

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, mejoría 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 presentan 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).

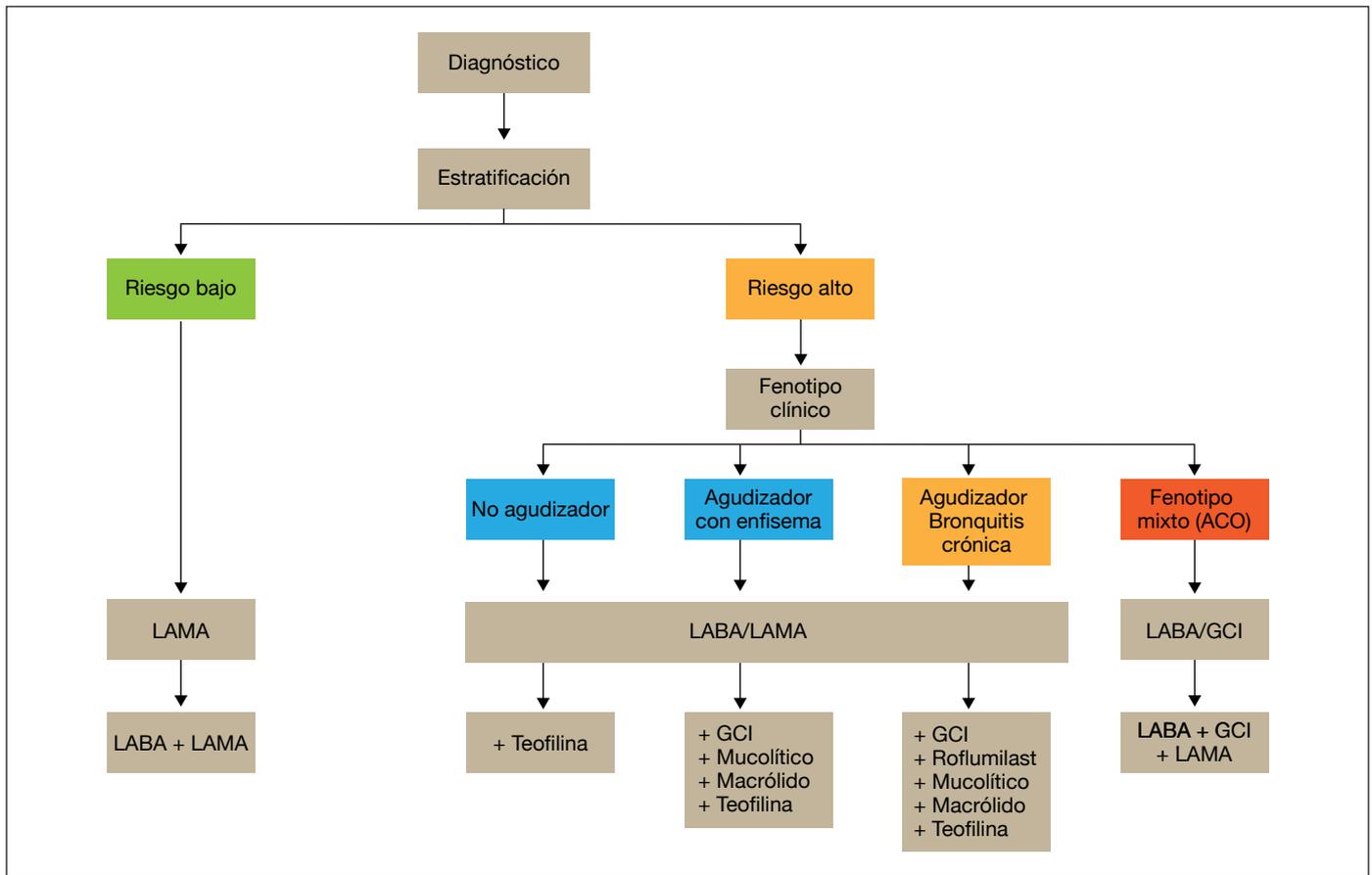


Figura 1 Esquema de tratamiento inicial de la EPOC estable. ACO: *asthma-COPD overlap*; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA; *long-acting beta-agonists*; LAMA: *long-acting muscarinic antagonist*.

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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. Arch Bronconeumol. 2009;45 Supl 5:27-34.
13. 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.
14. 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.
15. Lopez-Campos JL. Estrategias de tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una propuesta de sistematización. Arch Bronconeumol. 2010;46:617-20.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. Chest. 2004;125:249-59.
21. Beier J, Beeh KM. Long-acting beta-adrenoceptor agonists in the management of COPD: focus on indacaterol. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:237-43.
22. 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.
23. 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 FS. 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, Kobalick 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, Giasconi 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, Bredenkroger 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.