aparece durante el sueño o en los pacientes con hipoxemia leve a moderada en reposo o durante el ejercicio, no ha demostrado efectos sobre la supervivencia o el tiempo hasta el primer ingreso hospitalario u otros parámetros clínicos, por lo que no está recomendada^{103,112}. En ausencia de criterios de OCD, la oxigenoterapia nocturna puede considerarse en pacientes con demostración de desaturación nocturna de oxihemoglobina (< 90% durante al menos un 30% del tiempo total de registro) y secuelas relacionadas con la hipoxia (poliglobulia o signos de insuficiencia cardíaca derecha). Se debe considerar la CPAP o la ventilación mecánica, que puede sustituir o complementar la oxigenoterapia¹¹³, pero se debe descartar un síndrome de apneas del sueño.

La oxigenoterapia durante la deambulación mejora la capacidad para realizar ejercicio en pacientes con EPOC grave. Se puede utilizar en casos de limitación por disnea y con desaturaciones inferiores al 88% en la prueba de la marcha¹¹³. La mejoría conseguida debe reevaluarse en los primeros 2 meses, tanto en la disnea como en la distancia recorrida¹¹⁴. No obstante, son necesarios más estudios para definir los beneficios¹¹⁵.

Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina

Las principales sociedades científicas (American Thoracic Society, European Respiratory Society y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica)¹¹⁶⁻¹¹⁸ recomiendan el tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina purificada (AAT) en los pacientes con enfisema pulmonar con un déficit de AAT grave y con fenotipo homocigoto PiZZ o variantes raras deficitarias por su efecto en enlentecer la pérdida de densidad pulmonar medida por TACAR. El estudio RAPID¹¹⁹ es el mayor ensayo clínico realizado hasta la fecha para evaluar la eficacia del tratamiento sustitutivo en frenar la evolución del enfisema en pacientes con déficit grave de AAT. Los resultados demostraron que, tras 2 años de seguimiento, los pacientes en tratamiento presentaban una reducción significativa en la pérdida de densidad pulmonar medida por TACAR en comparación con los pacientes del grupo placebo. Además, el estudio tenía una fase de continuación abierta de 2 años más en la que los pacientes que habían estado en el grupo placebo recibieron tratamiento activo y se observó que enlentecían la progresión de la enfermedad de forma significativa con relación al período anterior de 2 años en el que estuvieron recibiendo el placebo. No obstante, el exceso de pérdida de tejido pulmonar que experimentaron durante los 2 años con placebo no se recuperó. Esto indica la importancia de identificar y tratar precozmente a los pacientes en riesgo de una evolución rápida de su enfermedad para prevenir el daño pulmonar¹²⁰.

Sus criterios de inclusión y exclusión están bien definidos en las normativas específicas¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Todo paciente con EPOC debe tener al menos una medición de sus concentraciones de alfa-1 antitripsina sérica para descartar que pueda presentar un déficit de esta enzima. Tras la identificación de un paciente con déficit de AAT se debe realizar un estudio familiar para detectar posibles casos no diagnosticados. Los casos detectados deben notificarse al Registro español de pacientes con déficit de alfa-1

Tabla 3
Dispositivos de inhalación utilizados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Inhaladores de cartucho presurizado (MDI)		Convencionales
		Modulite®
Inhaladores de polvo seco (DPI)	Unidosis	Handihaler®
		Breezhaler®
	Multidosis	Accuhaler®
		Turbuhaler®
		Genuair®
		Nexthaler®
		Spiromax®
		Ellipta®
		Easyhaler®
		Forspiro®
Inhalador de vapor suave (SMI)		Respimat®

DPI: *dry powder inhalers*; MDI: *metered dose inhalers*; SMI: *soft mist inhaler*.

antitripsina¹²¹ y se deben derivar a un centro de referencia para efectuar un diagnóstico completo y la evaluación del posible tratamiento sustitutivo y un estudio familiar.

Dispositivos de inhalación

Tras la elección del fármaco o fármacos necesarios para el tratamiento del paciente con EPOC, se debe comprobar que el dispositivo de inhalación se ajuste a las necesidades y las capacidades de cada paciente. Hay diversos tipos de dispositivos de inhalación, los más frecuentemente utilizados son los inhaladores de cartuchos presurizados o MDI (*metered dose inhalers*) y los inhaladores de polvo seco o DPI (*dry powder inhalers*), que a su vez pueden ser unidosis o multidosis. Recientemente se ha introducido el inhalador de vapor suave o SMI (*soft mist inhaler*) (tabla 3).

Los factores clave en la elección de un dispositivo de inhalación son la capacidad de coordinación del paciente y su capacidad de generar un adecuado flujo inspiratorio. Asimismo, es importante conocer las preferencias del paciente y sus conocimientos a la hora de elegir el dispositivo más adecuado¹²². No hay estudios que permitan comparar la eficacia de distintos dispositivos de inhalación. Los ensayos clínicos realizados con fármacos diversos utilizando dispositivos diferentes han aportado resultados similares, aunque en estos ensayos se trata de pacientes entrenados y monitorizados, además de haber sido seleccionados por ser capaces de utilizar el dispositivo correspondiente. En la vida real se ha observado que la técnica inhalatoria deficiente y el mayor número de errores en el uso del dispositivo de inhalación se asocian a un peor control de la enfermedad y a un mayor riesgo de agudizaciones^{123,124}.

Asimismo, se debe tener en cuenta que el cambio de dispositivo de inhalación sin una adecuada explicación y adiestramiento constituye un factor de riesgo de mal control de la enfermedad y que el uso de diversos dispositivos en un mismo paciente también aumenta el riesgo de errores en la técnica de inhalación¹²⁵.

Al iniciar un tratamiento inhalado se debe hacer una demostración con el paciente y verificar que es capaz de utilizar el dispositivo elegido. También es necesario que el paciente regrese con su dispositivo en la siguiente visita y demuestre la técnica inhalatoria para poder comprobar que se realiza con éxito.

Esquema de tratamiento inicial de la EPOC estable

El esquema de tratamiento inicial de la EPOC estable se presenta en la figura 1. Tras la clasificación del nivel de riesgo, los pacientes con bajo riesgo recibirán inicialmente un LAMA. En caso de persistencia o empeoramiento de los síntomas o agudizaciones, se incrementará el tratamiento a la doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA).

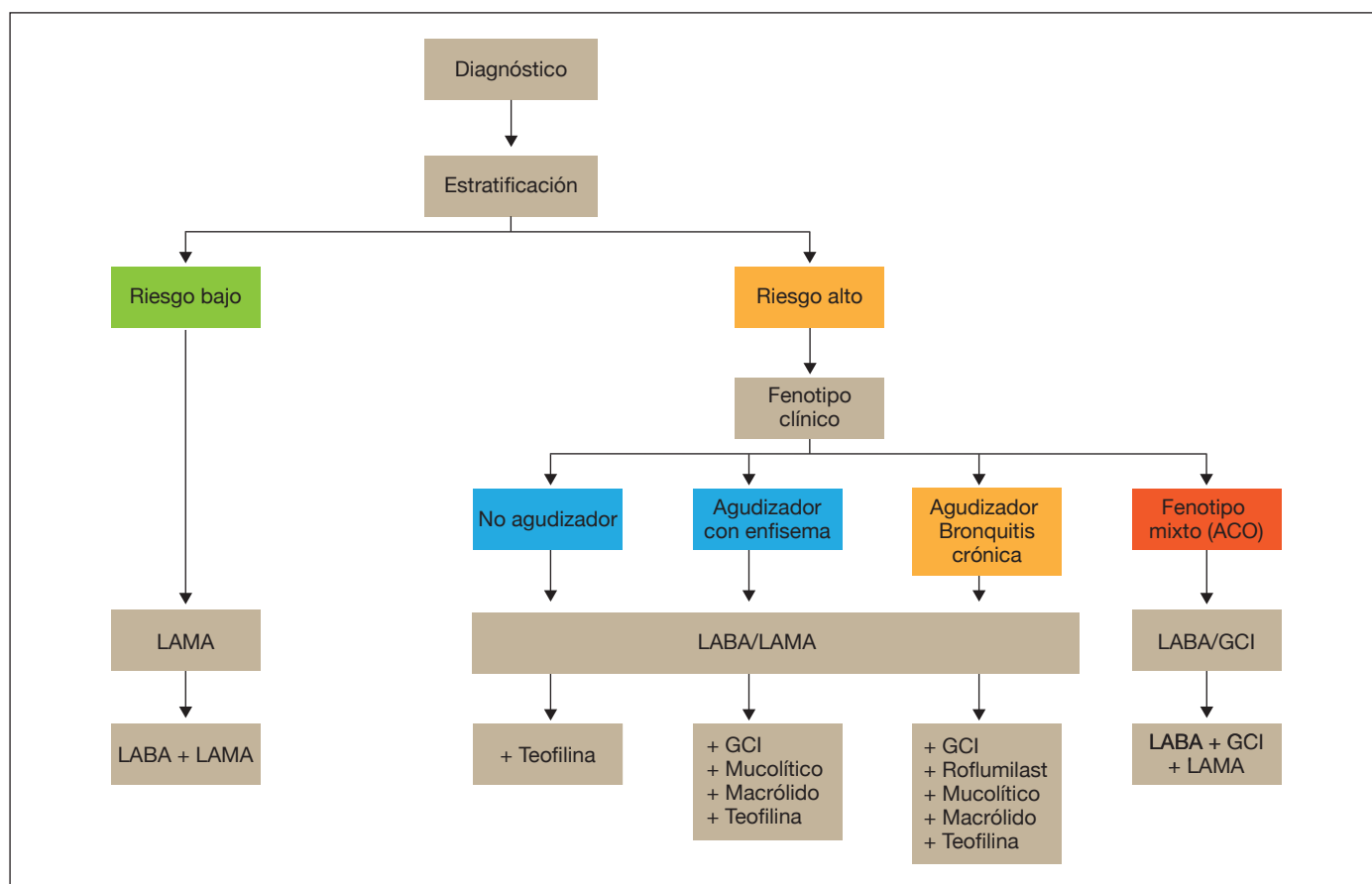


Figura 1 Esquema de tratamiento inicial de la EPOC estable. ACO: *asthma-COPD overlap*; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA; *long-acting beta-agonists*; LAMA: *long-acting muscarinic antagonist*.

Los pacientes de alto riesgo recibirán como primera elección una combinación de LABA/LAMA. En caso de persistencia o empeoramiento de los síntomas o agudizaciones, se determinará el fenotipo y se añadirán fármacos de acuerdo con el fenotipo del paciente.

Antes de llevar a cabo un aumento en la medicación, es importante investigar el cumplimiento adecuado; el uso de una técnica inhalatoria correcta, y también comprobar la presencia de comorbilidades que puedan ser la causa de la sintomatología.

Bibliografía

- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:128-49.
- Postma D, Anzueto A, Calverley P, Jenkins C, Make BJ, Sciurba FC, et al. A new perspective on optimal care for patients with COPD. *Prim Care Respir J*. 2011;20:205-9.
- Soler-Cataluña JJ, Alcázar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2014; 9:1397-405.
- Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD002733.
- Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*. 2011;29:9159-70.
- Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD001390.
- Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination inpatients with COPD. *Thorax*. 2006;61:189-95.
- Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31:3585-93.
- Inghammar M, Engström G, Kahlmeter G, Ljungberg B, Löfdahl CG, Eggesten A. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:1148-54.
- Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1114-25.
- Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Signes-Costa Miñana J, Lorza Blasco JJ, et al. Recomendaciones para la vacunación neumocócica en fumadores. *Prev Tab*. 2012;14:174-7.
- Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Supl 5:27-34.
- Grupo de trabajo GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de la EPOC (GESEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2011;47:379-81.
- Anderson D, MacNee W. Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2009;4:321-35.
- Lopez-Campos JL. Estrategias de tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una propuesta de sistematización. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:617-20.
- Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD001495.
- Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pleslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*. 1997;10:815-21.
- Aalbers R, Ayres J, Backer V, Decramer M, Lier PA, Magyar P, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J*. 2002;19:936-43.
- Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo/usual therapy: results of a meta-analysis. *Respir Res*. 2006;7:147.
- Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*. 2004;125:249-59.
- Beier J, Beeh KM. Long-acting beta-adrenoceptor agonists in the management of COPD: focus on indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2011;6:237-43.
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following six months treatment with once daily tiotropium compared to twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58:399-404.
- O'Donnell J, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:832-40.

24. Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax*. 2004;59:471-6.
25. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of Tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:948-55.
26. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med*. 2009;7:2.
27. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD001387.
28. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta-2 agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001104.
29. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007;147:639-53.
30. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
31. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten van Molken MPMH, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093-103.
32. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al; INVIGORATE investigators. Once-daily inhaled tiotropium versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:524-33.
33. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Thorax*. 2006;61:854-62.
34. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once-daily in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:214-22.
35. Van Noord JA, Buhl R, LaForce C, Martin C, Jones F, Dolker M, et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65:1086-91.
36. Miravittles M, D'Urzo A, Singh D, Kobizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir Res*. 2016;17:112.
37. Price D, Østrem A, Thomas M, Welte T. Dual bronchodilation in COPD: lung function and patient-reported outcomes - a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;12:141-168.
38. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. 2016;149:1181-96.
39. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/longacting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*. 2016;71:15-25.
40. Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M, Groenke L, Voss F, Reason T. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β -agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Thorax*. 2016;10:89-104.
41. Ram FS, Jardim JR, Atallah A, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2005;99:135-44.
42. Zhou Y, Wang X, Zeng X, Qiu R, Xie J, Liu S, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*. 2006;11:603-10.
43. Cosío BG, Shafiek H, Iglesias A, Yanez A, Córdova R, Palou A, et al. Oral Lowdose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest*. 2016;150:123-30.
44. Miravittles M, Álvarez-Gutiérrez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Algorithm for identification of ACO: Consensus between the Spanish COPD (GesEPOC) and asthma (GEMA) guidelines. *Eur Respir J*. 2017. [En prensa].
45. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1773-7.
46. Miravittles M. Arguments in favor of inhaled corticosteroids in COPD by phenotype instead of by severity. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:271.
47. Miravittles M. The overlap syndrome between asthma and COPD: implications for management. *Hot Topics Respir Med*. 2011;16:15-20.
48. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, De-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016;149:45-52.
49. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NH, Schroeder JD, Make BJ. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12:127.
50. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29:906-13.
51. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016;71:118-25.
52. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741-50.
53. Peters SP, Kunselman SJ, Nikolina Icitovic MA, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010;363:1715-26.
54. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:199-209.
55. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al; FLAME Investigators. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-34.
56. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
57. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:144-9.
58. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol and formoterol in chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur Respir J*. 2003;21:74-81.
59. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006829.
60. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Clin Ther*. 2008;30:1416-25.
61. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:435-42.
62. Siddiqui SH, Gwascon A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:523-5.
63. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:731-41.
64. Nieto A, Mazon A, Pamies R, et al. Adverse effects of inhaled corticosteroids in funded and nonfunded studies. *Arch Intern Med*. 2007;167:2047-53.
65. Scanlon PD, Connett JE, Wise RA, et al. Loss of bone density with inhaled triamcinolone in Lung Health Study II. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1302-9.
66. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenoeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:154-61.
67. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD010115. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010115.pub2>.
68. Finney L, Berry M, Singanayagam A, Elkin SL, Johnston SL, Mallia P. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med*. 2014;2:919-32.
69. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:545-55.
70. Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD009039. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009039.pub2>.
71. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, et al; Glisten Study Group. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70:519-27.
72. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD*. 2016;13:1-10.
73. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β -2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRIOLOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:963-73.
74. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger M. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a metaanalysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2000;22:209-21.
75. Sutherland ER, Crapo JD, Bowler RP. N-Acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2006;3:195-202.
76. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001287.
77. Zheng JP, Kang J, Huang SG. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebocontrolled study. *Lancet*. 2008;371:2013-18.
78. Decramer M, Rutten-van MM, Dekhuijzen PN, Troosters T, Van Herwaarden C, Pellegrin R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1552-60.
79. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Ng LY, Yee KS, Tseng CZ. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest*. 2014;146:611-23.

80. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily Nacetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:187-94.
81. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med.* 2011;105:1118-28.
82. Santos S, Marin A, Serra-Batlles J, De la Rosa D, Solanes I, Pomares X, et al. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Int J Chron Obst Pulm Dis.* 2016;11: 515-25.
83. Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374:695-703.
84. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PMA, Goehring UM, Brose M, Bredenkroter D, et al. Roflumilast with long-acting β_2 -agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J.* 2011;38:553-60.
85. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:857-66.
86. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, Mclvor A, Anzueto A, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β_2 -Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:559-67.
87. Rennard SI, Calverley PMA, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast: the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res.* 2011;12:18.
88. Staykova T, Black PN, Chacko EE, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD004105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004105.pub2>.
89. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0121257.
90. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1139-47.
91. Pomares X, Montón C, Espasa M, Casabon J, Monsó E, Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obst Respir Dis.* 2011;6:449-56.
92. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, Van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:361-8.
93. Albert RK, Connert J, Biley WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365: 689-98.
94. Miravittles M, Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:1052-7.
95. Miravittles M, Anzueto A. Antibiotic prophylaxis in COPD: why, when, and for whom? *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;32:119-23.
96. Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, De la Roza C, Hervás R, et al. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonization in COPD. *Eur Respir J.* 2009;34:1066-71.
97. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al; PULSE Study group. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2010;11:10.
98. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:2355-65.
99. Martínez-García F, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, Catalán P, Agramunt M, Ballestin V, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest.* 2011;140:1130-7.
100. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:400-7.
101. Martínez-García MA, De la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:823-31.
102. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:629-40.
103. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for COPD. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD001744.
104. Report of Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet.* 1981;1:681-6.
105. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous of nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *An Intern Med.* 1980;93:391-8.
106. Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:513-8.
107. Chailleux E, Fauroux B, Bidet F, Dautzenberg B, Polu JM. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. *Chest.* 1996;109:741-9.
108. O'Donell DE, D'Arigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:892-8.
109. Wijkstra PJ, Guyatt GH, Ambrosino N, Celli BR, Güell R, Muir JF, et al. International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy. *Eur Respir J.* 2001;18:909-13.
110. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Desde la atención primaria a la especializada. Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2010.
111. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SEPAR-ALAT; 2009.
112. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med.* 2016;375:1617-27.
113. Ortega Ruiz F, Díaz Lobato S, Galdiz Iturri JB, García Rio F, Güell Rous R, Morante Velez F, et al; SEPAR. Continuous home oxygen therapy. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:185-200.
114. Bradley JM, Lasserson T, Elborn S, Macmahon J, O'Neill B. A systematic review of randomized controlled trials examining the short-term benefit of ambulatory oxygen in COPD. *Chest.* 2007;131:278-85.
115. Bradley JM, O'Neill B. Short-term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD004356.
116. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:645-59.
117. Ram FSF, Jardim JR, Atallah A, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2005;99:135-44.
118. Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:185-92.
119. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha-1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386:360-8.
120. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: Towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:149.
121. Lara B, Blanco I, Martínez MT, Rodríguez E, Bustamante A, Casas F, et al. Registro español de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina: evaluación de la base de datos y análisis de la población incluida. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:13-8.
122. Scichilone N, Benfante A, Bocchino M, Braidó F, Paggiaro P, Papi A, et al. Which factors affect the choice of the inhaler in chronic obstructive respiratory diseases? *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;31:63-7.
123. Molimard M, Raherison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J.* 2017;49, pii: 1601794.
124. Dudvarski Ilic A, Zugic V, Zvezdin B, Kopitovic I, Cekerovac I, Cupurdija V, et al. Influence of inhaler technique on asthma and COPD control: a multicenter experience. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis.* 2016;11:2509-17.
125. Roggeri A, Micheletto C, Roggeri DP. Inhalation errors due to device switch in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: critical health and economic issues. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis.* 2016;11:597-602.

ESQUEMA DE SEGUIMIENTO DE LA EPOC ESTABLE

El seguimiento del paciente con EPOC debe efectuarse de manera coordinada entre los diferentes niveles asistenciales.

Primera valoración en el primer nivel asistencial

1. Historia clínica con especial atención al tabaquismo, los antecedentes de asma o alergia, antecedentes de tos y expectoración crónica, la frecuencia de agudizaciones, las posibles comorbilidades y tratamientos concomitantes.
2. Evaluación del grado de disnea mediante la escala modificada del Medical Research Council (mMRC).
3. Espirometría con prueba broncodilatadora para establecer el diagnóstico definitivo de EPOC, valorar la gravedad de la obstrucción y la posibilidad de un diagnóstico de ACO. Calcular el índice de masa corporal (IMC) con el peso y la talla.
4. En caso confirmado de EPOC, realizar radiografía de tórax para descartar complicaciones y valorar posible fenotipo enfisema.

5. Analítica sanguínea básica con especial atención a la leucocitosis y fibrinógeno (marcadores de inflamación)¹, poliglobulia, eosinofilia (marcador de ACO) y determinación de alfa-1 antitripsina.

6. Evaluación de la calidad de vida y del grado de control con el cuestionario COPD Assessment Test (CAT)².

7. Con los datos obtenidos, identificar el nivel de riesgo y, si es posible, el fenotipo clínico y calcular el índice BODE³ o BODEx⁴ para obtener el pronóstico.

El índice BODE, propuesto por Celli et al⁵, es un índice multicomponente de gravedad pronóstico de la EPOC. Integra la información del IMC (B, de *body mass index*), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) (O, de *airflow obstruction*), disnea (D) y capacidad de ejercicio (E), evaluada mediante la prueba de marcha de 6 minutos. Un incremento en un punto del índice BODE se asocia a un aumento del 34% en la mortalidad por todas las causas y del 62% en la mortalidad de causa respiratoria⁵. En su conjunto, el índice BODE es más útil que el FEV₁ como variable pronóstica.

En la tabla 1 se muestran los componentes del BODE y su ponderación, que oscila entre 0 y 10 puntos, de menor a mayor riesgo de mortalidad. Esta puntuación se agrupa en los siguientes 4 cuartiles:

- Cuartil 1: 0-2 puntos.
- Cuartil 2: 3-4 puntos.
- Cuartil 3: 5-6 puntos.
- Cuartil 4: 7-10 puntos.

Hay una amplia experiencia en el uso del índice BODE y se ha comprobado su utilidad en distintas situaciones clínicas, como la predicción de agudizaciones⁶, la asociación con ansiedad-depresión⁷, la respuesta a la rehabilitación pulmonar⁸ o la cirugía de reducción de volumen⁹.

Aunque la determinación de los 4 componentes del BODE es relativamente sencilla, lo cierto es que la generalización del índice ha sido más lenta de lo esperado, especialmente en atención primaria, probablemente debido a la necesidad de realizar la prueba de marcha de 6 minutos que, aunque de baja complejidad y coste, exige disponibilidad de tiempo y un espacio adecuado para su realización. Por este motivo, algunos autores han propuesto la sustitución de esta prueba de ejercicio (E del índice BODE) por el registro de las exacerbaciones graves (Ex de exacerbaciones graves), en lo que se denomina índice BODEx¹⁰. Ambos índices muestran un elevado grado de correlación y similar capacidad pronóstica de mortalidad.

La tabla 2 muestra los componentes del BODEx y su ponderación. En este índice la puntuación obtenida oscila entre 0 y 9 puntos y se agrupa en los siguientes cuartiles:

- Cuartil 1: 0-2 puntos.
- Cuartil 2: 3-4 puntos.
- Cuartil 3: 5-6 puntos.
- Cuartil 4: 7-9 puntos.

Para la evaluación de la disnea en los índices BODE/BODEx, se recomienda utilizar la escala mMRC¹¹ que clasifica la disnea en 4 grados (tabla 3).

El CAT es un cuestionario estandarizado, breve y sencillo que se ha desarrollado para ser utilizado en la práctica clínica asistencial^{12,13}. Consta de 8 sencillas preguntas que miden aspectos sobre la tos, la expectoración, la opresión torácica, la disnea, las actividades domésticas, la autoconfianza, el sueño y la energía. Cada una de estas preguntas puede ser ponderada en una puntuación que oscila entre 0 (mejor) y 5 (peor), por lo que su puntuación global se sitúa entre 0 y 40 puntos y el impacto sobre la calidad de vida guarda estrecha relación con estas puntuaciones¹⁴. La validación internacional muestra que el CAT tiene buena validez y fiabilidad. En España, además de la validación específica, también se han analizando otros aspectos —

Tabla 1
Índice BODE³

Marcadores	Puntuación			
	0	1	2	3
B	IMC (kg/m ²) > 21	≤ 21	–	–
O	FEV ₁ (%) ≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea (mMRC) 0-1	2	3	4
E	6MM (m) ≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

6MM: distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos de marcha; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal; mMRC: escala modificada del Medical Research Council.

Tabla 2
Índice BODEx

Marcadores	Puntuación			
	0	1	2	3
B	IMC (kg/m ²) > 21	≤ 21	–	–
O	FEV ₁ (%) ≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea (mMRC) 0-1	2	3	4
Ex	Exacerbaciones* 0	1-2	≥ 3	–

Ex: exacerbaciones; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal; mMRC: escala modificada del Medical Research Council.

*Se incluyen únicamente visitas a urgencias hospitalarias o ingresos.

Tabla 3
Escala de disnea modificada del Medical Research Council

Grado	Actividad
0	Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar de prisa en llano o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano a propio paso
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 m o pocos minutos después de andar en llano
4	La disnea le impide al paciente salir de casa o aparece ante actividades como vestirse o desvestirse

Ex: exacerbaciones; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal; mMRC: escala modificada del Medical Research Council.

como la sensibilidad al cambio durante las exacerbaciones, su variabilidad en medidas repetidas y su sensibilidad como herramienta de seguimiento de la EPOC o la posibilidad de uso autoadministrado— con buenos resultados^{15,16}.

El CAT es muy útil para ayudar en la comunicación entre médico y paciente, ya que permite identificar aspectos del impacto de la enfermedad que pueden pasar desapercibidos en el interrogatorio habitual. Es importante en el seguimiento para detectar cambios clínicamente importantes (> 2 unidades) y una puntuación del CAT elevada, aun en presencia de una función pulmonar conservada o un bajo nivel de síntomas^{16,17}, debe ponernos en alerta. Es recomendable cumplir el CAT en cada visita de seguimiento clínico.

Derivación al segundo nivel asistencial

Se recomienda remitir el paciente al segundo nivel asistencial en las siguientes situaciones:

- Paciente de alto riesgo con dudas en el tratamiento o seguimiento.
- Si no se dispone de espirómetro, hay que remitir siempre al paciente al segundo nivel para confirmar el diagnóstico.

- Pacientes con frecuentes exacerbaciones (2 o más al año).
- Presencia de cor pulmonale.
- Tras un ingreso hospitalario a causa de la EPOC (en caso de que no haya sido atendido por un neumólogo).
 - Indicación de oxigenoterapia continua domiciliaria.
 - Enfermedad en sujetos jóvenes o con sospecha o concentraciones plasmáticas bajas de déficit de alfa-1 antitripsina.
 - Valoración de posibles tratamientos quirúrgicos (bullectomía, reducción de volumen, trasplante) o de ventilación mecánica no invasiva.
- Disnea desproporcionada en pacientes con obstrucción de grado moderado ($FEV_1 > 50\%$).
- Rápido deterioro clínico o de la función pulmonar.
- Si no es posible realizar la prueba de la marcha y es necesario calcular el índice BODE.

Las revisiones habituales por el segundo nivel asistencial en pacientes estables con buena evolución son menos necesarias.

Visita de control en la EPOC estable

En cada visita de control se ha de realizar una evaluación que incluya:

- Valoración clínica: con registro de síntomas respiratorios y escala de disnea mMRC, estado nutricional mediante el IMC.
- Identificación de agudizaciones (número, gravedad y necesidades de tratamiento).
- Interrogar por síntomas de posibles comorbilidades, como la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus, los trastornos de ansiedad-depresión y la osteoporosis, por su impacto en la historia natural de la enfermedad y la necesidad de adecuar su tratamiento.
- Cuantificar el impacto de la EPOC sobre la calidad de vida y el grado de control clínico mediante el cuestionario CAT.
- Espirometría, para estimar el pronóstico, y la evolución de la función pulmonar y su respuesta al tratamiento. Se recomienda repetir la espirometría forzada anualmente en todos los pacientes diagnosticados de EPOC. En caso de realizar cambios en el tratamiento se puede repetir a los 2-3 meses para valorar la respuesta.
- En las visitas de seguimiento debe incidirse en el consejo antitabaco y comprobar la adecuación del tratamiento (detección de posibles efectos adversos, revisión de la técnica inhalatoria y del correcto cumplimiento del tratamiento).
- Además, debe evaluarse la respuesta al tratamiento, es decir, si se han alcanzado los objetivos propuestos. En función de los logros conseguidos con el tratamiento —y a tenor de la afectación de la función pulmonar, del control de síntomas (grado de disnea), del impacto sobre la calidad de vida (mediante el CAT) y del número de exacerbaciones desde el último control— debe decidirse el ajuste de dicho tratamiento.

Para la evaluación objetiva del cumplimiento con la medicación inhalada se ha desarrollado el cuestionario TAI (Test de Adherencia a los Inhaladores)¹⁸. Es un cuestionario sencillo que permite identificar el mal cumplimiento con la terapia inhalada y a la vez detectar si la falta de cumplimiento es de tipo errático o deliberado, con lo que ayuda a diseñar estrategias para mejorar el cumplimiento.

Visita en el segundo nivel asistencial

Además de las acciones enumeradas en la visita en el primer nivel asistencial, en este nivel se pueden solicitar otras exploraciones que pueden ayudar a establecer el diagnóstico, categorización del fenotipo y evaluación de la gravedad, siempre que sea necesario y siguiendo los criterios de derivación indicados anteriormente:

1. Evaluar la tolerancia al ejercicio mediante la prueba de la marcha de 6 minutos, un examen sencillo que se correlaciona con las mediciones objetivas de la actividad física habitual y sirve para calcular el índice BODE¹⁹.

2. Tomografía computarizada de tórax de alta resolución. En pacientes agudizadores para diagnosticar la posible presencia y extensión de bronquiectasias²⁰. En pacientes con enfisema se realizará, si se precisa, la evaluación de posibles tratamientos quirúrgicos²¹.

3. Volúmenes pulmonares estáticos y prueba de transferencia del CO. Para el estudio del enfisema y de la disnea desproporcionada con el grado de obstrucción al flujo aéreo.

4. Determinaciones analíticas más complejas en el caso de pacientes con agudizaciones frecuentes o EPOC especialmente grave: estudio de la inmunidad humoral y celular, fenotipos o genotipo de la alfa-1 antitripsina²², entre otros.

5. Cultivo de esputo y susceptibilidad antibiótica en pacientes con agudizaciones recurrentes, en número superior a 2 al año y que requieran tratamiento con antibióticos, fracaso terapéutico de las agudizaciones o sospecha de infección bronquial crónica.

6. Otras pruebas: estudio del sueño, pruebas de esfuerzo, estudio de comorbilidades, etc.

Adecuación del tratamiento durante el seguimiento. Uso adecuado de los corticosteroides inhalados

Está bien establecido el incremento del tratamiento de acuerdo a la progresión de la enfermedad o a su gravedad. Sin embargo, es muy escasa la evidencia disponible sobre la posible reducción o retirada del tratamiento en pacientes que consiguen una mejoría o estabilidad clínica. Sobre la base de la evidencia existente, se puede recomendar:

1. El tratamiento broncodilatador ejerce su efecto solamente durante su administración, por lo que es muy probable que la retirada de un broncodilatador o su sustitución por otro de menor potencia broncodilatadora o menor duración de acción produzca un empeoramiento funcional y/o sintomático²³.

2. En pacientes con ACO se puede ensayar la reducción de la dosis de CI hasta conseguir la mínima dosis eficaz, al igual que se realiza en el tratamiento del asma. No se recomienda dejar a estos pacientes con tratamiento con BDLD sin CI.

3. En pacientes con fenotipo agudizador no es posible especificar una pauta de reducción del tratamiento en caso de estabilidad. Deberá realizarse según juicio clínico, empezando por la retirada de los fármacos que probablemente son menos activos o que presentan mayor probabilidad de efectos adversos a corto o largo plazo.

4. El tratamiento a largo plazo con CI está asociado a la posible aparición de efectos adversos²⁴. Por este motivo, es esencial evaluar en cada paciente la relación beneficio-riesgo del uso de estos fármacos. Hay un alto grado de consenso en que la retirada de los CI es posible, aunque el acuerdo es menor a la hora de delimitar las características de los pacientes en los que se debe llevar a cabo²⁵.

Existen estudios que indican que la retirada indiscriminada de los CI puede incrementar la inflamación bronquial²⁶ y asociarse a un incremento en el riesgo de agudizaciones²⁷. Sin embargo, trabajos recientes con una gran población de pacientes moderados o graves no han encontrado un mayor riesgo de agudizaciones al retirar los CI, siempre que se sustituyan por un tratamiento broncodilatador adecuado^{28,29}. Análisis secundarios de estos estudios muestran que la concentración de eosinófilos en sangre puede ser también un buen marcador para identificar a los pacientes que pueden discontinuar los CI sin riesgo, incluso con obstrucción al flujo aéreo grave y agudizaciones durante el año previo, siempre que sigan un tratamiento con doble terapia broncodilatadora³⁰. De forma parecida, otros trabajos sugieren que la retirada de los CI es segura en pacientes leves-moderados ($FEV_1 > 50\%$) que no han presentado agudizaciones, o incluso

con agudizaciones durante el año previo, siempre que se optimice la broncodilatación³¹.

A efectos prácticos, se recomienda la retirada de los CI en todos aquellos pacientes que los están recibiendo sin indicación, es decir, a los pacientes con obstrucción al flujo aéreo de leve a moderada (FEV₁ > 50%) y que no hayan tenido agudizaciones durante el año previo.

Además, la retirada se debe considerar en pacientes más graves (FEV₁ < 50%) si tienen riesgo de efectos adversos relacionados con los CI: neumonías previas, osteoporosis, diabetes mal controlada, fragilidad cutánea, etc. En estos casos, se debe valorar la concentración de eosinófilos en sangre y aconsejar la retirada si su concentración es inferior a 300 células/μl, ya que concentraciones superiores constituyen un criterio de ACO e indican la necesidad del uso de CI.

En pacientes que estén en tratamiento con CI y que no se puedan incluir en ninguno de estos 2 grupos no existe evidencia suficiente para recomendar su retirada y esta deberá ser valorada por el médico, de nuevo según la evaluación del beneficio-riesgo de cada paciente de forma individual.

En ningún caso deben retirarse los CI a pacientes con ACO, entre los que se incluyen los pacientes con concentraciones de eosinófilos en sangre > 300 células/μl.

Aunque en el mayor estudio clínico realizado hasta la fecha se utilizaba una pauta descendente de la dosis de CI²⁹, la evidencia acumulada en otros estudios clínicos sugiere que la retirada puede realizarse sin reducción de la dosis.

El tratamiento farmacológico de los pacientes con EPOC debe reevaluarse periódicamente, pues la edad, los cambios en las comorbilidades, la estacionalidad de los síntomas y las exacerbaciones, la disponibilidad de nuevos fármacos y las nuevas estrategias de tratamiento, unidos a medidas de higiene y no farmacológicas, deben permitir personalizar el tratamiento y mejorar los resultados clínicos.

Bibliografía

- Miller BE, Tal-Singer R, Rennard SI, Furtwaengler A, Leidy N, Lowings M, et al. Plasma Fibrinogen Qualification as a Drug Development Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Perspective of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:607-13.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34:648-54.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-12.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009;103:692-9.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-12.
- Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE Index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest.* 2005;128:3810-6.
- An L, Lin YX, Yang T, Zhang H, Jiao X, Zhang S, et al. Predictive validity of BODE index for anxious and depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J.* 2010;123:1845-51.
- Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:630-6.
- Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction correlates with survival in COPD. *Chest.* 2006;129:835-6.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009;103:692-9.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54:581-6.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34:648-54.
- Jones P, Harding G, Wiklund I, Berry P, Leidy N. Improving the process and outcome of care in COPD: development of a standardised assessment tool. *Prim Care Respir J.* 2009;18:208-15.
- Jones P, Tabberer M, Chen WG. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CAT) scores. *BMC Pulm Med.* 2011;11:42.
- García-Sidro P, Naval E, Martínez Rivera C, Bonnin-Vilaplana M, García-Rivero JL, Herrejón A, et al. The CAT (COPD Assessment Test) questionnaire as a predictor of the evolution of severe COPD exacerbations. *Respir Med.* 2015;109:1546-52.

- De Torres JP, Marin JM, Martínez-González C, De Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosío B, et al. COPD History Assessment in Spain (CHAIN) Cohort. Clinical application of the COPD assessment test: longitudinal data from the COPD History Assessment in Spain (CHAIN) cohort. *Chest.* 2014;146:111-22.
- Papioannou M, Pitsiou G, Manika K, Kontou P, Zarogoulidis P, Sichelidis L, et al. COPD assessment test: a simple tool to evaluate disease severity and response to treatment. *COPD.* 2014;11:489-95.
- Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, De Llano LP, et al. TAI Study Group. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016;29:142-52.
- Celli B, Tetzlaff K, Criner G, Polkey MI, Sciurba F, Casaburi R, et al. COPD Biomarker Qualification Consortium. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:1483-93.
- Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest.* 2011;140:1130-7.
- Shah PL, Herth FJ, Van Geffen WH, Deslee G, Slebos DJ. Lung volume reduction for emphysema. *Lancet Respir Med.* 2017;5:147-56.
- Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jordi R, Rodríguez-Frias F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur Respir J.* 2010;35:960-8.
- Adams SG, Anzueto A, Briggs Jr DD, Leimer I, Kesten S. Evaluation of withdrawal of maintenance tiotropium in COPD. *Respir Med.* 2009;103:1415-20.
- Finney L, Berry M, Singanayagam A, Elkin SL, Johnston SL, Mallia P. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med.* 2014;2:919-32.
- Alcázar Navarrete B, Casanova C, Miravittles M, De Lucas P, Riesco JA, Rodríguez González-Moro JM. Documento de consenso «Uso adecuado de los corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica». *Arch Bronconeumol.* 2015;51:193-8.
- Kunz LI, Ten Hacken NH, Lapperre TS, Timens W, Kerstjens HA, Van Schadewijk A, et al. GLUCOLD Study Group. Airway inflammation in COPD after long-term withdrawal of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J.* 2017;49. pii: 1600839.
- Van der Valk P, Monnikhof E, Van del Palen J, Zielhuis G, Van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The COPE study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1358-63.
- Rossi A, Guerriero M, Corrado A; OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res.* 2014;15:77.
- Magnussen H, Disse B, Rodríguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al; WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014;371:1285-94.
- Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodríguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4:390-8.
- Rossi A, Van der Molen T, Del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J.* 2014;44:1548-56.

INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON EPOC EN FASE ESTABLE

Puntos clave:

- La ventilación no invasiva tiene indicaciones precisas en pacientes con insuficiencia respiratoria.
- La rehabilitación pulmonar mejora la disnea, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida.
- La aplicación de programas domiciliarios de mantenimiento es una alternativa válida a la rehabilitación realizada en el hospital desde las fases iniciales de la enfermedad.
- Evitar el sedentarismo y estimular la actividad. El ejercicio físico cotidiano es un punto esencial en el manejo del paciente con EPOC, y debería prescribirse de forma individualizada.

Soporte ventilatorio no invasivo

Actualmente no hay suficiente evidencia científica para recomendar este tipo de tratamiento de forma generalizada en la EPOC estable con hipercapnia. La mayoría de los estudios y de las revisiones sistemáticas publicadas muestran unos resultados muy heterogéneos¹.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que el objetivo primario era analizar la supervivencia y se observó que mejoraba durante los 2 primeros años de utilización de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) más oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD), aunque a los 3 años y medio la supervivencia se igualaba a la de los pacientes con solo OCD².

No obstante, la indicación de la VMNI en pacientes con EPOC estable puede valorarse en un subgrupo de pacientes que presentan hipercapnia diurna importante: PaCO₂ (presión arterial de dióxido de carbono) > 55 mmHg o hipercapnia diurna (PaCO₂ > 45 mmHg) con desaturaciones nocturnas (SaO₂ [saturación arterial de oxígeno] < 90%, más del 10% del tiempo total de sueño) a pesar de la oxigenoterapia, o 2 o más hospitalizaciones anuales por insuficiencia respiratoria grave³⁻⁵.

Rehabilitación pulmonar

P7. ¿Cuándo hay que prescribir rehabilitación pulmonar en la EPOC?

Los efectos de la rehabilitación pulmonar (RP) en pacientes con EPOC están bien demostrados y establecidos⁶⁻¹⁰ (fig. 1). Desde la última actualización de la guía GesEPOC en 2014, el concepto de rehabilitación pulmonar consensuado por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) se incorpora con más énfasis como parte central del cuidado integrado del paciente crónico^{6,11}. Asimismo, la ATS y la ERS también han desarrollado una normativa con el objetivo de mejorar la implementación de la rehabilitación pulmonar, ya que —aunque la evidencia actual sigue respaldando la rehabilitación pulmonar como parte del tratamiento integral del paciente con EPOC— el acceso a los programas y la derivación por parte de los profesionales aún no está bien establecido^{6,7,12}. La nueva definición establece que “la rehabilitación pulmonar es una intervención integral basada en una evaluación exhaustiva del paciente seguida de terapias adaptadas a los pacientes —que incluyen pero no están limitadas al entrenamiento, la educación y el cambio de comportamiento— diseñadas para mejorar la

condición física y psicológica de las personas con enfermedad respiratoria crónica y promover la adherencia a largo plazo a los comportamientos que mejoran la salud”⁶.

Siguiendo la definición de rehabilitación pulmonar consensuada por la ERS y la ATS, a continuación se resumen las últimas evidencias y recomendaciones para su prescripción⁶:

- Resultados de diferentes estudios recomiendan incluir a todos los pacientes con EPOC en un programa de rehabilitación pulmonar como parte del tratamiento⁷.
- Los programas estructurados de educación terapéutica deben iniciarse en el momento del diagnóstico y hasta el final de la vida. Los programas se adaptarán a las necesidades del paciente y tendrán en cuenta la comorbilidad¹³.
- La prescripción rutinaria de incluir pacientes con EPOC leve en programas de rehabilitación pulmonar, a pesar de conseguir mejoras en variables como la calidad de vida y la capacidad de ejercicio, es una recomendación débil¹⁴.
- El ejercicio físico, iniciado durante o inmediatamente después de una agudización de la EPOC, mejora la calidad de vida y la capacidad de ejercicio; sin embargo, la heterogeneidad en el tipo de programa de rehabilitación pulmonar que se ofrece puede explicar los efectos en variables de resultado como las readmisiones hospitalarias y la mortalidad¹⁵.
- El acceso limitado a programas de rehabilitación pulmonar para pacientes con EPOC está generando un incremento en el estudio de programas que sean aplicables en la comunidad, con menor necesidad de infraestructura^{7,16,17}.
- Las intervenciones de cambio de comportamiento podrían ayudar a mejorar la participación en los programas de automanejo de la EPOC^{18,19}.
- El conocimiento sobre los efectos del uso de la tecnología para el entrenamiento físico, la educación terapéutica, la gestión de la enfermedad y la actividad física en el contexto de la rehabilitación pulmonar aún es limitado²⁰⁻²².
- Los factores psicosociales y las propias percepciones de los pacientes pueden contribuir a la adherencia y al mantenimiento a largo plazo de los efectos de la rehabilitación pulmonar¹⁸.

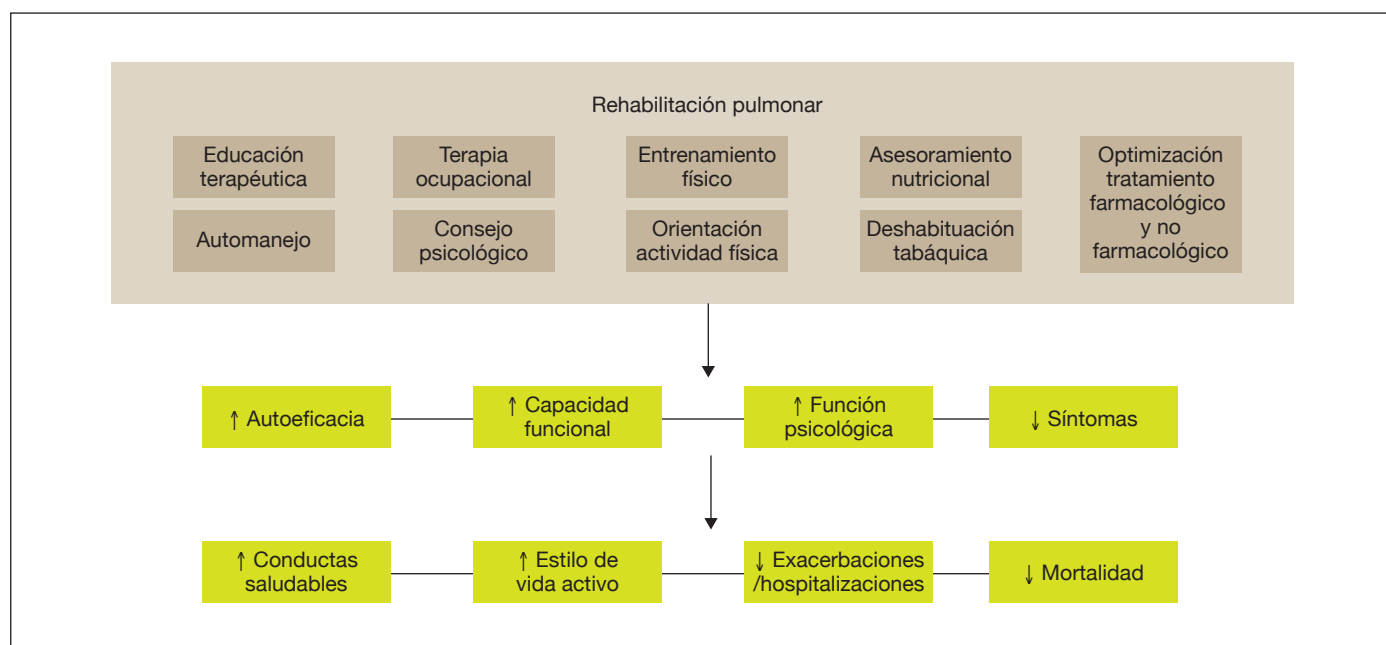


Figura 1 Los componentes de un programa de rehabilitación pulmonar completo e integrado tienen un efecto directo y positivo sobre el paciente, tanto a nivel físico como psicológico, favoreciendo que el paciente se vuelva más proactivo hacia su enfermedad, adquiriendo conductas de vida saludable y, por consiguiente, reduciendo el riesgo de exacerbaciones y mortalidad. Adaptada de Spruit et al²².

Bibliografía

- Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J*. 2007;30:293-306.
- McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catchside PG, et al; Australian trial of non-invasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation (AVCAL) Study Group. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009;64:561-6.
- Budweiser S, Jörres RA, Pfeifer M. Treatment of respiratory failure in COPD. *Int J COPD*. 2008;3:605-18.
- Goldberg A, Leger P, Hill N, Criner G. Clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, OPD, and nocturnal hypoventilation. A consensus conference report. *Chest*. 1999;116:521-34.
- Gay PC. UpToDate. Nocturnal ventilatory support in COPD. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/nocturnal-ventilatory-support-in-copd>.
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:e13-64.
- McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD003793.
- Hoffmann TC, Hons B, Maher CG, Phty B, Bphysed TB, Sherrington C, et al. Prescribing exercise interventions for patients with chronic conditions. *CMAJ*. 2016;188:510-8.
- Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al; British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*. 2013;68 Suppl 2:ii1-30.
- Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: an official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36:75-83.
- Nici L, ZuWallack R. An Official American Thoracic Society Workshop Report: The Integrated Care of the COPD Patient. *Proc Am Thorac Soc*. 2012;9:9-18.
- Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhon MA, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: Enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1373-86.
- World Health Organization. Therapeutic patient education: continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases: report of a WHO working group. Copenhagen: Regional Office for Europe; 1998. Disponible en: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/145294/E63674.pdf
- Rugbjerg M, Iepsen UW, Jørgensen KJ, Lange P. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD with mild symptoms: a systematic review with meta-analyses. *Int J COPD*. 2015;10:791-801.
- Puhon MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(12):CD005305.
- Alison JA, McKeough ZJ. Pulmonary rehabilitation for COPD: Are programs with minimal exercise equipment effective? *J Thorac Dis*. 2014;6:1606-14.
- Coultas A. A Lifestyle Physical Activity Intervention for Patients with COPD: A Randomized Controlled Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:1-44.
- Sohanpal R, Steed L, Mars T, Taylor SJ. Understanding patient participation behaviour in studies of COPD support programmes such as pulmonary rehabilitation and self-management: a qualitative synthesis with application of theory. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15054.
- Singh S. One Step at a Time. Lifestyle Physical Activity Interventions. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:586-7.
- Mitchell KE, Johnson-Warrington V, Apps LD, Bankart J, Sewell L, Williams JE, et al. A self-management programme for COPD: A randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2014;44:1538-47.
- Ringbaek TJ, Lavesen M, Lange P. Tablet computers to support outpatient pulmonary rehabilitation in patients with COPD. 2016;1:1-6.
- Spruit MA, Pitta F, McAuley E, ZuWallack RL, Nici L. Pulmonary rehabilitation and physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:924-33.

ACTIVIDAD FÍSICA

P6. ¿Cómo prescribir actividad física y qué estrategias puedo utilizar para que el paciente con EPOC realice actividad física?

Puntos clave:

- Las estrategias y recomendaciones de actividad física (AF) deben estar adaptadas a la vida cotidiana del paciente. El paciente debe ser

parte activa en la decisión de la prescripción y de las estrategias para aumentar su AF.

- La prescripción de AF debe ser individualizada, y debe tener en cuenta la capacidad de ejercicio, la morbilidad y/o discapacidad, el entorno familiar y social, y los factores de comportamiento y culturales del paciente con EPOC.
 - Usar recomendaciones de AF en intervalos cortos de tiempo (mínimo 10 min) repartidos durante el día, en lugar de la recomendación general de 30 min de AF moderada en los pacientes con EPOC más grave.
 - Las intervenciones de AF que se centren en el aumento de esta y en combinación con programas de entrenamiento físico más largos (> 12 semanas) pueden tener un mayor impacto en la AF del paciente con EPOC, ya que podrían facilitar un cambio de comportamiento del paciente hacia una vida más activa.
 - Las estrategias de AF con retroalimentación de un monitor de actividad o tecnología (aplicaciones móviles) son intervenciones prometedoras para incrementar los niveles de AF de los pacientes con EPOC.
 - Las intervenciones conductuales pueden ser una estrategia efectiva para conseguir un aumento en la práctica de AF en pacientes con EPOC.

La AF en el paciente con EPOC ha generado un creciente interés científico en los últimos años¹. La importancia de la prescripción de AF a los pacientes con EPOC viene determinada entre otros factores por: *a)* la alta morbilidad relacionada con la EPOC²; *b)* la evidencia de que la inactividad física se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad y de presentar reagudizaciones³; *c)* si se comparan con individuos sanos de la misma edad, los pacientes con EPOC tiene un nivel de AF más bajo⁴; *d)* las comorbilidades que pueden presentar los pacientes con EPOC también mejoran con la práctica regular de AF⁵; *e)* la inactividad física está asociada a una progresión de la intolerancia al ejercicio y de la afectación muscular⁶; *f)* los niveles bajos de AF se dan incluso en pacientes con EPOC leve, lo que hace pensar en la necesidad de intervenciones tempranas para reducir así el riesgo de presentar comorbilidades futuras en sujetos con EPOC y, posiblemente, la progresión de la enfermedad^{7,8}; *g)* la AF en pacientes con EPOC depende de factores psicológicos y de comportamiento, sociales, ambientales y culturales⁹, y *h)* es fundamental que el profesional sanitario esté convencido de que la prescripción de AF debe formar parte del tratamiento de todo paciente con EPOC¹⁰.

Hasta la fecha no se han establecido recomendaciones específicas sobre el grado de AF que deberían mantener los pacientes con EPOC. Sin embargo, en general son bien aceptadas las recomendaciones generales sobre los beneficios de realizar AF moderada un mínimo de 30 min al día 5 días por semana (o el equivalente a 1.000 kcal/semana), como las del American College of Sports Medicine¹¹. Se considera AF moderada si el paciente reporta una sensación de disnea y/o fatiga entre 4 y 6 según la escala de Borg modificada. Recientemente, Demeyer et al¹² han demostrado que la diferencia mínima clínicamente importante tras un programa de rehabilitación pulmonar de 3 meses de duración oscila entre un incremento de 600 y 1.100 pasos al día. Además, en los pacientes que presentaron un aumento de más de 600 pasos al día disminuyeron los reingresos hospitalarios.

No hay un claro consenso establecido en relación con los determinantes que influyen en la AF en pacientes con EPOC. No obstante, recientemente Miravittles et al¹³ observaron que —tras ajustar por la edad y la gravedad de los síntomas— la mala percepción de la salud, la gravedad de la EPOC y la depresión fueron los principales factores asociados con un menor tiempo de marcha en pacientes con EPOC¹⁴. En relación con lo anterior, en los pacientes de la cohorte PAC-COPD (Phenotype and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease) se observó que los sujetos con EPOC grave y muy grave realizaban sus actividades diarias en períodos más cortos y en menor número que los pacientes en fases leves y moderadas de la enfermedad¹⁵. Este patrón

Tabla 1. Ensayos clínicos controlados aleatorizados en relación con diferentes estrategias para incrementar el nivel de actividad física, clasificados por instrumento de evaluación (cuestionario y/o diario, acelerómetros y podómetros) y ordenados por autor

Autores	Intervención	Instrumento de medida
<i>Cuestionarios/diarios de AF</i>		
Bendstrup (1997) ¹ Faager (2004) ² Ries (1995) ³	Programa de RP	¹ Cuestionario sobre actividades de la vida diaria, puntuación específica para EPOC ² Cuestionario "Stanford Health Assessment" ³ Adaptación del cuestionario de autoeficacia
Berry (2010) Duiverman (2011)	Programa de RP + automanejo Programa de RP + CPAP nocturna	Cuestionario "CHAMPS Physical Activity Questionnaire for Older Adults" Cuestionario "Groningen Activity and Restriction Scale"
Engström (1999) Faulkner (2010)	Programa de RP + programa de marcha Programa de RP + consejos de AF	Cuestionario "Sickness Impact Profile" Cuestionario "Stanford 7-day physical activity recall questionnaire"
Kesten (2008) ¹ Shioya (2008) ²	Broncodilatador	¹ Cuestionario no validado ² Cuestionario "London Chest Activities of Daily Living Scale"
Mohammadi (2013) Nield (2007)	Programa de RP domiciliaria Ejercicios respiratorios	Cuestionario "Barthel index" Cuestionario "Human Activity Profile"
Pleguezuelos (2013) Steele (2008)	Consejos de AF Programa de marcha + consejos de AF	Diario de marcha diaria Cuestionario "Walking Self-Efficacy"
Vergeret (1989) Weekes (2009)	Oxigenoterapia Suplementación nutricional	Cuestionario no validado Cuestionario "Townsend score"
Yohannes (2003)	Programa de marcha + oxigenoterapia	Cuestionario "Barthel index"
<i>Monitores de AF: acelerómetros</i>		
Borges (2014) ¹ Larson (2014) ²	Entrenamiento de resistencia	¹ Acelerómetro DynaPort ² Acelerómetro Actigraph 7164
Breyer (2010) ¹ Pomidori (2012) ²	Programa de marcha	¹ Acelerómetro DynaPort ² Acelerómetro SenseWear Armband PRO3
Casaburi (2012) ¹ Sandland (2008) ²	Oxigenoterapia	¹ Acelerómetro RT3 ² Acelerómetro Gaehwiler Z80
Dal Negro (2010) ¹ Dal Negro (2012) ¹ Goris (2003) ²	Suplementación nutricional	¹ Acelerómetro SenseWear Armband PRO3 ² Acelerómetro Tracmor
Nguyen (2009) Probst (2011) ¹ Sewell (2005) ² Sewell (2010) ²	Consejos de AF Programa de RP	Acelerómetro Sptepwatch 3 ¹ Acelerómetro Dynaport y SenseWear Armband PRO3 ² Acelerómetro Gaehwiler Z80
Steele (2008) Troosters (2014) Watz (2014)	Programa de marcha + consejos de AF Broncodilatador	Acelerómetro RT3 Acelerómetro SenseWear Armband PRO3
<i>Monitores de AF: podómetros</i>		
Altenburg (2015) ¹ Hospes (2009) ¹ Mendoza (2015) ² Tabak (2013) ¹	Consejos de AF	¹ Podómetro Yamax Digi Walker SW-200 ² Podómetro Tanita PD724
Bauldoff (2002) De Blok (2006) Duiverman (2008) Effing (2011)	Programa de marcha Programa de RP + consejos AF Programa de RP + CPAP nocturna RP más automanejo	Podómetro Sportline 342 + diario de AF Podómetro Yamax Digi Walker SW-200 Podómetro Yamax Digi Walker SW-200 Podómetro Yamax Digi Walker SW-200

AF: actividad física; CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias; RP: rehabilitación pulmonar. Modificada de Mantoani et al¹⁶.

debería tenerse en cuenta en el momento de recomendar y prescribir AF a los pacientes más graves, ya que la AF debería realizarse en varios intervalos cortos de tiempo (mínimo 10 minutos) a lo largo del día, en lugar de recomendar intervalos más largos de 20-30 min seguidos.

Por lo tanto, la prescripción de AF es un acto complejo porque interviene una combinación de factores individuales, socioculturales y ambientales que habrá que tener en cuenta^{9,10}. En consecuencia, y ante la falta de evidencia y consenso en la prescripción y en las estrategias para aumentar la AF en los pacientes con EPOC, se deben plantear estrategias adaptadas a la vida cotidiana pactadas con el propio paciente.

Hasta la fecha se han descrito múltiples estrategias para incrementar o consolidar la AF en pacientes con EPOC (p. ej., consejos sobre la propia AF, suplementos nutricionales, oxigenoterapia, utilización de broncodilatadores, electroestimulación muscular, ventilación no invasiva nocturna o programas de rehabilitación, etc.)^{9,16}. En la tabla 1 se describen ECA en los que se realizó una intervención de AF y la varia-

ble de medida utilizada para valorar la AF en pacientes con EPOC. En una revisión sistemática reciente realizada por Mantoani et al¹⁶ se concluye que, a pesar de la heterogeneidad de las variables y de la baja calidad de los trabajos, las intervenciones con programas de rehabilitación pulmonar superior a 12 semanas tienen un impacto positivo en el incremento de la AF. Este resultado coincide con las conclusiones obtenidas por Ng et al¹⁷ que confirmaron que los programas de rehabilitación pulmonar incrementan los niveles de AF en un grado equivalente a 5 min más de actividad al día¹⁸. La retroalimentación que obtiene el paciente al llevar un podómetro o un monitor de actividad (incluyendo la más reciente tecnología de las aplicaciones móviles) constituye una herramienta muy útil para incrementar la práctica de AF y optimizar la tasa de éxito de los programas de asesoramiento de AF en pacientes con EPOC^{16,19}.

Otras alternativas más específicas recogidas en la revisión de Mantoani et al¹⁶ —como la intervención dietética en pacientes con caquexia y la ventilación no invasiva nocturna asociada a ejercicio en

sujetos con hipercapnia— parecen mejorar los niveles de AF en estos grupos de pacientes. La oxigenoterapia a largo plazo (≥ 8 semanas) y la electroestimulación muscular no presentan un impacto significativo en los niveles de AF, pero podrían utilizarse como coadyuvantes de otras intervenciones. Por último, los autores encontraron que los broncodilatadores podrían incrementar los niveles de actividad de la vida diaria en sujetos EPOC¹⁶.

Es importante recordar que la AF supone un comportamiento complejo, y como tal, difícil de modificar. Cambiar la actitud del paciente con EPOC frente a la AF requiere una aproximación interdisciplinar en la que se incluyan las ciencias médicas, las ciencias sociales y las ciencias del comportamiento, y las intervenciones deben estar basadas en modelos teóricos de cambio de conducta⁹. La última guía sobre AF en EPOC de la ERS destaca que el papel del soporte social y el uso de técnicas específicas para la modificación de la conducta proporcionan mejor contacto y mayor motivación para el cambio, por lo que constituyen componentes centrales para lograr una mayor efectividad de las intervenciones conductuales⁹.

En la práctica se debería motivar a los pacientes con EPOC para que incrementen su nivel de AF y transmitirles de forma clara los beneficios que aporta a la enfermedad¹⁰. Las estrategias dirigidas a incrementar la motivación para la realización de AF, y por lo tanto la adherencia a la práctica de AF, deberían contemplar unos objetivos específicos, medibles, alcanzables, realistas y por escrito, por lo que se debe conseguir que el paciente desempeñe un papel activo en el control de su enfermedad^{9,10}.

Bibliografía

- García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006;61:772-8.
- GBD 2015. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-602.
- Vaes AW, García-Aymerich J, Marott JL, Benet M, Groenen MT, Schnohr P, et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2014;44:1199-209.
- Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:972-7.
- Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD001800.
- Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Mueller KC, Schaper M, Sack AL, et al. Disease Progression and Changes in Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:295-306.
- Van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, Langer D, Burtin C, Decramer M, et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax*. 2013;68:962-3.
- Van Remoortel H, Hornikx M, Langer D, Burtin C, Everaerts S, Verhamme P, et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:30-8.
- Spruit MA, Pitta F, McAuley E, ZuWallack RL, Nici L. Pulmonary Rehabilitation and Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:924-33.
- Pleguezuelos E, Ramon MA, Moreno E, Miravittles M. Caminar al menos 30 minutos al día 5 días por semana. ¿Por qué y cómo prescribir ejercicio físico en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica? *Med Clin (Barc)*. 2015;144:418-23.
- Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1435-45.
- Demeyer H, Burtin C, Hornikx M, Camillo CA, Van Remoortel H, Langer D, et al. The Minimal Important Difference in Physical Activity in Patients with COPD. *PLoS One*. 2016;11:e0154587.
- Miravittles M, Cantoni J, Naberan K. Factors associated with a low level of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2014;192:259-65.
- Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, De Batlle J, Rabinovich RA, Raste Y, et al; PROactive consortium. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax*. 2014;69:731-9.
- Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, Balcells E, Rodríguez DA, Farrero E, De Batlle J, et al. Physical activity in COPD patients: patterns and bouts. *Eur Respir J*. 2013;42:933-1002.
- Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, MacNee W, Rabinovich RA. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2016;48:69-81.
- Ng LW, Mackney J, Jenkins S, Hill K. Does exercise training change physical activity in people with COPD? A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2012;9:17-26.
- Hill K, Gardiner PA, Cavalheri V, Jenkins SC, Healy GN. Physical activity and sedentary behaviour: applying lessons to chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J*. 2015;45:474-82.
- Spruit MA, Burtin C, De Boever P, Langer D, Vogiatzis I, Wouters EF, et al. COPD and exercise: does it make a difference? *Breathe (Sheff)*. 2016;12:e38-49.

NUTRICIÓN

El mantenimiento de un estado nutricional óptimo en los pacientes con enfermedades respiratorias es crucial. La malnutrición produce una situación de riesgo y tiene efectos negativos en la evolución de la enfermedad, acompañándose de mayor morbimortalidad. En la repercusión de la desnutrición sobre el aparato respiratorio se ven afectados la musculatura respiratoria, el parénquima pulmonar y el sistema inmunitario¹².

La valoración del estado nutricional del paciente se convierte en una necesidad para poder detectar de forma temprana a los sujetos con mayor riesgo de desnutrición y establecer el grado de soporte nutricional que se va a aplicar. La valoración de estos pacientes debe incluir: estudio dietético, antropométrico (peso, talla, índice de masa corporal, pliegue cutáneo), estudio hematológico, bioquímico e inmunológico³. Técnicas como la bioimpedancia eléctrica son muy útiles para conocer la composición corporal. En pacientes con déficit nutricional se pueden seguir las estrategias indicadas en la tabla 1.

La obesidad es otro aspecto importante y cada vez más frecuente en la EPOC. Puede limitar la capacidad de ejercicio, producir restricción respiratoria y agravar la disnea. En estos casos es esencial el consejo dietético.

ESTRATEGIAS DE AUTOCUIDADO

Los pacientes con EPOC deberían participar en programas de educación encaminados a enseñar las habilidades necesarias en el manejo de la enfermedad. Las prácticas para el autocuidado comprenden las actividades orientadas a mantener y mejorar el estado de salud y el bienestar, y constituyen una estrategia importante para la protección de la salud y la prevención de la enfermedad. Entre ellas se encuentran⁴:

- Protegerse de las sustancias nocivas del ambiente (mascarillas).
- Mantener en el domicilio un ambiente óptimo (45% de humedad y temperatura de 19-21 °C).

Tabla 1
Estrategias de alimentación

- Se deben realizar 5-6 comidas al día, repartidas en pequeñas cantidades, comer despacio y masticar bien
- Consumir 3-4 raciones de fruta para asegurar la ingesta de vitaminas y minerales
- Consumir pescado 2-3 veces a la semana, considerando que al menos dos sean de pescado azul (sardina, boquerón, bonito, caballa, salmón)
- Disminuir el consumo de grasa animal
- Usar preferentemente aceite de oliva virgen para cocinar y condimentar
- No consumir alimentos muy fríos o muy calientes, ya que pueden provocar sensación de tos y/o ahogo
- Tomar abundantes líquidos (aproximadamente 1,5-2 l), siempre que no haya contraindicación al respecto

- Realizar correctamente el tratamiento. No solo es importante tomar la medicación, sino saber para qué sirve y cómo administrársela.
- El ejercicio regular desempeña un papel fundamental para mantener la forma física.
- Asegurar una higiene del sueño: establecer rutinas para acostarse, levantarse y descansar. Evitar la toma de alimentos que contengan cafeína y alcohol.
- La ingesta moderada de alcohol no está formalmente contraindicada en los pacientes con EPOC sin otras complicaciones. No es recomendable tomarlo durante la cena, para evitar el posible efecto sobre el patrón del sueño.
- La presencia de disnea y el uso de los equipos de oxigenoterapia pueden disminuir el deseo y la actividad sexual. Estas circunstancias no deben ser una limitación.
- No descuidar la higiene personal. Si se produce fatiga, adaptar las actividades a la situación (lavarse despacio, sentado y usando toallas pequeñas para secarse).
- Utilizar ropa holgada, adecuada a cada época del año.
- No renunciar a disfrutar. Mantener el interés en realizar actividades ludicosociales. Utilizar estrategias de distracción (técnicas de relajación, vacaciones).

P8. ¿Cuáles son los componentes básicos de un programa de educación terapéutica estructurada?

Puntos clave:

- La atención integrada y el papel activo del paciente son básicos en el manejo de las enfermedades crónicas.
- Todo paciente crónico debe tener acceso a programas estructurados de educación terapéutica y un plan individualizado de tratamiento.
- Un programa de autocuidado debe ser estructurado, personalizado y multicomponente.

La alta prevalencia de enfermedades crónicas provoca un elevado impacto sociosanitario que genera disfunciones en los sistemas de salud. Los modelos de salud actuales no cubren las necesidades de los pacientes crónicos. El modelo de atención a pacientes crónicos propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el marco conceptual para el desarrollo de nuevos programas de atención a la cronicidad⁵. Los servicios de atención integrada y el papel activo del paciente son dos de sus componentes principales.

Se dispone de escasa información en relación con la implantación del modelo de atención a crónicos en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, como la EPOC. El grupo de Adams et al⁶ demostró que los pacientes con EPOC que recibieron intervenciones con 2 o más componentes precisaron menos ingresos hospitalarios por exacerbación grave de la EPOC y un menor tiempo de estancia hospitalaria.

Convivir con una enfermedad crónica no es fácil, y menos cuando el tratamiento autoadministrado es complejo. Conseguir una adecuada adhesión terapéutica es uno de los retos más importantes y una pieza clave en el tratamiento, aunque resulta un proceso complejo al estar influido por múltiples factores: relacionados con el paciente, con el profesional, con el sistema sanitario, con la enfermedad y con los propios fármacos⁵.

La OMS define la adherencia terapéutica como “el grado en que el comportamiento de una persona —tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios en el modo de vida— se corresponde con las recomendaciones acordadas con un prestador de asistencia sanitaria”. De ahí la importancia de la educación terapéutica (ET)⁵. Su objetivo es ayudar al paciente a adquirir los recursos necesarios para gestionar óptimamente su vida, estar informado y participar en la toma de decisiones sobre su salud y su enfermedad compartidas con el profesional sanitario que le atiende⁷.

Tabla 2

Aspectos que debería incluir un programa de educación terapéutica

- Conocer la enfermedad
- Asegurar la administración del tratamiento de forma correcta
- Saber identificar de forma temprana las exacerbaciones y saber cómo actuar
- Incorporar y mantener un estilo de vida con los cambios recomendados
- Evitar comportamientos de riesgo
- Acudir a las citas programadas
- Conocimiento y control de las comorbilidades
- Tener una actitud proactiva

La OMS aconseja que todo paciente crónico debería tener acceso a programas estructurados de ET y a un plan individualizado de tratamiento, siendo imprescindible que los profesionales de la salud adquieran los conocimientos necesarios para poder desarrollar estos programas, aunque actualmente el nivel de formación en este campo es limitado⁷.

Para poder planificar un programa de ET individualizado hay que tener en cuenta las prioridades del paciente, la complejidad del tratamiento y los modelos de salud. La OMS aconseja, con anterioridad al desarrollo de un programa de ET, efectuar una evaluación global del paciente basada en 5 dimensiones: los modelos de salud, los factores socioeconómicos, los factores relacionados con el tratamiento, los relacionados con el paciente y, finalmente, los relacionados con la enfermedad⁷.

La EPOC, al igual que el resto de enfermedades crónicas más prevalentes, presenta una baja adhesión terapéutica que genera un aumento de las exacerbaciones, del número de hospitalizaciones y de la mortalidad⁸. La ET por sí sola no tiene impacto en la utilización de recursos sanitarios y en el estado funcional del paciente. Sin embargo, cuando los programas de ET van acompañados de otras intervenciones, los resultados son positivos⁹.

Según una revisión Cochrane¹⁰, las intervenciones de autocuidado en pacientes con EPOC se asocian con una mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud, una reducción de los ingresos hospitalarios y una mejoría en la percepción de disnea medida con la escala modificada del Medical Research Council. Sin embargo, la heterogeneidad entre las intervenciones, la diversidad de las poblaciones estudiadas, los diferentes períodos de seguimiento y la variedad de las medidas de resultado dificultan la formulación de recomendaciones claras con respecto a la forma y el contenido más efectivos de autocuidado en la EPOC.

El último consenso de expertos de la European Respiratory Society¹¹ concluye que —con la finalidad de motivar, participar y apoyar a los pacientes para adaptarse de forma positiva a comportamientos saludables y desarrollar habilidades para gestionar mejor su enfermedad— un programa de autocuidado debe ser estructurado, personalizado y multicomponente. Las técnicas de cambio de comportamiento se utilizan para conseguir la motivación, la confianza y la competencia del paciente.

Los estudios publicados en la bibliografía no son concluyentes en concretar el programa de ET óptimo para la EPOC. Un metaanálisis reciente mostró que la mayor duración de las intervenciones de autocuidados genera una reducción de las hospitalizaciones por todas las causas¹².

El grupo de trabajo de GESEPOC propone los componentes esenciales de un programa de ET para la EPOC (tabla 2), si bien estos aspectos deben ser validados con futuros trabajos de investigación. Los materiales de soporte utilizados para el desarrollo de las intervenciones educativas deben basarse en las guías clínicas y deberían estar validados^{13,14}.

Bibliografía

- Juan Díaz M, Serrano Lázaro A, Mesejo Arizmendi A. Aspectos nutricionales de la patología pulmonar. *Nutr Clin Med*. 2008;2:141-54.
- Alcolea Batres S, Villamor León J, Álvarez-Sala R. EPOC y estado nutricional. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:283-8.
- Martín Salinas C, Motilla Valeriano T. Valoración del estado nutricional. En: Martín Salinas C, Motilla Valeriano T, Díaz Gómez J, Martínez Montero P, editores. *Nutrición y Dietética*. 2.ª ed. Madrid: DAE; 2002. p. 301-19.
- Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Atención primaria: conceptos, organización y práctica clínica. Barcelona: Elsevier; 2008. p. 991-1006.
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1.
- Adams SG, Smith PK, Allan PF, Anzueto A, Pugh JA, Cornell JE. Systematic review of the chronic care model in chronic obstructive pulmonary disease prevention and management. *Arch Intern Med*. 2007;167:551-61.
- World Health Organization. Therapeutic Patient Education. Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Diseases. Copenhagen: Regional Office for Europe; 1998. Disponible en: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/145294/E63674.pdf
- Bryant J, McDonald VM, Boyes A, Sanson-Fisher R, Paul C, Melville J. Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res*. 2013;14:109.
- Hernández C, Alonso A, García-Aymerich J, Serra I, Martí D, Rodríguez-Roisin R, et al; NEXES consortium. Effectiveness of community-based integrated care in frail COPD patients: a randomised controlled trial. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15022.
- Zwerink M, Brusse-Keizer M, Van der Valk PD, Zielhuis GA, Monnikhof EM, Van der Palen J, et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD002990.
- Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, Trappenburg J, Lenferink A, Cafarella P, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J*. 2016;48:46-54.
- Jonkman NH, Westland H, Trappenburg JC, Groenwold RH, Bischoff EW, Bourbeau J, et al. Characteristics of effective self-management interventions in patients with COPD: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48:55-68.
- Hernández C, editor. Controlando la EPOC. Barcelona: Área de enfermería y fisioterapia. SEPAR; 2002. Disponible en: http://issuu.com/separ/docs/controlando_la_epoc.?e=3049452/2566273.
- McGill University Health Centre. Living well with COPD. Disponible en: <http://www.livingwellwithcopd.com/>.

EL MODELO DE ATENCIÓN A CRÓNICOS EN LA EPOC

P9. ¿Cuáles son los componentes de los modelos de atención integrada en la EPOC?

Puntos clave:

- Existe una gran heterogeneidad en los modelos de atención integrada experimentados en la EPOC.
- En general los servicios de atención integrada en EPOC mejoran la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo y reducen los ingresos hospitalarios y la estancia media.

La EPOC genera un elevado impacto sanitario y social. Los actuales sistemas de salud están diseñados para atender episodios agudos, orientados a curar, pero no al cuidado integral del paciente. En general, son modelos fragmentados y escasamente multidisciplinares. Las guías clínicas por enfermedades no cubren las manifestaciones sistémicas y comorbilidades frecuentes que contribuyen a la carga de la enfermedad. Se necesitan servicios innovadores, con soporte tecnológico, que mejoren la eficiencia y contribuyan a entender mejor los mecanismos subyacentes de las enfermedades crónicas¹⁻³. No existe un modelo universal de gestión de enfermedades crónicas, pero sí marcos conceptuales que han demostrado mejores resultados. En una revisión sistemática⁴ se evaluaron los diferentes modelos. El más utilizado fue el Chronic Care Model (CCM), pero los estudios relacionados con la EPOC fueron anecdóticos. El CCM propuesto por la OMS (fig. 1) identifica seis áreas relevantes que habría que tener en cuenta a la hora de plantear programas innovadores. Los servicios de aten-

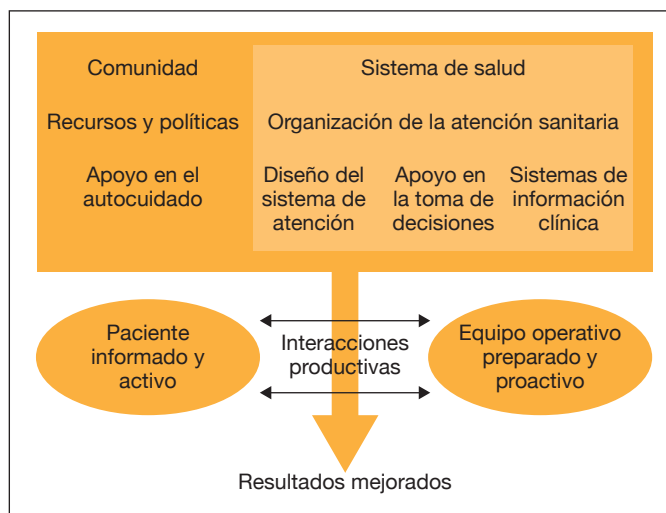


Figura 1 Modelo de atención a crónicos.

ción integrada (SAI) son uno de sus componentes principales. Algunos ensayos clínicos demuestran una mejora en los resultados mediante la implantación de todos los elementos del modelo de forma simultánea, aunque, en otros, los resultados son negativos. Su eficacia es limitada y las intervenciones pueden no ser extrapolables de un sistema sanitario a otro. En los estudios controlados se identifican limitaciones potenciales para el análisis de efectividad y/o eficiencia. Finalmente, el despliegue real del modelo ha tenido un cierto éxito dentro de un único proveedor, pero hay poca evidencia en cuanto se aplica en distintos sistemas de salud.

Tras una revisión exhaustiva de la bibliografía, la información disponible en relación con la efectividad del CCM en la EPOC es escasa y heterogénea. En una primera revisión sistemática publicada en 2007⁵ se concluyó que al incluir dos o más componentes del CCM se produce una disminución de las hospitalizaciones, de las visitas a urgencias y de los días de ingreso. En revisiones posteriores se concluye que el CCM en la EPOC presenta alta heterogeneidad en las intervenciones, los componentes evaluados, el tipo de profesionales involucrados y el tipo de estudios⁶.

Servicios de atención integrada

Un SAI es el conjunto articulado de acciones estandarizadas dirigidas a la cobertura de las necesidades de salud del paciente, considerando el entorno y las circunstancias. Plantea objetivos de salud en el marco de un plan global para el paciente, no necesariamente circunscrito a una enfermedad específica. Se basa en el diseño de procesos y tiene un carácter longitudinal con duración específica para cada servicio. Un paciente puede ser asignado a uno o más SAI. El despliegue de los SAI ha demostrado resultados poco concluyentes⁷.

Se requiere la integración dinámica de información (de los profesionales en los diferentes niveles asistenciales y del paciente, y la proporcionada por la investigación biomédica) con el fin de prevenir o reducir el impacto de la enfermedad (evaluación del riesgo); realizar un diagnóstico precoz e implementar intervenciones coste-efectivas. Los cuatro desafíos clínicos de la EPOC donde los SAI deberían poder tener un papel relevante son: a) diagnóstico precoz y monitorización de la progresión de la enfermedad; b) pacientes con frecuentes exacerbaciones y/o tras el alta inmediata (*transitional care*); c) comorbilidad y efectos sistémicos, y d) tratamiento y seguimiento de la EPOC avanzada y final de la vida.

A la hora de plantear un SAI es importante tener en cuenta mejorar la calidad de cada una de las intervenciones y suprimir aquellas que no aportan valor. En la revisión Cochrane publicada en 2013⁸ se inclu-

yeron 26 ensayos con 2.997 pacientes (8 en atención primaria, 5 en atención primaria-hospital y 13 en el hospital) con un seguimiento de 3 a 24 meses. En las intervenciones analizadas participaron dos o más proveedores y tuvieron un carácter multidisciplinar y multitratamiento (2 o más componentes). Se concluyó que los SAI mejoran la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo, y que reducen los ingresos hospitalarios y la estancia media. Sin embargo, un estudio holandés realizado desde atención primaria con un seguimiento de 24 meses no mostró beneficio adicional en comparación con la atención habitual, a excepción de un mayor nivel de integración y de la mejoría de las actividades de la vida diaria por parte de los pacientes⁹.

El documento de consenso de ATS/ERS¹⁰ plantea que la rehabilitación pulmonar es uno de los componentes de los SAI para pacientes con enfermedad respiratoria crónica. Finalmente, la OMS¹¹ plantea la necesidad de evaluar globalmente al paciente crónico mediante seis áreas o dominios (datos sociodemográficos; modelo de salud y tipo de profesionales involucrados; trastornos crónicos y factores de riesgo; tratamiento farmacológico; intervenciones no farmacológicas, y dependencia) previamente a plantear cualquier intervención.

En este sentido, Hernández et al¹² evaluaron la eficiencia en salud de cuatro SAI (bienestar y rehabilitación; atención a los pacientes frágiles; hospitalización a domicilio, y soporte remoto al diagnóstico) en tres países con diferentes modelos asistenciales, así como las barreras para su adopción. Los cuatro SAI presentaron eficacia/efectividad, complementariedad y potencial contención de costes. Se identificaron tres aspectos fundamentales: a) la estrategia de despliegue debe adaptarse a las características del lugar y seguir un desarrollo por bloques; b) las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) deben garantizar interoperabilidad entre proveedores de salud y proporcionar herramientas colaborativas entre los actores que fomenten

la formación de los profesionales de atención primaria, y c) es necesario implementar un plan de negocio basado en el reembolso integrado de servicios. Se plantean tres futuras áreas de desarrollo: herramientas de evaluación de riesgo individual, nuevas modalidades de formación de profesionales y nuevas herramientas para la evaluación de despliegues regionales.

Por todo lo anteriormente expuesto, aunque precisa su validación, en la figura 2 se proponen cuáles deberían ser los componentes básicos de un modelo de atención integrada en la EPOC.

Servicios de atención integrada. Diagnóstico precoz

La espirometría es imprescindible para el diagnóstico de la EPOC. Varios estudios han demostrado que su calidad en atención primaria no es óptima. Hay experiencias previas positivas en el soporte remoto por especialistas basadas en páginas *web*¹³. En un estudio de colaboración (entre farmacias comunitarias, hospital y atención primaria) para la búsqueda de casos en farmacias comunitarias se detectó limitación al flujo aéreo en el 19% y se demostró que puede ser factible mediante el control remoto por parte de una enfermera de práctica avanzada; que las TIC son herramientas de soporte, y que es recomendable mejorar la coordinación entre farmacéuticos y atención primaria¹⁴.

Servicios de atención integrada. Prevención de ingresos hospitalarios

Uno de los objetivos del SAI es la prevención de ingresos hospitalarios en pacientes complejos. En un estudio liderado por un equipo multidisciplinar de neumólogos y enfermeras de práctica avanzada¹⁵ la prevención fue coste-efectiva: hubo una reducción del 40% en los ingresos hospitalarios y mejoró la gestión de los pacientes y el auto-

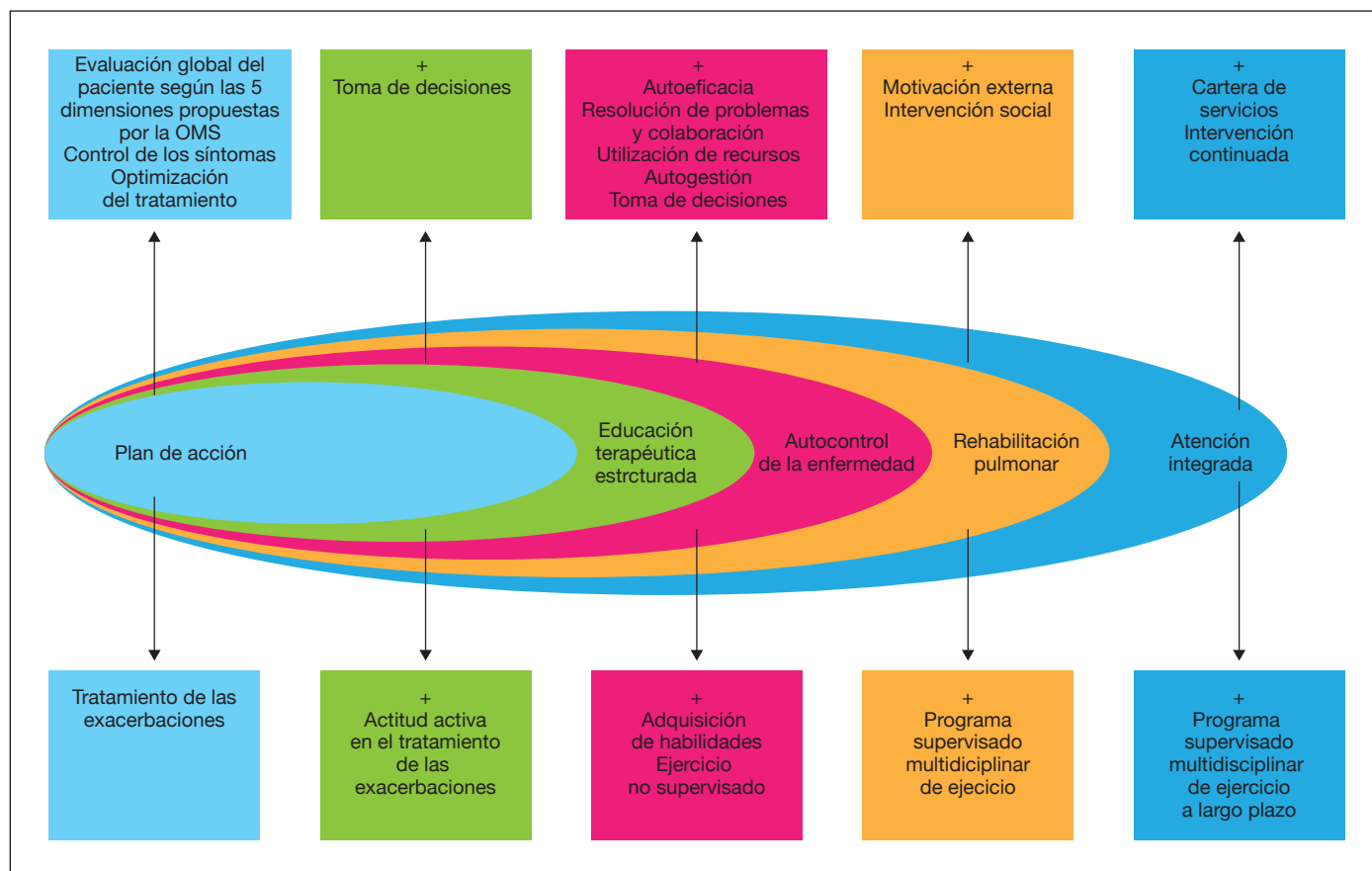


Figura 2 Componentes básicos de un modelo de atención integrada en la EPOC. Adaptada por C. Hernández de Spruit et al. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:e13-64.

control de la enfermedad. Un estudio posterior evaluó su efectividad, en condiciones reales, en pacientes con EPOC frágiles con elevado riesgo de hospitalización, pero realizado por equipos de atención primaria, con el soporte remoto de enfermería de práctica avanzada desde el hospital y con un seguimiento activo durante 12 meses y pasivo durante 6 años. Aunque no disminuyeron los ingresos hospitalarios, se produjo una disminución de las visitas a urgencias y de la mortalidad durante el seguimiento¹⁶. El principal hallazgo fue la identificación de dos aspectos que podrían explicar los resultados: a) la preparación de los equipos comunitarios dentro de un modelo integrado, y b) la necesidad de estratificar a los pacientes para permitir mejorar los resultados comunitarios, con un papel más activo de los profesionales del hospital en la comunidad.

Koff et al¹⁷ evaluaron la eficacia de los SAI con cuatro componentes: educación, autogestión, seguimiento telefónico y control remoto en domicilio. El estudio se realizó con profesionales de neumología. El grupo de intervención presentó una mejora de la calidad de vida y una tendencia hacia una reducción de la utilización de la asistencia sanitaria.

Bourbeau et al¹⁸ llevaron a cabo un programa de autocontrol —consistente en plan de acción y seguimiento telefónico por equipos hospitalarios— que redujo los ingresos hospitalarios y las visitas a urgencias durante el estudio, en comparación con el año anterior. Los pacientes mantuvieron una disminución significativa en el riesgo de hospitalización después de 2 años. Sin embargo, cuando el estudio se implantó a gran escala, se observó un aumento de la mortalidad en el grupo de intervención que obligó a interrumpir el estudio. La formación de los profesionales que realizaron la intervención fue muy limitada¹⁹.

Servicios de atención integrada. Alternativas a la hospitalización convencional

La hospitalización a domicilio y/o el alta rápida (disminución de los días de ingreso hospitalario) es un servicio seguro, factible y eficaz para pacientes medicoquirúrgicos ingresados en un hospital de agudos. Es un servicio que proporciona tratamiento diario y activo a los pacientes en su domicilio por personal hospitalario (médicos y enfermeras) debidamente formados. Los pacientes están ingresados a cargo del hospital, pero en su domicilio. Los días de ingreso en el domicilio no deben superar la estancia media hospitalaria del mismo grupo relacionado por el diagnóstico. Es un servicio ampliamente instaurado en la práctica asistencial que ha demostrado su utilidad para asegurar las transiciones en el alta hospitalaria. La hospitalización a domicilio y/o el alta rápida tienen un papel clave para el futuro de los hospitales y en la forma de trabajar de los profesionales; son el puente entre el hospital y los equipos comunitarios, especialmente en aquellos pacientes más graves²⁰⁻²⁶.

En el último metaanálisis publicado²⁴ se demuestra que, en comparación con la hospitalización convencional, la hospitalización a domicilio y/o el alta rápida disminuyen la mortalidad, los reingresos y los costes sanitarios con un alto grado de satisfacción de pacientes y profesionales.

Servicios de atención integrada. Mejora de las transiciones

Se entiende por modelos transicionales aquellos servicios limitados en el tiempo que están diseñados para garantizar la continuidad asistencial, especialmente en el período posterior al alta, para evitar el reingreso y la visita a los servicios de urgencias. Los dos modelos más conocidos son el de Naylor et al²⁷ y el de Coleman et al²⁸. Los programas deben adaptarse al lugar en que se van a implantar. Es importante que la preparación para el alta se inicie en el momento del ingreso hospitalario y tenga una duración de al menos 1 mes tras el alta. Las intervenciones deben personalizarse en función de cada paciente. Es importante tener en cuenta la necesidad de que en el proceso pos-

terior al alta participen tanto los profesionales del hospital como la comunidad. Un modelo implica “transiciones” por personal entrenado (sobre todo enfermeras y trabajadores sociales) que, tras visitar a los pacientes en el hospital, realizan su seguimiento en el domicilio y mediante llamadas telefónicas durante 4 semanas²⁸. El equipo promueve el desarrollo de habilidades en cuatro áreas clave de autocuidado: administración de medicamentos, programación y preparación para la atención del seguimiento y reconocimiento y respuesta a las “señales de alarma” que podrían indicar un empeoramiento. La intervención consiguió una reducción de los ingresos hospitalarios a los 30 días del 30% y del 17% a los 180 días, con una reducción de costes del 20%²⁹. El modelo de seguimiento a 12 meses propuesto por Naylor et al²⁷ redujo los reingresos hospitalarios en un 36%. En este programa, una enfermera de práctica avanzada entrena a los pacientes y a sus cuidadores para mejorar la gestión de su cuidado, coordina un plan de atención de seguimiento con los médicos y ofrece visitas periódicas a domicilio todos los días de la semana, con disponibilidad telefónica. En conjunto, ambos modelos dieron lugar a una disminución del 30-50% de los reingresos hospitalarios. A pesar de los buenos resultados en estudios controlados, todavía se observa una alta heterogeneidad cuando se aplica a la práctica asistencial.

Hansen et al³⁰ llegaron a la conclusión de que o bien no fue posible determinar la eficacia de los componentes específicos de las intervenciones de múltiples componentes, o no era posible identificar un diseño de intervención entre los estudios debido a la heterogeneidad de los dos componentes de la intervención y por la posible influencia del contexto. La variación en las poblaciones estudiadas, las características de la intervención, el personal, los resultados medidos y los ajustes hacen que sea difícil identificar recomendaciones definitivas para una intervención específica que deba aplicarse ampliamente.

Servicios de atención integrada. Necesidad de rediseño

Un estudio observacional y transversal planteó que los pacientes con oxigenoterapia continua domiciliaria podrían beneficiarse de los servicios de SAI valorando su efectividad, la evaluación del estado de salud y las necesidades de los pacientes. Se observó una adecuación y un cumplimiento terapéutico subóptimos, similares a los de otros estudios publicados. La evaluación integral según las seis dimensiones de la OMS permitió detectar necesidades no cubiertas y que requieren un cambio en la gestión de estos pacientes. El análisis de redes permitió investigar la asociación entre las diferentes dimensiones de fragilidad y las variables relevantes del estudio²⁹.

Se desconoce si la heterogeneidad en los efectos de las intervenciones de autocuidado en pacientes con EPOC puede explicarse por las diferencias del programa. En un metaanálisis reciente³¹ —realizado para identificar qué intervenciones de autocuidado de la EPOC son más eficaces, y tras ajustar por las características del programa— se observó que, con cada aumento en meses de la duración de la intervención, se reducía el riesgo de hospitalización por todas las causas; lo que indica que una mayor duración de las intervenciones de autocuidado da lugar a mayor reducción de las muertes durante la hospitalización de pacientes con EPOC.

Servicios de atención integrada. Cuidados paliativos

Diferentes estudios plantean la necesidad de utilizar los SAI en pacientes con enfermedad avanzada y disnea refractaria (avanzada), como la EPOC³². En el grupo de intervención se ha observado una mejoría de la disnea, de las actividades de la vida diaria y de la depresión, así como un aumento de la supervivencia, sin observar diferencias en los costes. El estudio propone incorporar los cuidados paliativos en el tratamiento de los pacientes respiratorios en fase avanzada de la enfermedad.

Telemonitorización

La telemonitorización (TM) incluye la transmisión de información por parte del paciente al sistema de salud y la consiguiente respuesta de los profesionales sanitarios. En un reciente metaanálisis en EPOC³³ se concluye que la TM disminuye los ingresos hospitalarios y las visitas a urgencias, pero no tiene impacto en la calidad de vida. Asimismo, en recientes estudios llevados a cabo en el Reino Unido^{34,35} se obtuvieron los mismos resultados. En la mayoría de estudios se compara con “la atención habitual”, a pesar de que esta no es igual en los diferentes países. Se precisan estudios en este campo para poder identificar qué grupos de pacientes podrían beneficiarse del servicio de TM (estratificación), ya que debe cubrir las comorbilidades y las diferentes necesidades del paciente e identificar experiencias de “buenas prácticas clínicas”.

Bibliografía

- Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013; 369:448-57.
- European Lung Foundation. The burden of lung disease. European lung white book [consultado 29-3-2017]. Disponible en: <http://www.erswhitebook.org/chapters/the-burden-of-lung-disease/>.
- Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005;294:716-24.
- Grover A, Joshi A. An Overview of Chronic Disease Models: A Systematic Literature Review. *Glob J Health Sci*. 2015;7:210-27.
- Adams SG, et al. Systematic review of the chronic care model in chronic obstructive pulmonary disease prevention and management. *Arch Intern Med*. 2007;167:551-61.
- Lemmens KM, Lemmens LC, Boom JH, Drewes HW, Meeuwissen JA, Steuten LM, Vrijhoef HJ, Baan CA. Chronic care management for patients with COPD: a critical review of available evidence. *J Eval Clin Pract*. 2013;9:734-52.
- Roca J, Cano I, Gomez-Cabrero D, Tegnér J. From Systems Understanding to Personalized Medicine: Lessons and Recommendations Based on a Multidisciplinary and Translational Analysis of COPD. *Methods Mol Biol*. 2016;1386:283-303.
- Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, Gussekloo J, Boland MR, Rutten-van Molken M, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD009437.
- Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ, Gussekloo J, Tsiachristas A, Stijnen T, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ*. 2014;349:g5392.
- Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al; ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1390-413.
- World Health Organization. Adherence to long term therapies. Evidence for action [consultado 29-3-2017]. Disponible en http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en.
- Hernández C, Alonso A, García-Aymerich J, Grimsó A, Vontetsianos T, García Cuyàs F, et al. Integrated care services: lessons learned from the deployment of the NEXES project. *Int J Integr Care*. 2015;15:e006
- Burgos F, Melia U, Vallverdú M, Velickovski F, Lluch-Ariet M, Caminal P, et al. Clinical decision support system to enhance quality control of spirometry using information and communication technologies. *JMIR Med Inform*. 2014;2:e29.
- García-Aymerich J, Hernandez C, Alonso A, Casas A, Rodríguez-Roisin R, Anto JM, et al. Effects of an integrated care intervention on risk factors of COPD readmission. *Respir Med*. 2007;101:1462-9.
- Casas A, Troosters T, García-Aymerich J, Roca J, Hernandez C, Alonso A et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J*. 2006;28:123-30.
- Hernández C, Alonso A, García-Aymerich J, Serra I, Martí D, Rodríguez-Roisin R, et al; NEXES consortium. Effectiveness of community-based integrated care in frail COPD patients: a randomised controlled trial. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15022.
- Koff PB, Jones RH, Cashman JM, Voelkel NE, Vandivier RW. Proactive integrated care improves quality of life in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1031-8.
- Bourbeau J, Julien M, Maltais F, Rouleau M, Beaupré A, Bégin R, et al; Chronic Obstructive Pulmonary Disease axis of the Respiratory Network Fonds de la Recherche en Santé du Québec. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med*. 2003;163:585-91.
- Fan VS, Gaziano JM, Lew R, Bourbeau J, Adams SG, Leatherman S, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2012;156:673-83.
- Leff B, Montalto M. Home hospital-toward a tighter definition. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:2141.

- Shepperd S, Doll H, Broad J, Gladman J, Liffie S, Langhorne P, et al. Early discharge hospital at home. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD000356.
- Shepperd S, Doll H, Angus RM, Clarke MJ, Liffie S, Kalra L, et al. Admission avoidanc-e hospital at home. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4) CD007491.
- Cryer L, Shannon SB, Van Amsterdam M, Leff B. Costs for 'hospital at home' patients were 19 percent lower, with equal or better outcomes compared to similar inpatients. *Health Aff (Millwood)*. 2012;31:1237-43.
- Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, et al; CHRONIC project. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2003;21:58-67.
- Leff B, Burton L, Mader SL, Naughton B, Burl J, Inouye SK, et al. Hospital at home: feasibility and outcomes of a program to provide hospital-level care at home for acutely ill older patients. *Ann Intern Med*. 2005;143:798-808.
- Montalto M. The 500-bed hospital that isn't there: the Victorian Department of Health review of the Hospital in the Home program. *Med J Aust*. 2010;193:598-601.
- Naylor MD. A decade of transitional care research with vulnerable elders. *J Cardiovasc Nurs*. 2000;14:1-14; quiz 88-9.
- Coleman EA. Falling through the cracks: challenges and opportunities for improving transitional care for persons with continuous complex care needs. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:549-55.
- Hernandez C, Aibar J, De Batlle J, Gomez-Cabrero D, Soler N, Duran-Tauleria E, et al; NEXES Consortium. Assessment of health status and program performance in patients on long-term oxygen therapy. *Respir Med*. 2015;109:500-9.
- Hansen LO, Young RS, Hinami K, Leung A, Williams MV. Interventions to reduce 30-day rehospitalization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;155:520-8.
- Jonkman NH, Westland H, Trappenburg JC, Groenwold RH, Bischoff EW, Bourbeau J, et al. Characteristics of effective self-management interventions in patients with COPD: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48:55-68.
- Block SD, Billings JA. A need for scalable outpatient palliative care interventions. *Lancet*. 2014;383:1699-700.
- Henderson C, Knapp M, Fernández JL, Beecham J, Hirani SP, Cartwright M, et al; Whole System Demonstrator evaluation team. Cost effectiveness of telehealth for patients with long term conditions (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested economic evaluation in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2013;346:f1035.
- Pinnock H, Hanley J, McCloughan L, Todd A, Krishan A, Lewis S, et al. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 2013;347:f6070.
- Chatwin M, Hawkins G, Panicchia L, Woods A, Hanak A, Lucas R, et al. Randomised crossover trial of telemonitoring in chronic respiratory patients (TeleCRAFT trial). *Thorax*. 2016;71:305-11.

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

Puntos clave:

- La cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) es eficaz en un subgrupo muy bien caracterizado de pacientes con enfisema.
- El trasplante pulmonar (TP) es una alternativa para pacientes muy graves con deterioro progresivo a pesar del tratamiento correcto.

Bullectomía

La indicación más común para la bullectomía es la disnea debida a una bulla gigante o neumotórax espontáneos secundarios. El término *bulla gigante* se usa para la bulla que ocupa más del 30% del hemitórax.

Los pacientes que más se benefician de esta técnica quirúrgica son los que tienen bullas que ocupan más del 50% del hemitórax¹. La evidencia radiológica de que la bulla comprime el tejido pulmonar adyacente es también un factor de pronóstico favorable para la cirugía.

Trasplante pulmonar

La EPOC es la indicación más frecuente de TP en todo el mundo². Es objeto de controversia si el TP proporciona un aumento significativo de la supervivencia en la EPOC o no, pero de lo que no hay duda es de que produce una mejoría en la función pulmonar, el intercambio de gases, la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida³.

Según la Internacional Society for Heart and Lung Transplantation Registry, la mejor supervivencia de estos pacientes se obtiene en receptores menores de 50 años a los que se les realiza un trasplante bi-

lateral (supervivencia del 62% a los 5 años) frente a los que son mayores de 50 años y se les realiza un trasplante unilateral (supervivencia del 48% a los 5 años)⁷.

El TP debe considerarse en pacientes con EPOC muy grave y deterioro progresivo a pesar de un tratamiento médico correcto. Las escalas multidimensionales como el BODE han tenido un gran impacto en la valoración pronóstica de la EPOC, pero no contemplan parámetros como las exacerbaciones hipercápnicas o la presencia de hipertensión pulmonar con signos de insuficiencia cardíaca.

La actual normativa SEPAR de trasplante⁴ recomienda:

1. Remitir a un paciente para trasplante si el BODE > 5.
2. Indicación de trasplante si el BODE es de 7-10 y está presente alguno de los siguientes criterios:

- Hospitalización con hipercapnia ($pCO_2 > 50$ mmHg) documentada.
- Cor pulmonale.
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo ($FEV_1 < 20\%$ y prueba de transferencia del monóxido de carbono (DLCO) < 20% o enfisema homogéneo difuso.

Técnicas de reducción de volumen pulmonar

Técnicas endoscópicas de reducción de volumen pulmonar

En los últimos años se han desarrollado métodos no quirúrgicos para reducir el volumen pulmonar mediante técnicas endoscópicas:

1. Válvulas unidireccionales que permiten la salida del aire pero no su entrada para intentar colapsar las zonas hiperinsufladas.
2. Reducción biológica del volumen pulmonar que conlleva la aplicación intrabronquial de sustancias biocompatibles que colapsan las zonas enfisematosas.
3. *Bypass* de vías aéreas con la creación de un *stent* entre el parénquima hiperinsuflado y el árbol bronquial.
4. Utilización de cables de nitinol (*coils*) que al introducirse por vía endoscópica recuperan una forma circular y retraen el tejido colindante.

La utilización de válvulas ha demostrado su eficacia en mejorar el FEV_1 , la capacidad vital forzada, la distancia caminada en 6 min y la calidad de vida de forma significativa en comparación con un grupo control de pacientes con enfisema grave sin ventilación interlobar colateral^{5,6}, aunque esta técnica no está exenta de posibles efectos adversos potencialmente graves.

Los *coils* pueden usarse de forma independiente a la presencia de ventilación interlobar colateral en pacientes con enfisema grave. En una serie amplia de pacientes, esta técnica demostró mejorar de forma significativa el FEV_1 , reducir el atrapamiento aéreo y mejorar la distancia caminada en 6 min hasta el año de seguimiento, con escasos efectos adversos⁷.

Técnicas quirúrgicas de reducción de volumen pulmonar

Las técnicas de reducción pulmonar son una opción válida para un grupo reducido de pacientes con enfisema grave. La CRVP consiste en eliminar las zonas pulmonares enfisematosas que no contribuyen al intercambio gaseoso para permitir una mejor mecánica ventilatoria del resto del parénquima pulmonar.

Algunos estudios demuestran que la CRVP mejora los síntomas, la función pulmonar, la tolerancia al ejercicio y aumenta la supervivencia en un grupo definido de pacientes enfisematosos^{8,9}.

El estudio más amplio realizado hasta la fecha (National Emphysema Treatment Trial) ha demostrado que los pacientes que se benefi-

cian en mayor medida de la CRVP son aquellos con enfisema en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio. Por el contrario, los pacientes con un $FEV_1 < 20\%$ y enfisema homogéneo o $FEV_1 < 20\%$ y DLCO < 20%, son los que no obtienen beneficio de la CRVP¹⁰.

En los pacientes enfisematosos con déficit de alfa-1 antitripsina el beneficio de la CRVP es menor y su efecto beneficioso de menor duración¹¹. Debido a su mortalidad precoz y a la reducción de los efectos beneficiosos con el tiempo, la CRVP es una técnica cada vez menos utilizada a favor de las técnicas de reducción de volumen endoscópicas. Para la evaluación de la indicación de las técnicas de reducción de volumen pulmonar es importante remitir al paciente a un centro de referencia con experiencia en las diversas opciones, donde se podrá evaluar la más adecuada según las características individuales de cada caso¹².

Bibliografía

1. Martínez FJ. Bullectomy for giant bullae in COPD. UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/bullectomy-for-giant-bullae>
2. Christie TD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation Report-2008. J Heart Lung Transplant. 2008;27:957-69.
3. Lahzami S, Aubert JD. Lung transplantation for COPD- evidence-based? Swiss Med Wkly. 2009;139:4-8.
4. Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol. 2011;47:303-9.
5. Klooster K, Ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, Van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. N Engl J Med. 2015;373:2325-35.
6. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, et al; IMPACT Study Team. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194:1073-82.
7. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, Stanzel F, Kessler R, Marquette CH, et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. Thorax. 2014;69:980-6.
8. Berger RL, Decamp MM, Criner GJ, Celli BR. Lung volume reduction therapies for advanced emphysema: an update. Chest. 2010;138:407-17.
9. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial (NETT): a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;118:518-28.
10. National Emphysema Treatment Trial Research. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med. 2003;348:2059-73.
11. Martínez FJ. Lung volume reduction surgery in COPD. UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/lung-volume-reduction-surgery-in-copd>
12. Shah PL, Herth FJ, Van Geffen WH, Deslee G, Slebos DJ. Lung volume reduction for emphysema. Lancet Respir Med. 2017;5:147-56.

AGUDIZACIÓN DE LA EPOC

Puntos clave:

- La agudización se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica caracterizado por un empeoramiento mantenido de síntomas respiratorios.
- Es necesario distinguir una nueva agudización de un fracaso terapéutico previo o de una recaída.
- El diagnóstico de una agudización de la EPOC consta de 3 pasos esenciales: a) diagnóstico diferencial; b) establecer la gravedad, y c) identificar su etiología.
- En la agudización de la EPOC de cualquier intensidad, la principal intervención es optimizar la broncodilatación, aumentando la dosis y/o la frecuencia de los broncodilatadores de acción corta.
- Los antibióticos están especialmente indicados en presencia de esputo purulento.
- Se deberá emplear una pauta corta de corticoides sistémicos en las agudizaciones moderadas, graves o muy graves.
- La administración de oxígeno, cuando esté indicada, debe realizarse siempre de forma controlada.

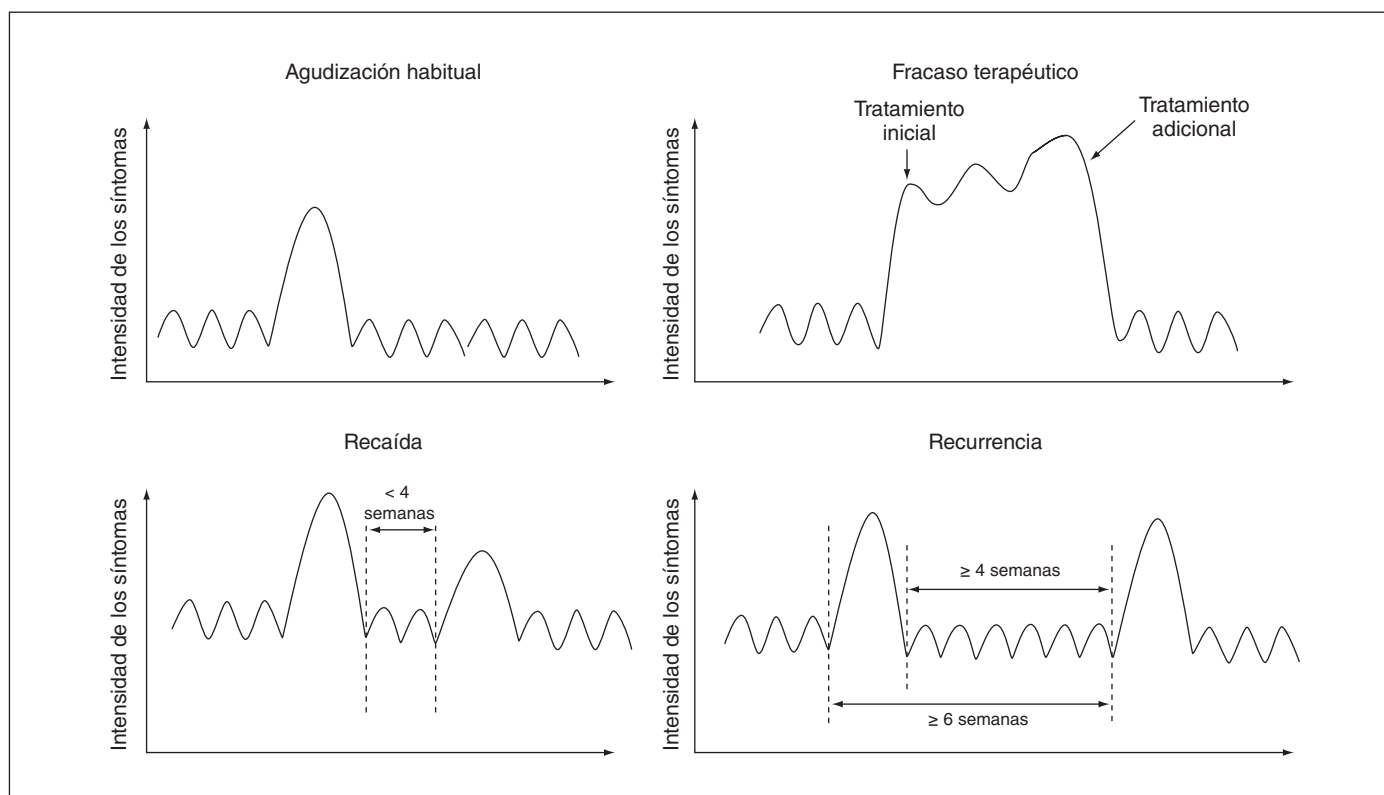


Figura 1 Evolución de las agudizaciones de la EPOC.

- La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) se debe valorar en todo paciente que curse con acidosis respiratoria ($\text{pH} < 7,35$).

Definición de agudización

La agudización o exacerbación se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios. Desde el punto de vista fisiopatológico, las agudizaciones son eventos complejos habitualmente relacionados con un incremento de la inflamación local y sistémica, aumento de la producción de moco y un marcado atrapamiento aéreo. Estos cambios contribuyen a la aparición de síntomas, como el empeoramiento de la disnea, la tos, el incremento del volumen y/o los cambios en el color del esputo.

Habitualmente estos cambios sintomáticos se acompañan de modificaciones en la medicación, y por eso en muchos ensayos clínicos y estudios epidemiológicos se valora la utilización de fármacos (antibióticos y/o corticoides sistémicos) o el uso de recursos sanitarios (visitas a urgencias, hospitalizaciones, etc.) como marcadores indirectos de agudización. Sin embargo, utilizando registros diarios de síntomas, se ha observado que más de la mitad de las agudizaciones no se comunican al médico (agudizaciones no documentadas)^{1,2}.

En promedio, los pacientes con EPOC experimentan 1-4 exacerbaciones/año³. Sin embargo, la distribución es muy variable. Mientras algunas personas no presentan estos episodios, otras lo hacen de forma repetida (fenotipo agudizador)⁴. Muchos de estos episodios se observan agrupados en racimos⁵, lo que plantea la duda de si realmente son nuevas exacerbaciones o son resoluciones incompletas del episodio precedente. Para distinguir estas situaciones, GesEPOC establece las siguientes definiciones (fig. 1):

- Fracaso terapéutico: se define como un empeoramiento de síntomas que sucede durante la propia agudización y que requiere un

tratamiento adicional⁶. La recuperación media después de experimentar una agudización es de aproximadamente 2 semanas. No obstante, algunos pacientes no se recuperan de forma completa hasta las 4-6 semanas^{7,8}.

- Recaída: cuando se produce un nuevo empeoramiento de síntomas entre la finalización del tratamiento de la agudización y las 4 semanas posteriores.

- Recurrencia: se produce cuando los síntomas reaparecen en un plazo inferior a un año desde la agudización precedente, después de un período de relativo buen estado de salud. Para ello se establece que deben haber transcurrido al menos 4 semanas después de completar el tratamiento de la agudización previa o bien 6 semanas desde que se iniciaron los síntomas⁶. Las recurrencias son nuevas agudizaciones que se producen en un mismo año. Se considerarán precoces si aparecen entre 4 y 8 semanas tras el episodio anterior, y tardías si aparecen después de este intervalo de tiempo.

Impacto de las agudizaciones

La intensidad, la duración y la frecuencia de las agudizaciones varían enormemente de unos pacientes a otros e incluso en el mismo paciente, por lo que resulta difícil precisar sus consecuencias. Sin embargo, distintos estudios han demostrado que las agudizaciones producen un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), generan elevados costes, afectan a la progresión multidimensional de la enfermedad y aumentan el riesgo de muerte^{1,2,9-11}.

Diagnóstico

En la figura 2 se establecen los 3 pasos diagnósticos que hay que seguir para caracterizar adecuadamente una agudización. En primer lugar, se deberá confirmar que se trata de una agudización de la EPOC, descartando otros procesos que cursan con síntomas similares; en segundo lugar, se valorará la gravedad de la agudización, y finalmente

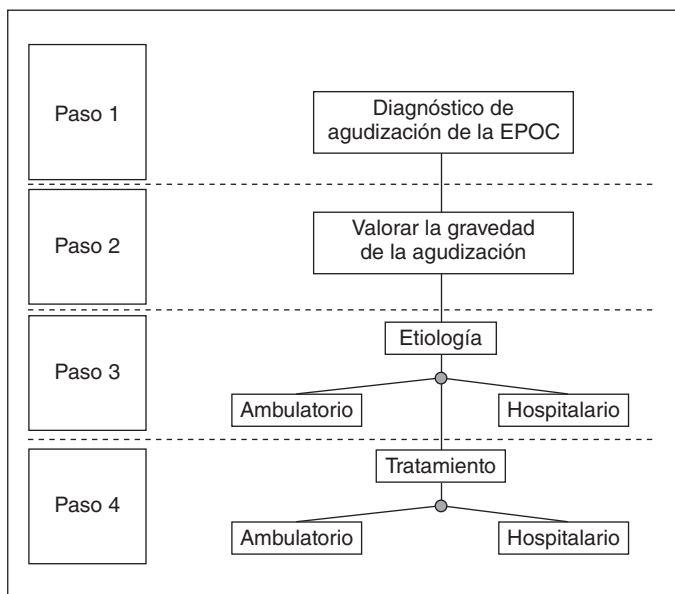


Figura 2 Evaluación por pasos de las agudizaciones de la EPOC.

se intentará establecer su causa. Para este último punto, las pruebas diagnósticas que hay que realizar pueden diferir según se trate de una agudización ambulatoria u hospitalaria.

Paso 1: diagnóstico de agudización de EPOC

La sospecha clínica de una agudización de EPOC se establecerá cuando se den los siguientes 3 criterios:

1. Diagnóstico previo de EPOC. En los casos donde no esté previamente diagnosticada la EPOC con certeza y no se disponga de espirometría, no podrá establecerse el diagnóstico de EPOC y, por tanto, tampoco el de agudización de EPOC. En estos casos se recomienda

utilizar el término “posible agudización de EPOC”. Una vez estabilizado el paciente, se deberá realizar una espirometría para confirmar el diagnóstico.

2. Empeoramiento mantenido de síntomas respiratorios, especialmente aumento de la disnea respecto a la situación basal, aumento del volumen del esputo y/o cambios en su coloración. Para documentar que existe empeoramiento de síntomas se deberá conocer y describir cuál es la situación basal del paciente. Para valorar el grado de disnea se recomienda utilizar la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC).

3. No haber recibido tratamiento para otra agudización en las últimas 4 semanas. Si el paciente ha recibido tratamiento en las últimas 4 semanas por otra agudización no se puede etiquetar de nueva agudización, sino de recaída o fracaso terapéutico de la previa.

Se confirmará el diagnóstico de agudización de EPOC en los casos en que, además de cumplir los 3 criterios previos, se hayan descartado otras causas secundarias de disnea (fig. 3 y tabla 1).

Diagnóstico diferencial de la agudización

En la tabla 1 se muestran las principales enfermedades que cabe considerar en el diagnóstico diferencial de la agudización de la EPOC.

Tabla 1 Diagnóstico diferencial ante un deterioro de síntomas en pacientes con EPOC

Causas respiratorias:
Neumonía
Neumotórax
Embolia pulmonar
Derrame pleural
Traumatismo torácico
Causas cardíacas:
Insuficiencia cardíaca
Arritmias cardíacas
Cardiopatía isquémica aguda
Otras causas:
Obstrucción de vía aérea superior

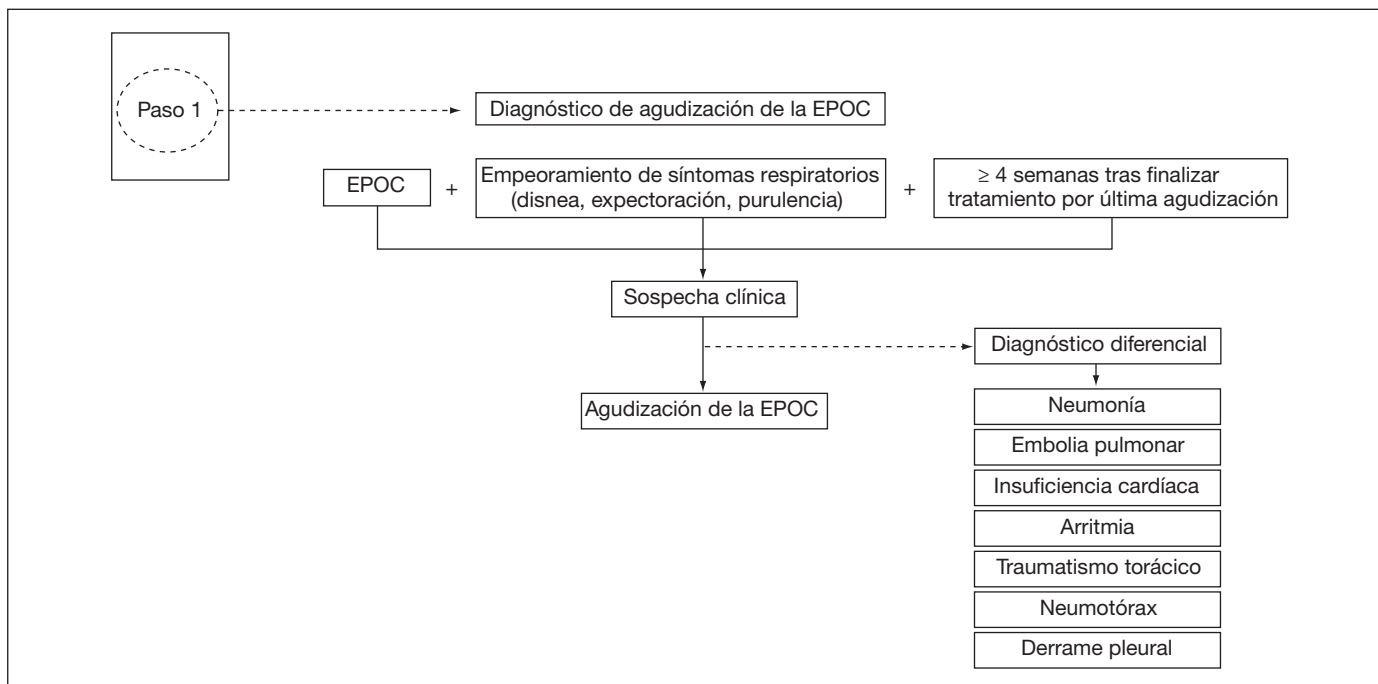


Figura 3 Primer paso. Diagnóstico de la agudización de la EPOC.

Tabla 2

Criterios para establecer la gravedad de la agudización de la EPOC

Agudización muy grave (o amenaza vital)	Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios: – Parada respiratoria – Disminución del nivel de consciencia – Inestabilidad hemodinámica – Acidosis respiratoria grave (pH < 7,30)
Agudización grave	Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios, y ninguno de los criterios de amenaza vital: – Disnea 3-4 de la escala mMRC – Cianosis de nueva aparición – Utilización de musculatura accesoria – Edemas periféricos de nueva aparición – SpO ₂ < 90% o PaO ₂ < 60 mmHg – PaCO ₂ > 45 mmHg (paciente sin hipercapnia previa) – Acidosis respiratoria moderada (pH: 7,30-7,35) – Comorbilidad significativa grave* – Complicaciones (arritmias graves, insuficiencia cardíaca, etc.)
Agudización moderada	Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios, y ninguno de los anteriores: – FEV ₁ basal < 50% – Comorbilidad cardíaca no grave – Historia de 2 o más agudizaciones en el último año
Agudización leve	No se debe cumplir ningún criterio previo

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; mMRC: escala de disnea modificada del Medical Research Council; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; PaO₂: presión arterial de oxígeno; SpO₂: saturación parcial de oxígeno.

*Cardiopatía isquémica reciente, insuficiencia renal crónica, hepatopatía moderada-grave, etc.

Todas estas otras enfermedades también producen aumento de síntomas respiratorios en pacientes con EPOC, especialmente disnea. Sin embargo, la fisiopatología es distinta y el tratamiento, también, por lo que no se deben contemplar como causa de agudización, sino como diagnósticos alternativos.

En algunas ocasiones, la agudización de la EPOC se asocia a algunas de las enfermedades que figuran como diagnóstico diferencial y en tales casos resulta muy difícil discriminar cuál es la causa y cuál, la consecuencia. En estos casos se recomienda utilizar el término "agudización de EPOC asociada a...". Por ejemplo, se ha descrito que hasta un 30% de las agudizaciones graves se asocian a insuficiencia cardíaca¹², o que un 15-20% se asocia a daño miocárdico con elevación de troponinas¹³.

Fenotipos de agudización

La agudización de la EPOC, al igual que sucede con la propia enfermedad de base, es heterogénea y compleja. Algunos estudios apuntan a la existencia de diferentes grupos o fenotipos clínicos de agudización¹⁴, con diferentes mecanismos biológicos (endotipos) subyacentes. De confirmarse estos postulados, el tratamiento de la exacerbación podría personalizarse. Se ha sugerido que las exacerbaciones que cursan con incremento de eosinófilos en esputo o sangre periférica pueden responder mejor a los corticoides sistémicos¹⁵. Sin embargo, se necesitan más evidencias para poder establecer recomendaciones específicas.

Paso 2: Valorar la gravedad de la agudización

Una vez establecido el diagnóstico de agudización de la EPOC es muy importante describir la gravedad del episodio. En la tabla 2 se exponen los criterios de gravedad propuestos por GesEPOC. Los criterios de agudización grave o muy grave identifican riesgo de muerte, mientras que los criterios que se utilizan para identificar la agudización moderada están relacionados con el riesgo de fracaso terapéutico.

Disponer de escalas predictivas de riesgo puede ser de gran interés de cara a estratificar a los pacientes y diseñar actuaciones asistenciales de diferente intensidad y/o complejidad. Steer et al¹⁶ han desarrollado el índice DECAF (disnea basal, eosinopenia, consolidación, acidemia y fibrilación auricular) a partir de los 5 predictores de mortalidad con más peso específico (tabla 3). La disnea basal durante

la fase estable de la enfermedad se valoró mediante la escala de la Medical Research Council extendida (eMRCD). En la escala, el grado 5 de disnea, que equivale al grado 4 de la escala mMRC recomendada por GesEPOC, se ha subdividido en 5a (para pacientes que son capaces de lavarse o vestirse de forma independiente) y 5b (para los que requieren asistencia para ambas tareas). Este índice mostró una excelente discriminación para mortalidad con un estadístico C de 0,86 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,82-0,89) y fue más preciso que otros predictores clínicos de mortalidad^{16,17}.

La tabla 4 muestra la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días tras hospitalización tras aplicar DECAF. Recientemente, se ha validado el índice DECAF (validación interna y externa) que ha demostrado ser un robusto predictor de mortalidad¹⁸. Uno de los aspectos controvertidos de DECAF es que incluye la presencia de consolidación entre los ítems que hay que valorar. Actualmente, la presencia de neumonía en un paciente con EPOC excluiría el diagnóstico de agudización de EPOC. Sin embargo, de forma pragmática, el índice DECAF resultará útil tanto para la agudización de EPOC como para la neumonía en paciente con EPOC.

Paso 3: diagnóstico etiológico

En la tabla 5 se recogen las causas más frecuentes de agudización de la EPOC^{19,20}. Identificarlas es de gran importancia para un adecuado tratamiento. Sin embargo, en aproximadamente un tercio de los casos la etiología no se llega a conocer. Entre el 50 y el 70% de las ocasiones,

Tabla 3

Índice DECAF para pacientes hospitalizados por agudización de EPOC

Variable	Puntuación
Disnea	
eMRCD 5a	1
eMRCD 5b	2
Eosinopenia (< 0,05 × 10 ⁹ /l)	1
Consolidación	1
Acidemia (pH < 7,3)	1
Fibrilación auricular	1
Total índice DECAF	6

DECAF: disnea, eosinopenia, consolidación, acidemia y fibrilación auricular; eMRCD: escala de la Medical Research Council extendida.

Tomada con permiso de Steer et al¹⁶.

Tabla 4
Índice DECAF y mortalidad intrahospitalaria*

Índice DECAF	n	Mortalidad intrahospitalaria (%)	Sensibilidad	Especificidad	Mortalidad a 30 días (%)
0	201	0,5	1,00	0,00	1,5
1	291	2,1	0,99	0,24	3,8
2	226	8,4	0,93	0,59	11,9
3	125	24,0	0,73	0,84	27,2
4	57	45,6	0,42	0,96	45,6
5	20	70,0	0,15	0,99	70,0
6	0	ND	ND	ND	ND

DECAF: disnea, eosinopenia, consolidación, acidemia y fibrilación auricular; ND: no disponible.

*Se consideró bajo riesgo: índice DECAF 0-1; riesgo intermedio: índice DECAF 2; riesgo alto: índice DECAF \geq 3 puntos.

Tomada con permiso de Steer et al¹⁶.

Tabla 5
Causas de agudización de la EPOC

Virus	Rinovirus (resfriado común) Parainfluenza Influenza Coronavirus Adenovirus Virus respiratorio sincitial
Bacterias	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Organismos atípicos	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Polución ambiental	Ozono Partículas \leq 10 μ m de diámetro Dióxido de sulfuro Dióxido de nitrógeno

la causa de la exacerbación es la infección del árbol traqueobronquial. La contaminación ambiental puede ser la causante del 5-10% de las exacerbaciones.

Las infecciones virales representan cerca del 30% de todas las exacerbaciones de causa infecciosa, aunque algunos estudios recientes que emplean técnicas diagnósticas más precisas elevan hasta el 50% el número de exacerbaciones infecciosas causadas por virus. Las bacterias identificadas con mayor frecuencia son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*; aunque en agudizaciones graves, las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* pueden ser frecuentes²¹. La presencia de coinfección por bacterias y virus se ha descrito hasta en un 25% de los pacientes hospitalizados, lo que sugiere una cierta susceptibilidad a la infección bacteriana tras el proceso viral²⁰.

Reconocer la etiología de la agudización no resulta sencillo. El análisis del esputo (tinción de Gram y cultivo) estará especialmente indicado en los pacientes con agudizaciones graves o muy graves que presenten frecuentes agudizaciones, necesidad de ventilación asistida o ante un fracaso del tratamiento antibiótico. Sin embargo, en la mayoría de los casos la aproximación diagnóstica será clínica. Anthonisen et al²² demostraron que la administración de antibióticos en la EPOC era más eficaz que el placebo en las agudizaciones que cumplían al menos dos de los siguientes tres criterios: aumento de disnea, purulencia en el esputo o aumento del volumen del esputo. Sin embargo, de los tres criterios recomendados, el que mejor predice la infección bacteriana es el cambio en la coloración del esputo (purulencia)²³. Por el contrario, el esputo mucoso pocas veces se asocia a infección bacteriana²⁴.

Existe una gran actividad de investigación sobre biomarcadores de infección bacteriana en las agudizaciones. En un metaanálisis reciente se sugiere que la procalcitonina podría ser de utilidad para disminuir

la prescripción de antibióticos, sin que afecte a la tasa de fracasos terapéuticos, la duración de hospitalización, la recurrencia o la mortalidad²⁵. Sin embargo, debido a limitaciones metodológicas, la evidencia todavía es baja o moderada, por lo que de momento no se puede establecer una recomendación general de uso de este biomarcador para establecer la etiología de una agudización.

Para tratar de identificar la causa de la agudización y establecer adecuadamente el diagnóstico diferencial, se propone una aproximación diferente según el nivel asistencial donde se atienda la descompensación.

Aproximación diagnóstica ambulatoria

La figura 4 señala el proceso diagnóstico que se debe realizar en el ámbito ambulatorio. A todos los pacientes se les deberá realizar una anamnesis y exploración física, de acuerdo con los criterios que se establecen a continuación. También es recomendable que se evalúe la saturación arterial de oxígeno (SaO₂).

Historia clínica. La historia clínica de toda agudización deberá contener como mínimo la siguiente información:

1. Sintomatología de la agudización:

- Disnea.
- Color del esputo.
- Volumen del esputo.

2. Historial de agudizaciones previas:

- La presencia de 2 o más agudizaciones moderadas o graves previas en el último año es un factor de riesgo de fracaso terapéutico (fenotipo agudizador). Por este motivo, su sola aparición ya indica agudización moderada y un tratamiento diferencial.

3. Comorbilidad.

4. Gravedad basal de la EPOC.
5. Tratamiento previo.

Exploración física. En la exploración física, se deberá registrar:

1. Nivel de consciencia.
2. Cianosis.
3. Utilización de la musculatura accesoria.
4. Edemas.
5. Presión arterial.
6. Frecuencia respiratoria y cardíaca.
7. Temperatura corporal.

Pulsioximetría. Se aconseja el uso de la pulsioximetría, que evalúa de forma no invasiva la SpO₂. Sin embargo, esta no mide la PaCO₂ (presión arterial de dióxido de carbono) o el pH. Por tanto, no sustituye a

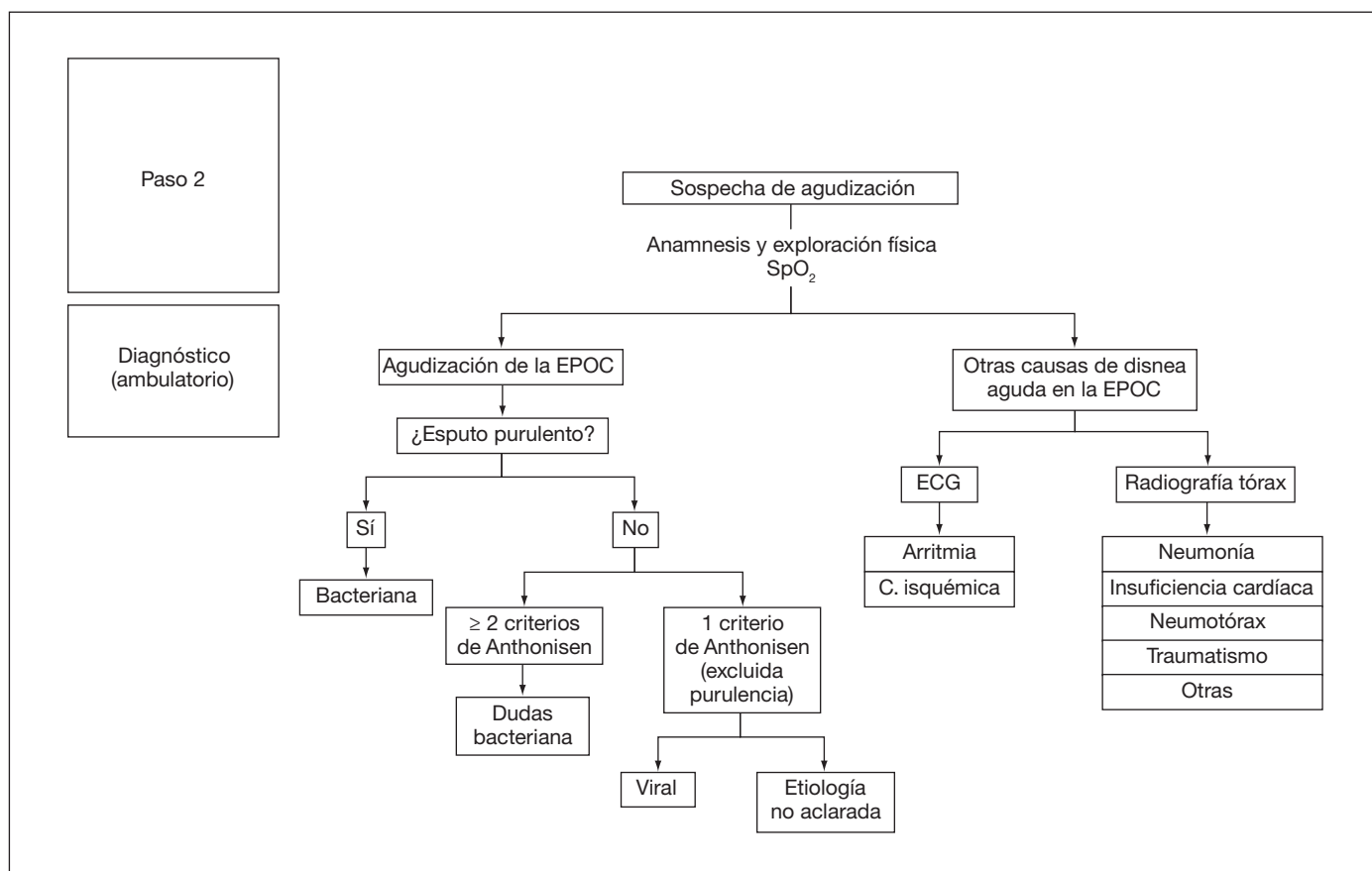


Figura 4 Diagnóstico ambulatorio de la etiología de la agudización de la EPOC. C. isquémica: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma; SpO₂: saturación arterial periférica de oxígeno.

la gasometría en la valoración del intercambio de gases, especialmente en situaciones críticas o donde haya sospecha de hipoventilación (hipercapnia).

El primer paso para reconocer la agudización de la EPOC es descartar la presencia de otras causas de empeoramiento sintomático (v. diagnóstico diferencial, tabla 1).

- Radiografía de tórax: no se recomienda realizar la radiografía de tórax de rutina en medio ambulatorio. Sin embargo, sí será pertinente en el caso de mala evolución clínica o sospecha de complicación (neumonía, insuficiencia cardíaca, etc.).

- Electrocardiograma (ECG): permite descartar arritmias o valorar signos de cardiopatía isquémica, por lo que está indicado en caso de sospecha.

Una vez confirmada la agudización de la EPOC, se deberá valorar el color del esputo. En caso de un cambio de color, lo más probable es que la etiología sea bacteriana.

- Análisis bacteriológico del esputo: no está indicado de forma habitual en las agudizaciones ambulatorias.

Aproximación diagnóstica hospitalaria

A todos los pacientes se les deberá realizar una adecuada historia clínica y una exploración física, como se describe en la agudización ambulatoria. En la figura 5 se recogen las principales pruebas diagnósticas que hay que realizar para caracterizar adecuadamente la agudización hospitalaria.

- Historia clínica y exploración física.
- Analítica de sangre: debe incluir hemograma y parámetros bioquímicos como glucemia, urea, creatinina y electrolitos.
- Gasometría arterial: siempre se deberá recoger la fracción inspiratoria de oxígeno a la que se realiza la técnica. En los pacientes que presenten hipercapnia y/o acidosis inicial deberá realizarse una segunda gasometría de control a los 30-60 min.
 - Radiografía de tórax.
 - ECG.
 - Análisis microbiológico del esputo: se deberá realizar una tinción de Gram y cultivo aerobio. Está indicado en pacientes con frecuentes agudizaciones, en los que presenten fracaso terapéutico o en agudizaciones que precisen ventilación mecánica.

Tras la valoración inicial, se deberán descartar otras causas de disnea (v. diagnóstico diferencial, tabla 1). La radiografía de tórax y el ECG pueden ser de ayuda para ello. La angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) estará indicada en pacientes con sospecha moderada-alta de tromboembolia pulmonar (TEP) y también en las agudizaciones de causa no aclarada.

La determinación de algunos biomarcadores plasmáticos, como el dímero D, la troponina o el péptido natriurético tipo B (BNP), puede ser de utilidad en caso de sospecha de TEP, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca, respectivamente. Algunos de estos biomarcadores, como la troponina T o el BNP, pueden estar elevados en agudizaciones de EPOC sin cardiopatía conocida asociada. En estos casos, la elevación de estos biomarcadores se asocia a un peor pronóstico¹³.

En los casos en que la etiología continúe sin conocerse después de esta valoración inicial, se buscará la posible existencia de una embolia

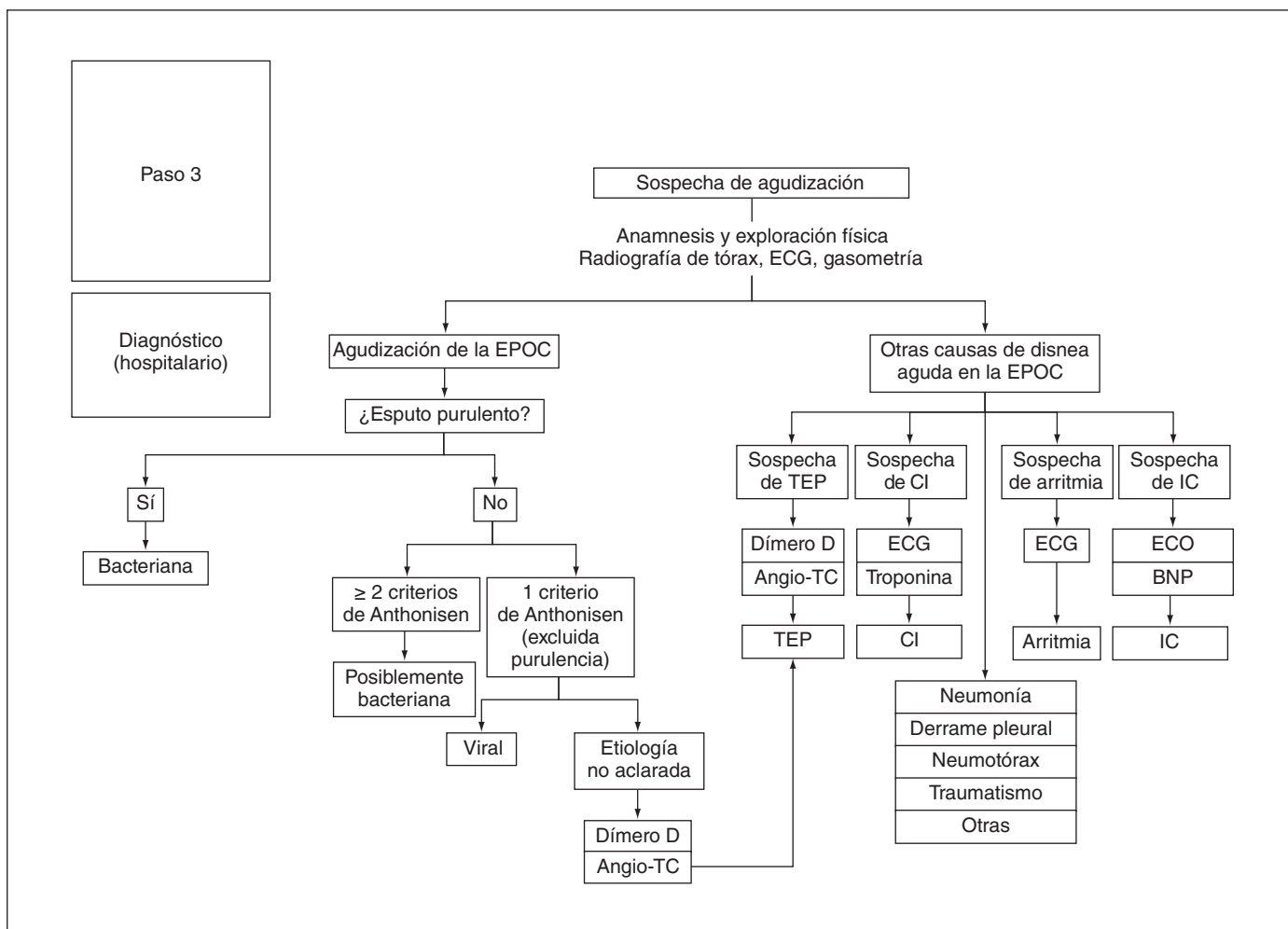


Figura 5 Diagnóstico hospitalario de la etiología de la agudización de la EPOC. Angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; BNP: péptido natriurético tipo B; CI: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiografía; IC: insuficiencia cardíaca; TEP: tromboembolia pulmonar.

pulmonar y se recomienda la determinación de dímero D y, si este es positivo, de angio-TC. Con probabilidad baja o intermedia, la determinación de dímero D negativa excluye la anticoagulación y la continuación del estudio en búsqueda de TEP²⁶. En una revisión sistemática reciente se ha identificado una prevalencia del 16,1% (IC del 95%, 8,3-25,8%) de TEP en pacientes con agudización de EPOC de causa no aclarada²⁷.

Las pautas de tratamiento deberán ser las adecuadas para cada paciente en función de la posible etiología de la agudización y de su gravedad. En este sentido, se distinguen 2 escenarios de tratamiento: el ambulatorio y el hospitalario. Más del 80% de las agudizaciones se manejan de forma ambulatoria²⁸.

En todos los casos, el tratamiento broncodilatador destinado al alivio inmediato de los síntomas se considera fundamental, mientras que el uso de antibióticos, corticoides sistémicos, oxigenoterapia, ventilación asistida, rehabilitación pulmonar (RP) o el tratamiento de la propia comorbilidad variarán según las características de la propia agudización. Se deberá valorar la necesidad de tratamiento antibiótico como se ha descrito previamente.

Tratamiento farmacológico de la agudización

Diversos aspectos del tratamiento de la agudización de la EPOC han sido analizados recientemente en una normativa conjunta ERS/ATS²⁹. Algunas de las recomendaciones recogidas en GesEPOC son consistentes con dichas recomendaciones.

Broncodilatadores

En la agudización de la EPOC, de cualquier intensidad, la principal intervención consiste en la optimización de la broncodilatación, aumentando la dosis y/o la frecuencia de los broncodilatadores³⁰.

Broncodilatadores de acción corta

Los BDCD son los broncodilatadores de elección para el tratamiento de la agudización. Se deberán emplear fármacos de acción corta y rápida, como los agonistas beta-2 (salbutamol y terbutalina), y, si fuera necesario, se pueden añadir al tratamiento los anticolinérgicos de acción corta (ipratropio).

Dispositivos de liberación. Para administrar los fármacos inhalados durante la agudización, se pueden utilizar dispositivos presurizados de dosis medida (pMDI) con cámara de inhalación o nebulizadores. En una revisión sistemática sobre las formas de administración de los BDCD se concluye que cuando la técnica inhalatoria es buena, no hay diferencias significativas sobre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) entre los cartuchos presurizados con o sin cámara espaciadora y los nebulizadores³¹.

La elección del sistema dependerá de la dosis que precise el paciente, de su capacidad para utilizar el dispositivo y de la posibilidad de supervisión de la terapia. Cuando se precisan dosis bajas de medicación (p. ej., 100-400 µg de salbutamol) es preferible el pMDI con cámara, mientras que los nebulizadores pueden liberar dosis más

elevadas con mayor facilidad. En los casos donde el nivel de colaboración sea insuficiente se podrá utilizar la medicación de forma nebulizada³².

En pacientes con hipercapnia o acidosis, la medicación nebulizada debe ser liberada utilizando dispositivos de aire comprimido y no mediante el uso de oxígeno a alto flujo, ya que esta última forma de administración puede empeorar la hipercapnia.

Dosis. Las dosis recomendadas son para el caso del salbutamol de 400-600 µg/4-6 h (4-6 inhalaciones/4-6 h) o terbutalina 500-1.000 µg/4-6 h (1-2 inhalaciones/6 h), y en el caso de ipratropio, de 80-120 µg/4-6 h (4-6 inhalaciones/4-6 h). En el caso de utilizar la medicación nebulizada, la pauta será de 2,5-10 mg de salbutamol y/o 0,5-1 mg de ipratropio cada 4-6 h.

Broncodilatadores de larga duración

Los BDL constituyen el tratamiento de base de la EPOC y su eficacia en la agudización no está suficientemente documentada³³. Sin embargo, es importante recordar que si el paciente ya utiliza BDL para el control de su enfermedad de base, estos no deberán suspenderse durante el tratamiento de la agudización ambulatoria.

Metilxantinas. Debido a la posible aparición de efectos adversos significativos, las teofilinas no se recomiendan habitualmente para el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC. En una revisión sistemática se observó que las metilxantinas en pacientes con EPOC moderada-grave no mejoraron de forma importante el curso clínico de las agudizaciones, mostrando escasos beneficios sobre la función pulmonar (FEV₁), con una incidencia significativa de efectos secundarios (náuseas y vómitos)³⁴.

Optimizar el tratamiento de la comorbilidad

En la EPOC es frecuente la coexistencia de distintas comorbilidades, como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, arritmias, insuficiencia cardíaca o diabetes. Por ello será necesario optimizar su tratamiento.

Antibióticos

En general, se recomienda utilizar antibióticos durante una agudización siempre que aparezca un cambio en el color del esputo, como expresión indirecta de posible infección bacteriana. La reciente normativa de la ERS/ATS recomienda el uso ambulatorio de antibióticos, en especial si hay cambios en el color del esputo²⁹.

- En la agudización leve estará indicado el uso de antibióticos en presencia de esputo purulento^{22,35,36}.
- En la agudización moderada o grave, también estará indicado cuando, en ausencia de purulencia, exista incremento de la disnea y del volumen del esputo.
- En las agudizaciones muy graves, cuando el paciente requiere asistencia ventilatoria, la cobertura antibiótica es obligada, ya que ha demostrado reducir la incidencia de neumonía secundaria y también reducir de forma significativa la mortalidad^{37a}.

P17. En los pacientes con EPOC, ¿se recomienda el uso de antibióticos en el tratamiento ambulatorio de las agudizaciones?

Recomendación débil a favor. En un contexto de atención ambulatoria, en los pacientes con exacerbación de la EPOC con sospecha de infección, definida por la presencia de esputo purulento o cambios en el color del esputo, se sugiere la administración de antibióticos orales.

Especificaciones. La selección del antibiótico debe considerar los patrones de resistencia locales a los patógenos más comunes. En exacerbaciones leves o moderadas, la presencia de un esputo purulento o cambio en el color del esputo se pueden considerar como indicadores de infección. La gravedad de la enfermedad de base es un factor que puede aconsejar el tratamiento antibiótico.

Elección del antibiótico

La tabla 6 indica cuáles son los principales antibióticos que se pueden utilizar durante una agudización de la EPOC. Esta elección dependerá del conocimiento de las especies bacterianas involucradas, resistencias antibióticas locales, la gravedad de la propia agudización y del riesgo de infección por *P. aeruginosa*. Este riesgo se define por el uso de más de 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año, una función pulmonar con un FEV₁ < 50% del predicho, la presencia de bronquiectasias significativas o el aislamiento previo de *Pseudomonas* en esputo en fase estable o en una agudización previa^{37b}.

Dosis y duración

En la tabla 7 se recogen las dosis recomendadas de cada fármaco, la vía de administración y su duración de acción.

Corticoides inhalados

En varios ensayos clínicos aleatorizados³⁸⁻⁴⁰ se ha evaluado la utilidad de la budesonida nebulizada a dosis altas (2 mg, 3 o 4 veces al día) frente a placebo en pacientes con EPOC hospitalizados por agudización moderada-grave no acidótica y han demostrado mejoría del FEV₁ tras broncodilatación y de la PaO₂ (presión arterial de oxígeno). En ambos casos se ha demostrado que este tratamiento puede ser una alternativa eficaz y segura, aunque más cara, a los corticoides orales cuando se produce una exacerbación de la EPOC.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa

Las agudizaciones graves o muy graves de la EPOC comportan un riesgo alto de enfermedad tromboembólica venosa, por lo que se recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular a dosis moderadas⁴¹. En las agudizaciones moderadas, en las que el paciente permanece encamado o inactivo, también está indicado su uso.

Tratamiento del tabaquismo durante la agudización

El abandono del tabaco es una medida deseable en cualquier momento de la evolución de la EPOC. En este sentido, se sugiere iniciar la terapia de deshabituación aprovechando el proceso de agudización de la EPOC.

P18. En los pacientes con EPOC hospitalizados, ¿se recomienda realizar tratamientos de deshabituación tabáquica en un contexto de agudización de la EPOC respecto al tratamiento habitual?

Recomendación débil a favor. De ser posible se sugiere iniciar la terapia de deshabituación tabáquica durante la hospitalización por agudización de la EPOC.

Especificaciones. En los ámbitos donde existe un programa de deshabituación establecido, se debe verificar que la intervención se dé de forma intensiva y tenga un seguimiento de apoyo de al menos 1 mes tras el alta.

Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos han demostrado acelerar la recuperación de los síntomas, mejorar la función pulmonar y disminuir los fracasos terapéuticos⁴². En las agudizaciones moderadas y en las gra-

Tabla 6
Recomendación sobre el uso de antibióticos en la agudización de la EPOC

Gravedad de la agudización	Gérmenes	Antibiótico de elección	Alternativas
Agudización leve	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico	Cefditoren Moxifloxacino Levofloxacino
Agudización moderada	Igual que grupo A + <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina Enterobacterias	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina-ácido clavulánico
Agudización grave-muy grave sin riesgo de infección por <i>Pseudomona</i>	Igual que grupo B	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina-ácido clavulánico Ceftriaxona Cefotaxima
Agudización grave-muy grave con riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i>	Igual que grupo B + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacino Levofloxacino a dosis altas ^a	Betalactamasa con actividad anti- <i>Pseudomonas</i> ^b

^aDe 500 mg cada 12 h.^bCeftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, cefepima.**Tabla 7**
Dosis recomendada, vía de administración y duración de los principales antibióticos

Antibiótico	Dosis recomendada	Vía de administración	Duración del tratamiento
Amoxicilina-ácido clavulánico	875/125 mg cada 8 h 1-2 g/200 mg cada 6-8 h	Oral Intravenosa	7 días
Cefditoren	200-400 mg cada 12 h	Oral	5 días
Moxifloxacino	400 mg cada 24 h	Oral	5 días
Levofloxacino	500 mg cada 12-24 h	Oral/intravenosa	7 días
Ciprofloxacino	750 mg cada 24 h 400 mg cada 12 h	Oral Intravenosa	10 días
Ceftriaxona	1-2 g cada 12-24 h	Intravenosa	7 días
Cefotaxima	1-2 g cada 6-8 h	Intravenosa	7 días
Ceftazidima	2 g cada 8 h	Intravenosa	7 días
Cefepima	2 g cada 8 h	Intravenosa	7 días
Piperacilina-tazobactam	4/0,5 g cada 6 h	Intravenosa	7 días
Imipenem	0,5-1 g cada 6-8 h	Intravenosa	7 días
Meropenem	0,5-1 g cada 6-8 h	Intravenosa	7 días

ves-muy graves deberá emplearse una tanda corta de corticoides sistémicos durante 5 días⁴³. También se valorará el uso de estos fármacos en los pacientes con agudizaciones leves que no responden satisfactoriamente al tratamiento inicial. Estudios recientes indican que los corticoides pueden ser menos eficaces en pacientes con cifras bajas de eosinófilos en sangre¹⁵. La normativa ERS/ATS recomienda el uso de tandas cortas de corticosteroides orales en las agudizaciones ambulatorias que cursan con disnea importante²⁹.

Dosis, duración y vía de administración

Se recomienda administrar 0,5 mg/kg/día por vía oral (máximo de 40 mg/día) de prednisona o equivalentes durante 5 días⁴³. En pacientes con EPOC hospitalizados por una exacerbación que no precisen ventilación mecánica, se sugiere utilizar también la vía oral.

En la mayoría de los estudios, las tandas cortas de corticoides sistémicos se interrumpen de forma brusca, sin que se produzcan efectos secundarios. La reducción progresiva de la dosis de corticoides no ha sido estudiada.

P19. En los pacientes con EPOC hospitalizados, ¿se recomienda administrar corticoides por vía intravenosa frente a corticoides por vía oral para el tratamiento de las exacerbaciones?

Recomendación débil en contra. En pacientes con EPOC hospitalizados por una exacerbación que toleren la vía oral y que requieran la administración de corticoides sistémicos, se sugiere utilizar preferentemente la vía oral.

Especificaciones. Los estudios excluyeron a los pacientes más graves, con necesidad de ventilación mecánica, pH < 7,26 o hipercápnicos (PaCO₂ > 70 mmHg).

Tratamiento no farmacológico de la agudización**Oxigenoterapia**

La administración de oxígeno suplementario se considera una de las piezas clave del tratamiento de la agudización grave de la EPOC que cursa con insuficiencia respiratoria. El objetivo de la oxigenoterapia es alcanzar una SaO₂ entre 88-92% para prevenir la hipoxemia de amenaza vital y optimizar la liberación de oxígeno a los tejidos periféricos. Sin embargo, en los pacientes con EPOC, la administración de oxígeno debe realizarse de forma controlada, ya que en algunos pacientes el principal estímulo del centro respiratorio depende del grado de hipoxemia más que del habitual estímulo hipercápnico. La administración de oxígeno de forma incontrolada puede producir supresión del estímulo respiratorio, carbonarrosis e incluso parada respiratoria.

En la práctica clínica se deben administrar bajas concentraciones inspiratorias de oxígeno (del 24 o el 28%) mediante mascarillas de alto flujo tipo Venturi o mediante gafas nasales a bajos flujos de 2-4 l/min.

Un estudio reciente demuestra que los niveles de bicarbonato y pH medidos en sangre venosa son parecidos a los que se obtienen en sangre arterial⁴⁴, lo que podría ser de utilidad para evitar gasometrías arteriales, siempre más dificultosas y molestas. Sin embargo, se necesi-

tan datos adicionales para establecer la utilidad precisa de la sangre venosa en el contexto de la insuficiencia respiratoria. Los valores de PaCO₂ no son concordantes entre ambos tipos de muestras sanguíneas⁴⁴.

Durante las agudizaciones graves o muy graves se deberá realizar una gasometría arterial, antes y después de iniciar el tratamiento suplementario con oxígeno, especialmente si cursan con hipercapnia.

Rehabilitación pulmonar precoz

En pacientes hospitalizados por una agudización de EPOC, los programas de RP temprana reducen los reingresos y mejoran la CVRS y la capacidad de ejercicio⁴⁵. No obstante, estos resultados son variables según el momento de inicio del programa. La disminución de reingresos únicamente es significativa para programas iniciados tras el alta hospitalaria (hasta 3 semanas después del alta). Adicionalmente, se ha observado una tendencia al aumento de la mortalidad asociada a RP que es estadísticamente significativa en los programas iniciados durante el ingreso. Este efecto se observó en los resultados obtenidos en un ensayo realizado en el Reino Unido⁴⁶, aunque —debido al escaso número de eventos— no se puede descartar que se trate de un efecto espurio.

P21. En los pacientes con EPOC hospitalizados por exacerbación de la EPOC, ¿se recomienda la rehabilitación pulmonar temprana frente a la atención habitual?

Recomendación débil a favor. Se sugiere iniciar un programa de RP tras el alta en los pacientes que han sido hospitalizados por una exacerbación de la EPOC.

Especificaciones. El grupo de elaboración de la guía considera que los programas de RP en los pacientes que han presentado una agudización grave (que ha requerido ingreso hospitalario) pueden ser beneficiosos para mejorar la capacidad funcional, reducir futuros ingresos hospitalarios y mejorar la CVRS de estos pacientes. El clínico debe valorar la disponibilidad de programas de RP en su entorno sanitario y si es factible que el paciente los pueda cumplir correctamente. Todavía hay dudas acerca del momento idóneo para iniciar un programa de rehabilitación y, hasta que no se disponga de información más fiable, se debería evitar el inicio de la RP durante el ingreso hospitalario.

Ventilación asistida

En los casos donde existe un fracaso ventilatorio grave, con alteración del nivel de consciencia, disnea invalidante o acidosis respiratoria, a pesar de tratamiento médico óptimo, se debe considerar el empleo de soporte ventilatorio. Se puede administrar como VMNI o como ventilación mecánica invasiva (VMI).

Ventilación mecánica no invasiva

Instaurar la VMNI en pacientes hospitalizados con fallo respiratorio agudo hipercápnico disminuye la mortalidad, la necesidad de intubación y las complicaciones del tratamiento respecto al tratamiento habitual sin soporte ventilatorio. También disminuye la estancia hospitalaria y la estancia en la unidad de cuidados intensivos⁴⁷. La tabla 8 señala cuáles son las indicaciones y contraindicaciones de la VMNI.

P22. En los pacientes hospitalizados con una exacerbación de la EPOC, ¿se recomienda el uso de la ventilación no invasiva frente a la atención habitual?

Recomendación fuerte a favor. Se recomienda iniciar la ventilación no invasiva en pacientes con EPOC que cursan con insuficiencia respiratoria hipercápnica y acidosis respiratoria moderada a pesar de tratamiento médico óptimo.

Especificaciones. El grupo elaborador considera razonable definir insuficiencia respiratoria con hipercapnia si la PaCO₂ es superior a 45 mmHg y acidosis cuando el pH es inferior a 7,35. Se deben considerar como contraindicaciones formales de la VMNI los trastornos del nivel de consciencia o somnolencia, alto riesgo de aspiración, malformaciones nasofaríngeas, uso de musculatura accesoria por disnea grave, o inestabilidad cardiovascular. El grupo elaborador considera que el seguimiento de los parámetros gasométricos antes y durante la VMNI es una buena práctica clínica

Ventilación mecánica invasiva

La VMI debe considerarse en los casos donde se produzca acidemia y/o hipoxemia grave, junto con deterioro del estado mental⁴⁸. Tradicionalmente se ha asumido que los pacientes con EPOC que precisan VMI presentaban cifras de mortalidad muy elevadas, por lo que en muchas ocasiones su indicación podría ser controvertida. Sin embargo, datos consistentes refieren que la mortalidad observada se sitúa alrededor del 20%, una cifra incluso inferior a la observada para otras patologías tratadas con VMI. En la tabla 9 se muestran las indicaciones absolutas y relativas de la VMI.

Adecuar el tratamiento de base

Si el paciente no recibía tratamiento previo, se deberá pautar un tratamiento adecuado para la fase estable de la enfermedad, de acuerdo con su nivel de riesgo y fenotipo específico.

Seguimiento

Para las agudizaciones ambulatorias se establece un control evolutivo con una visita a las 72 h del inicio del tratamiento, en el ámbito de atención primaria, con la intención de valorar la evolución del proce-

Tabla 8

Indicaciones y contraindicaciones relativas de la ventilación mecánica no invasiva

<i>Indicaciones</i>
• Acidosis respiratoria (pH < 7,35) con hipercapnia (PaCO ₂ > 45 mmHg) a pesar de tratamiento óptimo
<i>Contraindicaciones</i>
• Parada respiratoria
• Inestabilidad cardiovascular
• Somnolencia que impida la colaboración del paciente
• Alto riesgo de aspiración
• Cirugía facial o gastroesofágica reciente
• Anomalías nasofaríngeas
• Quemados

PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono.

Tabla 9

Indicaciones absolutas y relativas de la ventilación mecánica invasiva

<i>Indicaciones absolutas</i>
• Parada respiratoria
• Fracaso de la VMNI o presencia de criterios de exclusión
• Hipoxemia grave (PaO ₂ < 40 mmHg) a pesar de tratamiento correcto
• Empeoramiento de la acidosis respiratoria (pH < 7,25) a pesar de tratamiento correcto
• Disminución del nivel de consciencia o confusión que no mejora con tratamiento
<i>Indicaciones relativas</i>
• Disnea grave con uso de musculatura accesoria
• Complicaciones cardiovasculares (hipotensión, shock, etc.)

PaO₂: presión arterial de oxígeno; VMNI: ventilación mecánica no invasiva

so de agudización. Este período es importante para poder identificar la existencia de fracasos terapéuticos precoces. En el caso de que el paciente haya precisado ingreso hospitalario, el control evolutivo inicial deberá realizarse dentro de las 2 primeras semanas tras el alta hospitalaria y es aconsejable una visita adicional a las 8-12 semanas.

Según el estudio AUDIPOC⁴⁹ —una auditoria clínica realizada en 129 hospitales españoles— la mortalidad global a los 90 días tras una hospitalización por agudización de EPOC fue del 11,6%, aunque con variaciones que oscilaron entre el 0 y el 50%. La tasa de reingresos fue del 37% y también presentó fuertes variaciones, entre el 0 y el 62%. Estos datos refuerzan la necesidad de un seguimiento cercano que reduzca la variabilidad y minimice las consecuencias.

En la primera consulta se evaluarán la situación clínica y la respuesta terapéutica; se detectarán los casos con dificultad para la comprensión de las indicaciones y aquellas situaciones de riesgo especial, y se revisarán aspectos diagnósticos, de adherencia y tolerancia del tratamiento. Asimismo, se insistirá en aspectos educativos y preventivos y se potenciará la implicación de los pacientes y cuidadores en aspectos de autocuidado.

Se recomienda efectuar una visita de seguimiento adicional a las 8-12 semanas para asegurar que el paciente ha retornado a la estabilidad. En esta visita se deben revisar sus síntomas, reclasificar el riesgo, el fenotipo clínico, la adherencia al tratamiento, los aspectos educativos y/o el ajuste del tratamiento preventivo⁵⁰. Los pacientes que hayan precisado oxigenoterapia durante la exacerbación previa se deberán reevaluar para valorar la indicación de oxigenoterapia continua domiciliaria.

En todos los pacientes que no dispongan de espirometría previa, se etiquetará el caso como “Posible EPOC”. Se deberá realizar una espirometría de confirmación en fase de estabilidad.

Criterios de valoración hospitalaria

En función de la gravedad de la agudización, el paciente deberá recibir asistencia ambulatoria u hospitalaria. En la tabla 10 se recogen los criterios que se deben considerar para remitir al paciente al hospital en el transcurso de una agudización.

Algoritmos terapéuticos de la agudización de la EPOC

Algoritmo terapéutico ambulatorio de la agudización de la EPOC

En la figura 6 se expone el esquema terapéutico que se recomienda en pacientes con agudizaciones leves y moderadas. Los pacientes que

Tabla 10

Indicaciones para remitir al paciente a valoración hospitalaria

<p>Agudización grave o muy grave</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea 3-4 de la escala mMRC • Inestabilidad hemodinámica • Alteración del nivel de consciencia • Cianosis de nueva aparición • Utilización de musculatura accesoria • Edemas periféricos de nueva aparición • SpO₂ < 90% o PaO₂ < 60 mmHg • Comorbilidad significativa grave* • Complicaciones (arritmias graves, insuficiencia cardíaca, etc.) <p>Fracaso terapéutico en las agudizaciones moderadas (falta de respuesta al tratamiento)</p> <p>Pacientes con EPOC estable graves/muy graves y agudizaciones frecuentes (≥ 2) en el año previo</p> <p>Descartar otros diagnósticos (neumonía, neumotórax, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, etc.)</p> <p>Apoyo domiciliario insuficiente</p> <p>Deterioro del estado general</p>
--

mMRC: escala de disnea modificada de la Medical Research Council; PaO₂: presión arterial de oxígeno; SpO₂: saturación parcial de oxígeno.

*Cardiopatía isquémica reciente, insuficiencia renal crónica, hepatopatía moderada-grave, etc.

cumplan criterios de agudización grave o muy grave deberán remitirse al hospital.

Aunque hay pautas terapéuticas comunes, la intensidad del tratamiento administrado dependerá de la gravedad de la propia agudización. La principal diferencia entre las agudizaciones leves y moderadas se encuentra en el uso de corticoides sistémicos, recomendados para las agudizaciones moderadas. La pauta antibiótica dependerá de la sospecha de infección bacteriana. No obstante, mientras en la agudización leve se exige un cambio en la coloración del esputo (amarillento, verdoso o amarronado), en la moderada podría pautarse antibiótico también en los casos donde —además de la disnea— aparece aumento de volumen del esputo, aunque no haya cambios en su color.

Algoritmo terapéutico hospitalario de la agudización de la EPOC

Aunque el esquema terapéutico para todas las agudizaciones graves o muy graves es similar, la estructura y organización de la asistencia será diferente según el lugar donde se atienda al paciente: servicio de urgencias, sala de hospitalización o unidad especializadas de cuidados intermedios o de cuidados intensivos. Las recomendaciones para la atención al paciente en unidades de críticos no se recogen en esta guía.

Asistencia en el servicio de urgencias hospitalarias

La asistencia al paciente con agudización de EPOC en el servicio de urgencias hospitalarias debe estar estructurada en 4 fases:

- Fase 1: admisión y clasificación.
- Fase 2: asistencia.
- Fase 3: evolución, espera y observación.
- Fase 4: resolución, orientación y transferencia.

Fase 1. Admisión y clasificación

Ante todo paciente que consulte en urgencias hospitalarias, lo primero que se debe hacer es realizar una clasificación con un sistema de cribado estructurado y validado. La base fundamental de cualquier sistema de cribado hospitalario moderno es el establecimiento de niveles o categorías en función de los síntomas que expresa el paciente y los signos observados. Los sistemas de cribado no se diseñan para realizar diagnósticos médicos, que son el resultado final de la asistencia, sino para conseguir una clasificación y priorización en la asistencia médica de los servicios de urgencia hospitalarios, y, así, conseguir una adecuación de los recursos disponibles según el nivel de gravedad de cada paciente en particular.

Clasificación de prioridad asistencial

El Sistema Español de Triage (SET) establece cinco niveles de priorización (tabla 11), a partir de la combinación de las siguientes circunstancias:

1. Categorización sintomática. En un paciente con una agudización de EPOC, el síntoma guía principal que le llevará a un servicio de urgencias hospitalario, en la gran mayoría de los casos, es el incremento de su disnea.

En la categoría sintomática disnea se aplican inicialmente los algoritmos y/o escalas de valoración globales que determinan el riesgo vital del paciente en base a los parámetros de sus constantes vitales. Esta valoración general puede determinar por sí misma un nivel I de prioridad si encuentra inestabilidad hemodinámica.

2. Valoración de los signos y síntomas. Las constantes y signos vitales alterados en el adulto discriminarán los pacientes entre el nivel II y III. Es decir, que 2 pacientes con idéntica sintomatología y situación clínica serán discriminados a nivel II si tienen las constantes o signos vitales alterados.

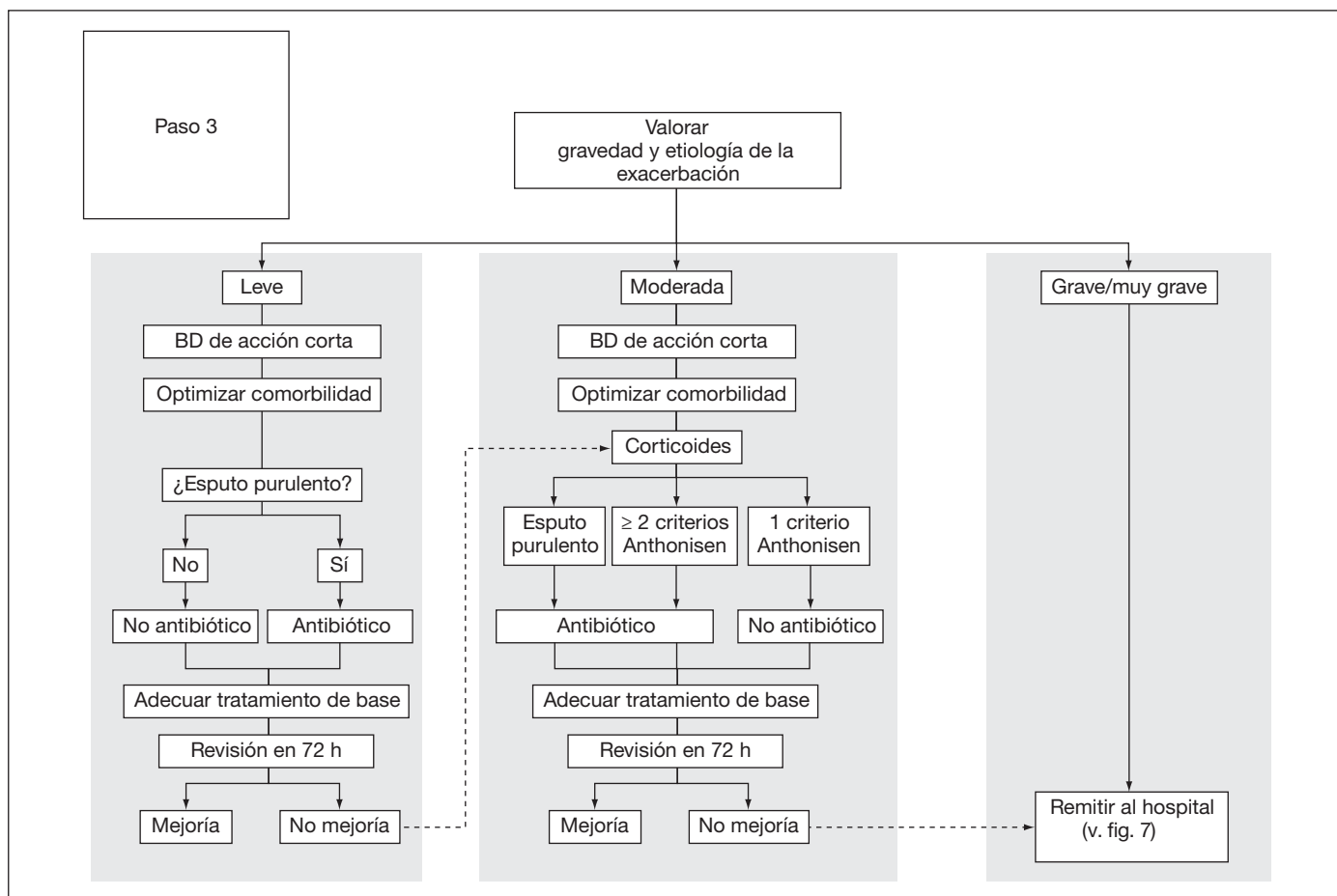


Figura 6 Tratamiento de la agudización según su etiología y gravedad. BD: broncodilatadores.

El SET considera constantes vitales alteradas en el adulto, 2 o más de las siguientes:

- Presión arterial sistólica < 90 o ≥ 200 mmHg.
- Frecuencia cardíaca ≤ 40 o ≥ 125 lat/min.

- Frecuencia respiratoria ≤ 10 o ≥ 30 resp/min.
- SO₂ < 92%.
- Temperatura corporal < 35,5 o > 40 °C.
- Glucemia capilar < 40 mg/dl.
- Glasgow ≤ 14.

Tabla 11

Niveles de priorización para la asistencia en el servicio de urgencias de la agudización de la EPOC según el Sistema Español de Triage

Nivel	Recomendación	Recomendación	Tiempo de atención de enfermería	Tiempo de atención del facultativo
I	Se adjudica a los pacientes que requieren resucitación, con riesgo vital inmediato	Disnea clase V (pre-parada respiratoria) Situación de <i>shock</i>	Inmediato	Inmediato
II	Pacientes en situación de emergencia o muy urgentes, de riesgo vital inmediato y cuya intervención depende radicalmente del tiempo, son situaciones de alto riesgo, con inestabilidad fisiológica o dolor intenso	Disnea clase IV (muy grave) Estridor ≥ 2 constantes o signos vitales alterados	Inmediato	5-15 min
III	Lo constituyen las situaciones urgentes, de riesgo potencial, que generalmente requieren múltiples exploraciones diagnósticas y/o terapéuticas en pacientes con estabilidad fisiológica (constantes vitales normales)	Disnea de clase III (grave) Estabilidad hemodinámica Síntomas y signos de insuficiencia respiratoria	30 min	15-60 min
IV	Son situaciones menos urgentes, potencialmente serias y de una complejidad-urgencia significativa. Suelen necesitar una exploración diagnóstica y/o terapéutica	Disnea clase I-II (leve-moderada) Estabilidad hemodinámica Sin insuficiencia respiratoria	60 min	30-120 min
V	Son situaciones no urgentes que generalmente no requieren ninguna exploración diagnóstica y/o terapéutica		120 min	40-240 min

Se consideran signos vitales alterados en el adulto:

- Piel fría y pálida, o sudada y caliente o muy caliente.
- Falta de pulso radial, pulso débil o pulso muy fuerte.
- Pulso muy lento o muy rápido.
- Respiración lenta y profunda o superficial y rápida.
- Somnolencia o confusión.

3. Escala de gravedad. La categoría disnea en el SET se evalúa de la siguiente forma:

- Clase I (leve): ausencia de síntomas con la actividad normal. Equivale a disnea 0 o 1 en la escala mMRC.
- Clase II (moderada): síntomas con la actividad moderada. Equivale a disnea 2 en la escala mMRC.
- Clase III (grave): síntomas con escasa actividad. Equivale a disnea 3 en la escala mMRC.
- Clase IV (muy grave): síntomas en reposo. Equivale a disnea 4 en la escala mMRC.
- Clase V (pre-parada respiratoria).

De acuerdo con esta clasificación del SET, y también atendiendo a los criterios de gravedad de la propia agudización (tabla 11), de la presencia de insuficiencia respiratoria y/o de comorbilidad grave, se establecen 3 códigos asistenciales iniciales dentro del servicio de urgencias:

• Código I (amenaza vital): el paciente es candidato a recibir atención en una unidad de cuidados intensivos (tabla 12). Los criterios para el traslado inicial a esta unidad son:

- Pacientes en nivel I del SET.
- Pacientes en nivel II del SET que además cumplan criterios de ingreso en intensivos.

• Código II (insuficiencia respiratoria sin amenaza vital): el paciente deberá ser atendido en una cama de observación.

- Pacientes en nivel II del SET que no cumplan criterios de ingreso en intensivos.

Tabla 12
Indicaciones de ingreso en unidad de cuidados intensivos

Agudización muy grave <ul style="list-style-type: none"> • Parada respiratoria • Alteración del nivel de consciencia (confusión, letargia o coma) • Inestabilidad hemodinámica • Acidosis respiratoria grave (pH < 7,30) Disnea grave que no responde al tratamiento inicial Hipoxemia grave, a pesar de tratamiento (PaO ₂ < 40 mmHg) Hipercapnia o acidosis respiratoria (pH < 7,25) a pesar de ventilación no invasiva Necesidad de ventilación mecánica invasiva

PaO₂: presión arterial de oxígeno.

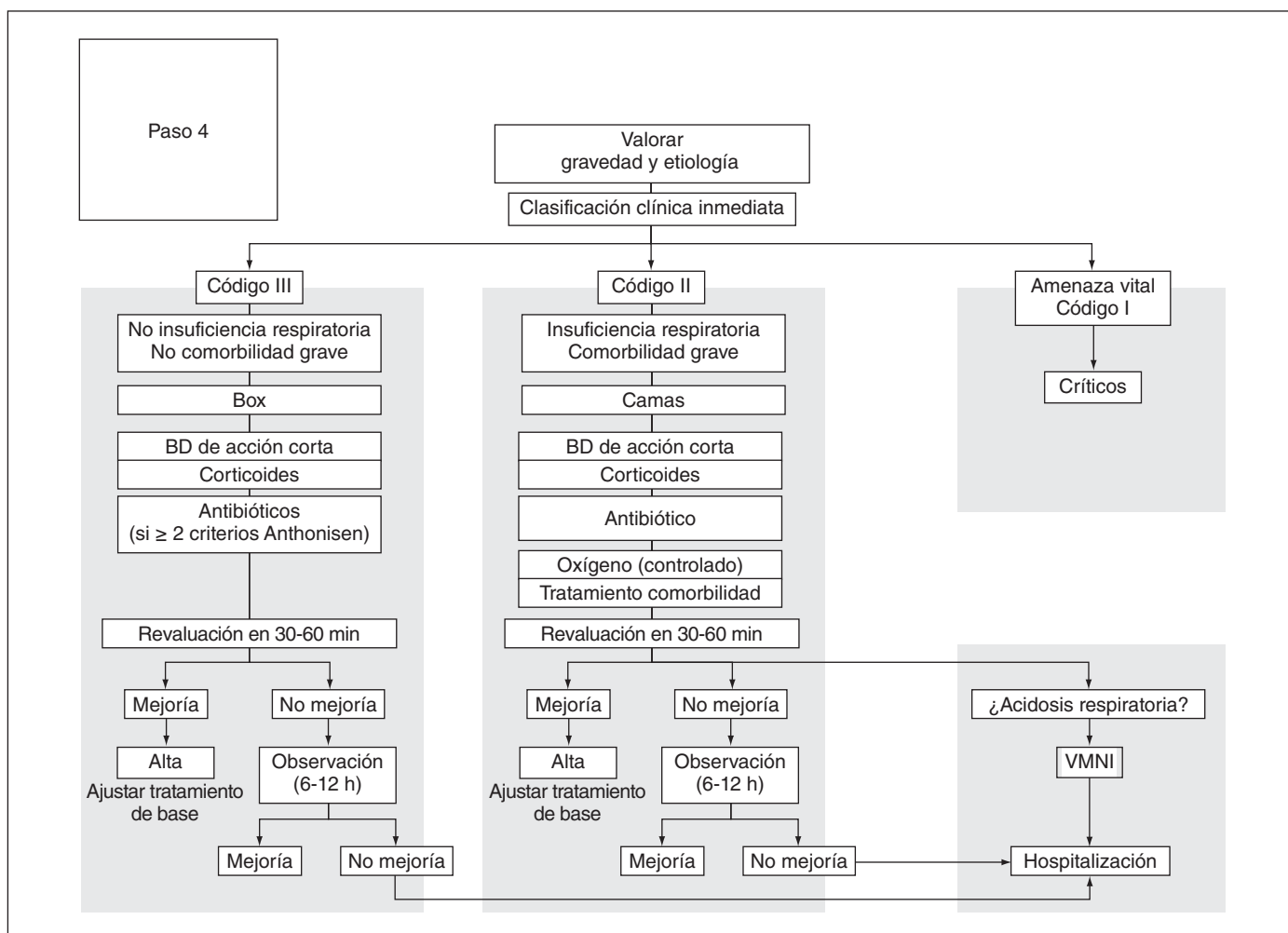


Figura 7 Tratamiento hospitalario de la agudización grave. BD: broncodilatadores; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

- Pacientes en nivel III del SET.
- Código III (sin insuficiencia respiratoria): se podrá atender en el mismo box de urgencias.
- Pacientes en nivel IV y V del SET.

Fase 2. Asistencia

En la figura 7 se muestra el esquema terapéutico que se recomienda en pacientes con agudizaciones graves o muy graves atendidas en el hospital. En ocasiones, pacientes con agudizaciones más leves también acuden a un centro hospitalario. En este último caso, se recomienda seguir el esquema planteado para la agudización ambulatoria.

Los pacientes que cumplan criterios de código I (amenaza vital) deberán ser trasladados al box de críticos para el inicio inmediato del tratamiento. Los casos en los que no se produce una adecuada respuesta y en todos los que cumplan criterios específicos deberán ser trasladados a una unidad de cuidados intensivos (tabla 12). En cuanto a los clasificados como código II y III, el tratamiento será muy similar, con broncodilatadores de acción corta y rápida, corticoides sistémicos y antibióticos, siempre que estén indicados. No obstante, los pacientes con código II deberán ser atendidos en camas de observación, ya que con frecuencia precisan oxigenoterapia controlada y/o tratamiento específico de comorbilidades graves (arritmias, insuficiencia cardíaca, etc.).

Fase 3. Evolución, espera y observación

Tras el tratamiento inicial, se aconseja una reevaluación a los 30-60 min. Si el paciente presentaba una hipercapnia inicial o acidosis, se deberá repetir la gasometría arterial para valorar la indicación de VMNI (fig. 8). Se aconseja iniciar la VMNI de forma precoz, antes de las 4 h.

Se debe optimizar el tratamiento y mantener al paciente en la sala de observación durante un intervalo de tiempo de 6-12 h hasta decidir su destino.

Fase 4. Resolución, orientación y transferencia

Alta domiciliaria

Los pacientes que respondan favorablemente al tratamiento y cumplan los criterios de derivación domiciliaria podrán ser dados de alta. En este momento será muy importante adecuar el tratamiento de base para reducir fracasos terapéuticos, recaídas o recurrencias. Asimismo, se deberá realizar un control clínico en un plazo de 72 h. Para ello deben establecerse en cada territorio programas o protocolos destinados a asegurar esta continuidad asistencial.

En todos los pacientes que no dispongan de espirometría previa, se etiquetará el caso como "Posible EPOC". Se deberá realizar una espirometría de confirmación en fase de estabilidad.

Hospitalización a domicilio

La hospitalización a domicilio representa una alternativa asistencial para pacientes con EPOC que experimentan exacerbaciones sin presentar acidosis. Este tipo de aproximaciones son seguras si se comparan con la hospitalización convencional. Los pacientes con alteraciones del estado mental, cambios radiológicos o electrocardiográficos agudos, necesidades de VMI, comorbilidades significativas y bajo apoyo social no deben incluirse en estos programas.

P20. En los pacientes con un episodio de exacerbación de la EPOC, ¿se recomienda la hospitalización a domicilio como alternativa a la atención convencional?

Recomendación débil a favor. En aquellos centros en los que ya se dispone de una estructura de hospitalización a domicilio se sugiere ofrecer esta opción a los pacientes que requieren una atención hospi-

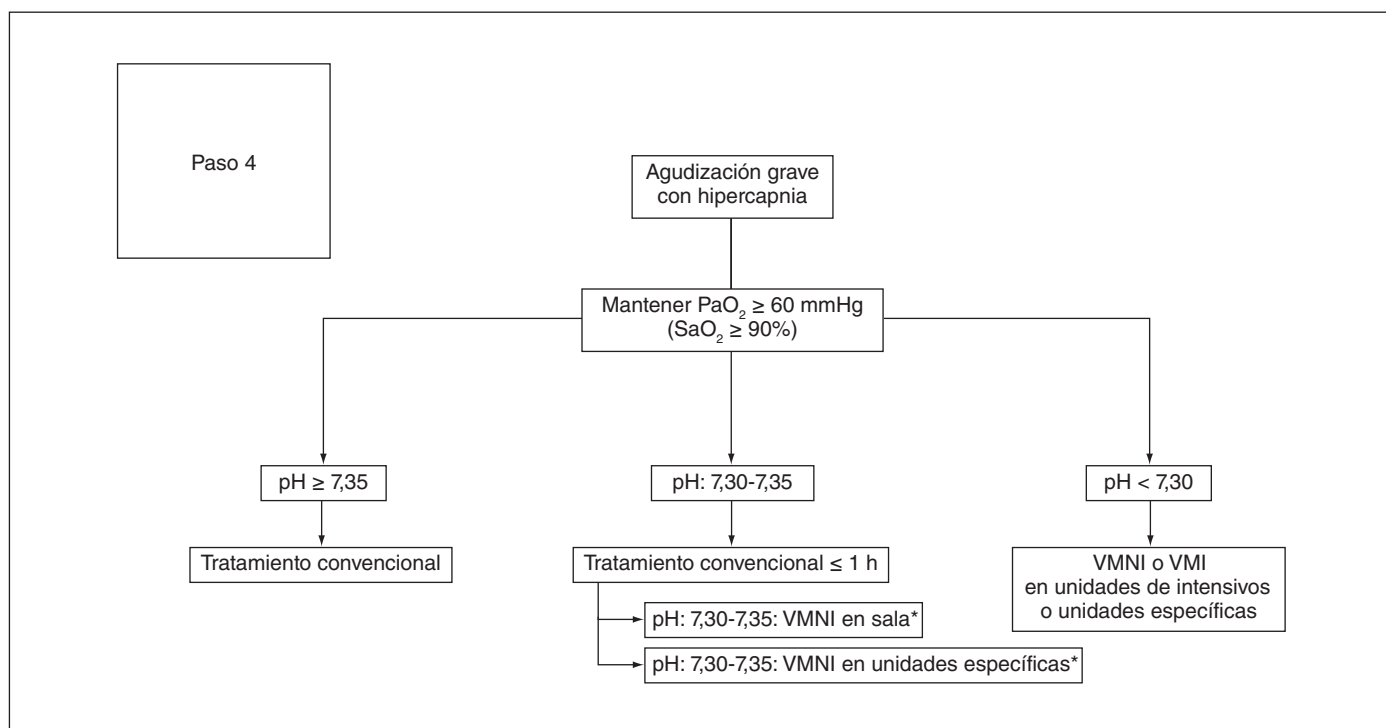


Figura 8 Tratamiento de la agudización grave con hipercapnia. VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva. *Iniciar la VMNI de forma precoz, antes de las 4 h.

Tabla 13
Criterios de ingreso hospitalario en sala de hospitalización

Ausencia de mejoría tras tratamiento correcto y observación de 6-12 h Acidosis respiratoria (pH < 7,35) PaO ₂ < 55 mmHg PaCO ₂ > 50 mmHg en pacientes sin hipercapnia previa Necesidad de ventilación mecánica no invasiva Presencia de complicaciones o comorbilidades graves: <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía, siempre que se cumplan los criterios específicos de gravedad de la neumonía que indican ingreso. • Derrame pleural • Neumotórax • Enfermedad venosa tromboembólica • Traumatismo torácico con fracturas costales • Alteraciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmias no controladas) • Anemia grave Soporte domiciliario insuficiente
--

PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; PaO₂: presión arterial de oxígeno.

bargo, puede haber otros factores, por lo que la decisión de recomendar una hospitalización a domicilio debe ser individualizada y aceptada por los pacientes y cuidadores.

Ingreso hospitalario en sala de hospitalización

En la tabla 13 se exponen los criterios de ingreso hospitalario. Para los casos en que finalmente se requiera un ingreso hospitalario, la figura 9 muestra la pauta de tratamiento que se debe seguir. En pacientes de edad avanzada y comorbilidad (habitualmente código II) que, sin estar en situación crítica, se considere que un ingreso prolongado puede comportar riesgo y se prevea una posible mejoría en 48-72 h, debe considerarse el ingreso en unidades médicas de corta estancia en los hospitales en los que existan. También pueden ser candidatos al ingreso en este tipo de unidades los pacientes que inicialmente presenten criterios de derivación a hospitalización a domicilio y que no reúnan las condiciones psicosociales y/o familiares para ello.

talaria urgente por una exacerbación de la EPOC no acidótica. Se ofrecerá tras una valoración clínica y siempre que se cuente con un adecuado soporte familiar o social en el entorno del paciente.

Especificaciones. En la mayoría de estudios se excluyó a los pacientes con alteraciones del nivel de consciencia, alteraciones del equilibrio ácido-base, cambios agudos en el patrón radiológico, necesidades VMI y/o patologías concomitantes graves o mal controladas (como demencia, cáncer, fallo renal, diabetes o hipertensión). Sin em-

Tabla 14
Criterios de alta hospitalaria

La administración de broncodilatadores de acción corta no se precisa con una frecuencia inferior a las 4 h El paciente es capaz de caminar por la habitación El paciente es capaz de comer y dormir sin frecuentes despertares debidos a la disnea Estabilidad clínica de 12-24 h Estabilidad gasométrica durante 12-24 h Correcto uso de la medicación por parte del paciente y/o del cuidador Garantía de la continuidad asistencial
--

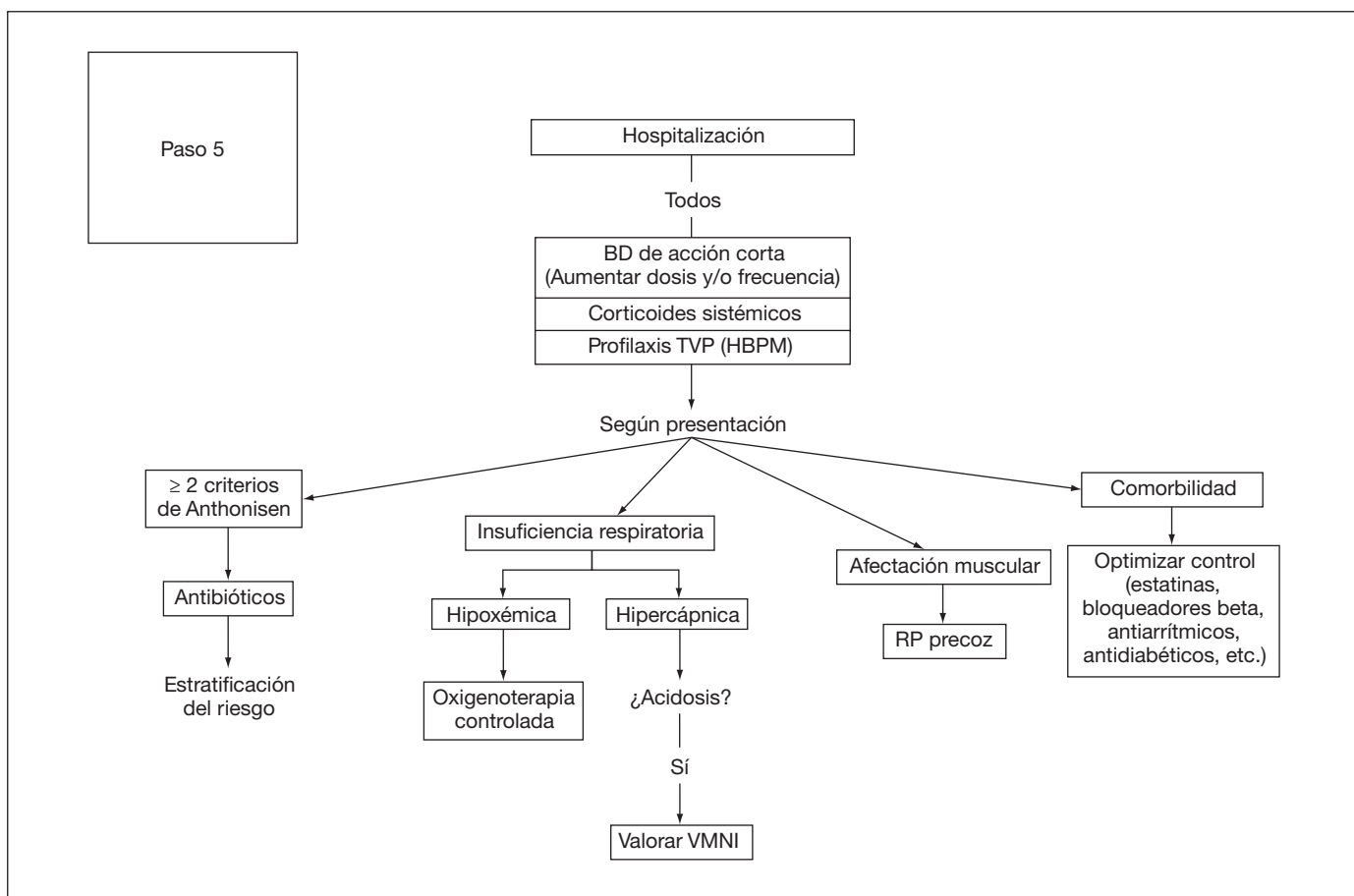


Figura 9 Tratamiento hospitalario de la agudización grave. BD: broncodilatadores; HBPM: heparina de bajo peso molecular; RP: rehabilitación pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

Tabla 15

Recomendaciones de tratamiento al alta hospitalaria

Abstinencia tabáquica

Recomendación de ejercicio regular. Valorar RP tras hospitalización

Mantener y ajustar el tratamiento habitual:

- Revisar la técnica inhalatoria del paciente
- Broncodilatadores de larga duración de base
- Corticoides inhalados: indicados para pacientes con fenotipo agudizador o mixto.
- Inhibidores de fosfodiesterasa 4: indicados para fenotipo agudizador con bronquitis crónica
- Oxígeno terapia: reajustar según necesidades

Antibióticos si se cumplen las indicaciones

Corticoides orales: 30-40 mg de prednisona o el equivalente durante 5 días VMNI domiciliaria. Considerarla en pacientes con agudizaciones acidóticas recurrentes y/o en paciente que asocien hipoventilación por otras causas (síndrome de apnea-hipoapnea, obesidad-hipoventilación, etc.)

Control clínico en 2-4 semanas

Asegurar el correcto cumplimiento

Planificación de cuidados de enfermería

Garantizar la continuidad asistencial

RP: rehabilitación pulmonar; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

Hospitalización

Criterios de alta hospitalaria

La duración de la estancia hospitalaria es variable de unos pacientes a otros, y no existen suficientes datos para establecer la duración óptima de la hospitalización en pacientes individuales con agudización de EPOC. En la tabla 14 se exponen los criterios que se deben cumplir para proceder al alta hospitalaria.

Tratamiento al alta hospitalaria

Siempre que se produzca el alta hospitalaria, se deberá adecuar el tratamiento de base, con especial énfasis en reducir las posibles recaídas. En la tabla 15 se recogen las principales recomendaciones terapéuticas para el alta hospitalaria.

Seguimiento tras el alta hospitalaria

Tras el alta hospitalaria se deberá realizar un seguimiento en un plazo de 2-4 semanas, en el que se deberá revisar el estado clínico del paciente, la resolución de la infección respiratoria, la cumplimentación, la técnica inhalatoria y la necesidad de OCD.

En todos los pacientes que no dispongan de espirometría previa, se etiquetará el caso como "Posible EPOC". Se deberá realizar una espirometría de confirmación en fase de estabilidad.

Bibliografía

- Seemungal TR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418-22.
- Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:396-401.
- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacín R, Álvarez-Sala JL, Masa JF, et al; IMPAC study group. Exacerbations impair quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A two-year follow-up study. *Thorax*. 2004;59:387-95.
- Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Catalán Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Topics Respir Med*. 2011;6:7-12.
- Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:369-74.
- Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;4:276-84.
- Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiologic changes during symptom recovery from moderate exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:420-8.
- Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, Wedzicha JA. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;29:527-34.
- Doll H, Miravittles M. Quality of life in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:345-363.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román-Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
- Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67:957-63.
- Abroug F, Quanes-Besbes L, Nciri N, Sellami N, Addad F, Ben Hamda K, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:990-6.
- Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011;66:764-8.
- Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:662-71.
- Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood analysis to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:48-55.
- Steer J, Norman EM, Afolabi OA, Gibson GJ, Bourke SC. Dyspnea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2012;67:117-21.
- Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67:970-76.
- Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, Stenton SC, Hickey PM, Hughes R, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2016;71:133-40.
- Sapey E, Stockley A. COPD exacerbations: aetiology. *Thorax*. 2006;61:250-8.
- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1114-21.
- Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest*. 1999;116:40-6.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
- Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest*. 2013; 44:1571-7.
- Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig de la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62:29-35.
- Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0073-2016>.
- Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Española Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:534-47.
- Aleva FE, Voets LW, Simons SO, De Mast Q, Van der Ven AJ, Heijdra YF. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2016;151:544-54.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38.
- Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: An European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) guideline. *Eur Respir J*. 2017;49:1600791.
- McCrody DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest*. 2001;119:1190-209.
- Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1997;157:1736-44.
- Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al; European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*. 2001;18:228-42.
- Di Marco F, Verga M, Santus P, Morelli N, Cazzola M, Centanni S. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir Med*. 2006;100:1925-32.
- Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002168.

35. Vollenweider DJ, Jarret H, Steurer-Stey CA, García-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD010257.
36. Llor C, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:716-23.
- 37a. Noura S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;358:2020-5.
- 37b. Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena Caamaño M, et al. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de EPOC: Documento de Consenso 2007. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:100-8.
38. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulban G, Mutly LC, In E. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:660-7.
39. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:698-703.
40. Diniz Z, Li X, Rong G, Yang R, Zhang R, Wang G, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2016;121:39-47.
41. Otero R, Grau E, Jiménez D, Uresandi F, López JL, Calderón E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:160-9.
42. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD001288.
43. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2223-31.
44. McKeever T, Hearson G, Housley G, Reynolds C, Kinnear W, Harrison TW, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax*. 2016;71:210-5.
45. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD005305.
46. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, Harvey-Dunstan TC, Bankart MJ, Chaplin EJ, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomized controlled trial. *BMJ*. 2014;8:349.
47. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:185-7.
48. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55.
49. Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Álvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Huetto J, et al; AUDIPOC Study Group. Clinical Audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One*. 2012;7:e42156.
50. Soler-Cataluña JJ, Fernández Villar A, Román Rodríguez M, Ancochea Bermúdez J, coordinadores. Proceso asistencial integrado del paciente con EPOC exacerbado (PACEX-EPOC). Barcelona: Respira; 2015.

Los CP no se limitan a pacientes oncológicos con enfermedad terminal. Muchos pacientes con una insuficiencia orgánica avanzada, como la EPOC, pueden beneficiarse de ellos. Los CP por sí mismos no aceleran la muerte y mejoran la calidad de vida³.

Síntomas de los pacientes con EPOC avanzada

Los pacientes con EPOC muy grave (BODE > 6) tienen a menudo tantos o más síntomas físicos y emocionales, además de mayor limitación funcional y peor calidad de vida, que los pacientes con neoplasias avanzadas⁴⁻⁶.

Entre los síntomas asociados a la EPOC avanzada el más prevalente es la disnea (presente en el 97% de los pacientes), la somnolencia, la falta de energía (68%) y el dolor (43%). La presencia de depresión se puede detectar en casi el 50% de los pacientes, mientras que la prevalencia de ansiedad alcanza el 25%. Muchas veces los síntomas coexisten.

Dada la larga evolución de la enfermedad, los síntomas pueden pasar desapercibidos si no se interroga de forma dirigida. Los pacientes acaban incorporando los síntomas y las limitaciones derivadas de estos a su estilo de vida⁷⁻⁹.

P10. ¿Cómo tratar la EPOC al final de la vida?

Puntos clave:

- Los CP son complementarios y no sustituyen al tratamiento convencional de la EPOC.
- Los CP deben basarse en las necesidades de los pacientes y no en la esperanza de vida.
- La comunicación con el paciente y los familiares o cuidadores es fundamental y constituye una herramienta terapéutica esencial que da acceso al principio de autonomía, al consentimiento informado, a la confianza mutua y a la seguridad e información que el paciente necesita para recibir ayuda y ayudarse a sí mismo.
- Se debe atender de forma especial al tratamiento farmacológico de la disnea y de la ansiedad y/o depresión.

Los pacientes con EPOC avanzada tienen una carga de síntomas similar o mayor que la de los pacientes oncológicos, con menores posibilidades de recibir CP, a pesar de que estos han demostrado mejorar los síntomas y la calidad de vida de estos pacientes sin disminuir, e incluso aumentando, la supervivencia. Una de las características de la EPOC es su incertidumbre pronóstica, por lo que la decisión de iniciar CP para el control de síntomas refractarios a la terapia convencional no debe basarse en la esperanza de vida, sino que se deben incorporar según las necesidades del paciente mediante la valoración periódica de los síntomas y la incorporación progresiva de las medidas de paliación sin abandonar el tratamiento reglado de la enfermedad (fig. 1). Los CP son complementarios al resto de tratamientos establecidos, entre los que se incluye la ventilación mecánica no invasiva. La intensidad y la relación entre los tratamientos clásicos y los CP deben modularse durante el curso de la enfermedad.

La comunicación con el paciente y sus familiares es fundamental; debe contemplar sus deseos y respetar sus creencias, e incluir sus preferencias en caso de descompensación grave. Esta comunicación debe realizarse preferentemente con el paciente estable, a través de varias entrevistas, y las preferencias del paciente deben reflejarse en la historia clínica y reevaluarse durante la evolución de la enfermedad. En caso de crisis con riesgo vital sin toma previa de decisiones, puede ser útil pactar con el paciente y su familia el límite de las intervenciones. Junto a la optimización del tratamiento broncodilatador y la aplicación de medidas no farmacológicas, como la rehabilitación, el uso juicioso de morfínicos a dosis bajas (tabla 1) ha demostrado mejorar la disnea refractaria con unos efectos secundarios prevenibles y trata-

ATENCIÓN A LA EPOC AL FINAL DE LA VIDA. CUIDADOS PALIATIVOS

Puntos clave:

- Muchos pacientes con EPOC avanzada pueden beneficiarse de los cuidados paliativos (CP).
- Los CP están infrautilizados en la EPOC y deben valorarse en pacientes que persistan sintomáticos a pesar de un tratamiento óptimo de su enfermedad.

Cuidados paliativos en la EPOC

Los CP son las atenciones que se brindan para mejorar la calidad de vida de los pacientes con una enfermedad grave o potencialmente mortal. La meta de los CP es prevenir o tratar los síntomas de una enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento y los problemas psicológicos, sociales y espirituales relacionados con una enfermedad o su tratamiento¹².

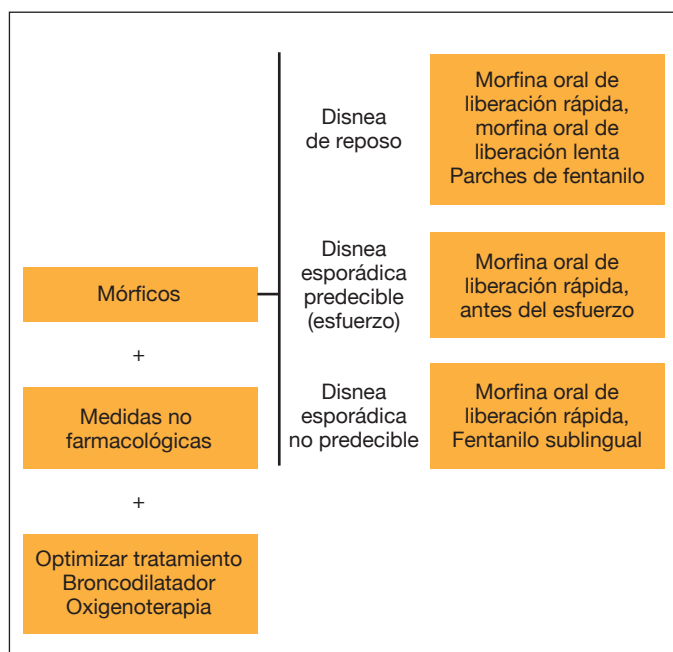


Figura 1 Escalonamiento del tratamiento de la disnea en pacientes con EPOC. El cambio de nivel no implica en ningún caso abandonar el tratamiento anterior

bles, sin aumentar la mortalidad incluso en pacientes con EPOC avanzada e insuficiencia respiratoria. Por el contrario, las benzodiacepinas no parecen ser de utilidad excepto en casos seleccionados.

Los CP buscan mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias cuando se enfrentan a los problemas asociados a enfermedades amenazantes para la vida a través de la prevención y el alivio del sufrimiento mediante su identificación temprana unida a una evaluación y tratamiento impecable del dolor y otros problemas: físicos, psicológicos o espirituales¹⁰. Los CP deben incorporarse progresivamente a lo largo de la enfermedad, sin esperar a que el riesgo de fallecimiento del paciente se considere elevado a corto plazo¹¹. Es fundamental no confundir los CP con la sedación paliativa —que es solo una parte de los CP— en la que se busca la disminución deliberada del nivel de consciencia del paciente mediante la administración de los fármacos apropiados con el objetivo de evitar un sufrimiento intenso e innecesario causado por uno o más síntomas refractarios a los tratamientos habituales. Los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes deberán estar familiarizados con los CP y, si no lo están o la atención es compleja, deberán contactar con un equipo de soporte de CP.

En algunos estudios se ha demostrado que los pacientes con EPOC avanzada tienen una carga de síntomas similar o mayor a la de los pacientes con cáncer de pulmón no operable, con más síntomas físicos, sociales y emocionales, y mayor prevalencia de depresión^{11,12}. Los CP disminuyen los síntomas, mejoran la calidad de vida e incluso en algunos ensayos se ha demostrado un aumento de la supervivencia. En un estudio realizado en pacientes con cáncer de pulmón no operable, el inicio temprano de los CP se asoció a una esperable mejoría de la calidad de vida, pero también a un aumento de la supervivencia^{13,14}. En otro estudio, realizado en pacientes con enfermedades respiratorias avanzadas (de los cuales un 54% tenían EPOC), se obtuvieron resultados similares¹⁵. Desafortunadamente, los pacientes con EPOC tienen menos posibilidades de recibir atención paliativa que los pacientes oncológicos^{11,13,14,16}.

A pesar del mayor conocimiento de los factores pronósticos en la EPOC, la supervivencia de un paciente individual sigue siendo incierta. Algunos pacientes con EPOC grave permanecen estables durante meses, mientras que otros pierden rápidamente funcionalidad y fallecen. Además, la EPOC se caracteriza por presentar exacerbaciones que pueden ocurrir de forma impredecible y que en las fases avanzadas de la enfermedad se asocian a un marcado incremento de la mortalidad. Aunque se sabe que cada exacerbación aumenta el riesgo de fallecimiento y que es muy probable que el fallecimiento se produzca en los días o semanas posteriores a una exacerbación, se desconoce si la actual exacerbación será la última de un paciente concreto. Esto puede llevar a lo que algunos autores han denominado “parálisis pronóstica”, en la que el médico pospone el inicio de los CP por no poder predecir la supervivencia, aun cuando el paciente presente síntomas que podrían beneficiarse de estos.

En la EPOC hay muchos factores reconocidos de peor pronóstico, tanto en variables individuales como agrupadas en los llamados índices multicomponente. Sin embargo, ninguno de ellos ofrece una suficiente fiabilidad pronóstica a nivel individual a corto plazo. Una de las aproximaciones clásicas propuestas para valorar la necesidad de CP es la denominada pregunta sorpresa: ¿Me sorprendería que mi paciente falleciera en los próximos 12 meses? En caso de que la respuesta sea negativa, el paciente se consideraría candidato a CP. Aunque esta pregunta tiene la ventaja de obligar a plantearse la necesidad de CP, muchos autores consideran que su uso exclusivo no es útil en los pacientes con EPOC y puede retrasar innecesariamente el inicio de los CP¹⁷. Por otra parte, el margen de error con esta pregunta en la EPOC es excesivamente alto. En consecuencia, la decisión de iniciar los CP no debe basarse en la esperanza de vida, sino que estos se deben incorporar progresivamente según las necesidades del paciente —mediante la valoración periódica de los síntomas y la incorporación progresiva de las medidas paliativas— sin abandonar el tratamiento reglado de la enfermedad (fig. 1).

Tabla 1

Dosis recomendadas de mórfico al inicio del tratamiento, ajuste y mantenimiento

	Morfina oral de liberación rápida	Morfina de liberación prolongada	Otras presentaciones
Inicio	2,5-5 mg/4-6 h. Doblar dosis nocturna	10 mg/1 vez al día	Morfina s.c.: equivalencia 3:1 (30 mg de morfina oral corresponden a 10 mg de morfina s.c.)
Ajuste de dosis	Incrementar dosis lentamente si no hay buen control (2,5 mg/4 h)	Incrementar dosis lentamente (10 mg/semana) hasta 30 mg/día	El fentanilo en parches puede ser útil en pacientes estabilizados. Dosis de inicio: 12-25 mg/3 días (60 mg diarios de morfina corresponden a unos 25 mg de fentanilo en parche cada 3 días)
Mantenimiento	Si el paciente está controlado, pasar a morfina de liberación prolongada	Si precisa dosis de rescate, morfina oral de liberación rápida	Prevenir efectos secundarios: constipación (laxante), náuseas (haloperidol: 10 gotas/día). Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal o bajo peso

s.c.: subcutánea.

La planificación de los cuidados avanzados es siempre la estrategia preferible. Esta planificación debe basarse en un proceso de comunicación con el paciente en fase estable para ayudarle en la toma de decisiones contemplando sus opiniones, preferencias, valores y creencias para facilitar al equipo médico la toma de decisiones, incluyendo las que se refieren al final de vida. Las intervenciones en estos pacientes deben ser de carácter educativo y preventivo. En ellas se deben incluir aspectos dirigidos a mantener la salud del cuidador¹⁸, así como la del paciente: movilización, higiene, nutrición, medicación, orientación en actividades de la vida diaria y autoestima. Los cuidados deberán extenderse durante la fase de duelo y en el proceso de adaptación a la pérdida.

Es importante que el paciente y sus familiares entiendan que discutir sobre el pronóstico o realizar un plan terapéutico no significa dejar de cuidar al paciente ni suspender tratamientos que le sean útiles. Tampoco se puede obligar al paciente a recibir información no solicitada. Durante las entrevistas, el profesional debe plantearse si el paciente quiere más información, qué es lo que quiere saber y si está preparado para recibir la información. La comunicación no se alcanza en una única entrevista, sino en múltiples y a través de un proceso de maduración. Lamentablemente, este tipo de comunicación sigue siendo escasa entre los profesionales sanitarios y los pacientes con EPOC avanzada¹⁹.

No es infrecuente que los pacientes ingresen en el hospital en situación de riesgo vital y sin unas directrices claras previas de sus deseos respecto a la utilización de medidas como la reanimación cardiopulmonar, la intubación o el ingreso en la unidad de cuidados intensivos. En estos pacientes es razonable que el equipo encargado de su atención establezca con el paciente y sus familiares el denominado "techo terapéutico" (es decir, los límites del tratamiento) con una información realista. Por ejemplo: ¿Si tuviese una parada cardiopulmonar, querría que le realizáramos medidas de reanimación cardiopulmonar? En nuestra experiencia, aunque en ocasiones son remisos a plantearse claramente el pronóstico, los pacientes sí quieren participar en este tipo de decisiones. Estas directivas deben quedar claramente reflejadas en la historia clínica y pueden variar durante el ingreso y en función de la evolución del paciente²⁰. Cuando el paciente solicita información sobre un pronóstico vital que para el médico resulta incierto, algunos autores proponen ofrecerla de forma clara y basándose en la mejor evidencia disponible (p. ej., "En un paciente con una enfermedad como la suya los estudios dicen que la posibilidad de que fallezca durante el próximo año es de aproximadamente del 50%").

Entre los síntomas asociados a la EPOC avanzada, el más prevalente es la disnea (presente en el 97% de los pacientes), junto a la fatiga (68%) y el dolor (43%). La presencia de depresión se puede detectar en casi el 50-90% de los pacientes, mientras que la prevalencia de ansiedad alcanza el 25%^{13,14}. En muchas ocasiones, los síntomas coexisten y pueden pasar desapercibidos si no se interroga a los pacientes de forma dirigida²¹.

Aunque la desaparición completa de la disnea en las últimas fases de la EPOC puede ser un objetivo no realista, existen medidas farmacológicas y no farmacológicas que permiten mejorar su control, como la rehabilitación pulmonar o las técnicas de relajación²². Entre las terapias farmacológicas, aparte de los tratamientos clásicos como los broncodilatadores, los fármacos mejor estudiados son los opiáceos. En un metaanálisis reciente realizado por la Cochrane, se demostró un efecto favorable de los opiáceos orales o parenterales en la mejoría de la disnea, incluyendo a los pacientes con EPOC, mientras que los opiáceos nebulizados no mostraron efectividad²³. Estos datos se han corroborado en otros estudios²⁴. La recomendación es iniciar los morfínicos a dosis bajas y aumentar lentamente las dosis hasta la mejoría de la disnea, anticipándose a los efectos secundarios (constipación, náuseas, etc.). La administración de opiáceos a dosis bajas (< 30 mg/día de morfina oral) no aumenta el riesgo de ingreso hospitalario ni el de fallecimiento, incluso en pacientes con oxigenoterapia domiciliar²⁵.

Por el contrario, no hay evidencias de mejoría clara con el uso de benzodiazepinas para la disnea, por lo que debe considerarse un tratamiento de tercera línea. Para las crisis de disnea aguda en pacientes ambulatorios, algunos autores recomiendan el uso de fentanilo sublingual (12,5-25 mg) por su rápido inicio de acción. No obstante, la evidencia es escasa y sus efectos secundarios, menos estudiados²⁴.

Bibliografía

- National Cancer Institute. Palliative Care in Cancer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/advanced-cancer/care-choices/palliative-care-fact-sheet>.
- Curtis JR. Palliative and end-of-life care for patients with severe COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:796-803.
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:733-42.
- Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax*. 2000;55:1000-6.
- Steinhaus KE, Arnold RM, Olsen MK, Lindquist J, Hays J, Wood LL, et al. Comparing three life-limiting diseases: does diagnosis matter or is sick, sick? *J Pain Symptom Manage*. 2011;42:331-41.
- Bausewein C, Booth S, Gysels M, Kühnrich R, Haberland B, Higginson IJ. Understanding breathlessness: cross-sectional comparison of symptom burden and palliative care needs in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *J Palliat Med*. 2010;13:1109-18.
- Lohne V, Heer HC, Andersen M, Miaskowski C, Kongerud J, Rustøen T. Qualitative study of pain of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 2010;39:226-34.
- Horton R, Rocker G. Contemporary issues in refractory dyspnoea in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010;4:56-62.
- Pinnock H, Kendall M, Murray SA, Worth A, Levack P, Porter M, et al. Living and dying with severe chronic obstructive pulmonary disease: multi-perspective longitudinal qualitative study. *BMJ*. 2011;342:d142.
- World Health Organization. WHO Definition of Palliative Care [consultado 16-3-2017]. Disponible en: www.who.int/cancer/palliative/definition/en/.
- Almagro P, Yun S, Sangil A, Rodríguez-Carballeira M, Marine M, Landete P, et al. Palliative care and prognosis in COPD: a systematic review with a validation cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2017. [En prensa].
- Weingaertner V, Scheve C, Gerdes V, Schwarz-Eywill M, Prenzel R, Bausewein C, et al; PAAIativ Project. Breathlessness, functional status, distress, and palliative care needs over time in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease or lung cancer: a cohort study. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48:569-81.
- Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax*. 2000;55:1000-6.
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:733-42.
- Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, Gao W, Gysels M, Dzingina M, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:979-87.
- Au DH, Udris EM, Fihn SD, McDonnell MB, Curtis JR. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166:326-31.
- Small N, Gardiner C, Barnes S, Gott M, Payne S, Seamark D, et al. Using a prediction of death in the next 12 months as a prompt for referral to palliative care acts to the detriment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Palliat Med*. 2010;24:740-1.
- Miravittles M, Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Hidalgo-Vega A. Caregivers' burden in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:347-56.
- Nava S, Sturani C, Hartl S, Magni G, Cionto M, Corrado A, et al; European Respiratory Society Task Force on Ethics and decision-making in end stage lung disease. End-of-life decision-making in respiratory intermediate care units: a European survey. *Eur Respir J*. 2007;30:156-64.
- Taylor DR. COPD, end of life and Ceiling of Treatment. *Thorax*. 2014;69:497-9.
- Pinnock H, Kendall M, Murray SA, Worth A, Levack P, Porter M, et al. Living and dying with severe chronic obstructive pulmonary disease: multi-perspective longitudinal qualitative study. *BMJ Support Palliat Care*. 2011;1:174-83.
- Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD005623.
- Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD011008.
- Rocker GM, Simpson AC, Young J, Horton R, Sinuff T, Demmons J, et al. Opioid therapy for refractory dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: patients' experiences and outcomes. *CMAJ Open*. 2013;1:E27-36.
- Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ*. 2014;348:g445.