



SEPAR habla

## Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable



Marc Miravittles<sup>a,b,\*</sup>, Myriam Calle<sup>c</sup>, Jesús Molina<sup>d</sup>, Pere Almagro<sup>e</sup>, José-Tomás Gómez<sup>f</sup>,  
Juan Antonio Trigueros<sup>g</sup>, Borja G. Cosío<sup>b,h</sup>, Ciro Casanova<sup>i</sup>, José Luis López-Campos<sup>b,j</sup>,  
Juan Antonio Riesco<sup>b,k</sup>, Pere Simonet<sup>l</sup>, David Rigau<sup>m</sup>, Joan B. Soriano<sup>b,n</sup>, Julio Ancochea<sup>b,n</sup>  
y Juan José Soler-Cataluña<sup>b,o</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España

<sup>b</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

<sup>d</sup> Centro de Salud Francia. Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, España

<sup>f</sup> Centro de salud de Nájera, La Rioja, España

<sup>g</sup> Centro de Salud Menasalbas, Toledo, España

<sup>h</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, Palma de Mallorca, España

<sup>i</sup> Servicio de Neumología-Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria. Universidad de La Laguna, Tenerife, España

<sup>j</sup> Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>k</sup> Servicio de Neumología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

<sup>l</sup> Centro de Salud Viladecans-2, Atención Primaria Costa de Ponent-Institut Català de la Salut. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Departament de Ciències clíniques, Universitat Barcelona, Barcelona, España

<sup>m</sup> Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona, España

<sup>n</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>o</sup> Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova-Lliria, Valencia, España

### R E S U M E N

#### Palabras clave:

EPOC  
Normativa  
Tratamiento  
Fenotipos  
Control

La Guía Española de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GesEPOC) se publicó por primera vez en 2012 y desde entonces ha experimentado una serie de actualizaciones que incorporan las nuevas evidencias sobre el diagnóstico y tratamiento de la EPOC. GesEPOC es una guía de práctica clínica elaborada con la colaboración de las sociedades científicas implicadas en el tratamiento de la EPOC y del Foro Español de Pacientes. Sus recomendaciones se basan en una evaluación de la evidencia mediante la metodología GRADE y en una descripción narrativa de la evidencia en aquellas cuestiones en que la aplicación de GRADE no es posible. En este artículo se resumen las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la EPOC estable basadas en la elaboración de nueve preguntas PICO. El proceso de tratamiento de la EPOC comprende cuatro etapas: 1) diagnóstico, 2) determinación del nivel de riesgo, 3) tratamiento inhalado inicial y de continuación e 4) identificación y abordaje de los rasgos tratables. Para la elección del tratamiento inhalado los pacientes de alto riesgo se dividirán en tres fenotipos: no agudizador, agudizador eosinofílico y agudizador no eosinofílico. Los rasgos tratables comprenden unos de tipo general, que deben investigarse en todos los pacientes, como el tabaquismo o la técnica inhalatoria y otros más específicos, que afectan sobre todo a los pacientes graves, como la hipoxemia crónica o la infección bronquial crónica. La base del tratamiento de la EPOC la constituyen los broncodilatadores de larga duración en monoterapia o en combinación según el nivel de riesgo del paciente. Los pacientes agudizadores eosinofílicos deben recibir corticosteroides inhalados y los no eosinofílicos requieren una evaluación más detallada para elegir la mejor opción terapéutica. La nueva GesEPOC también incluye recomendaciones sobre la retirada de corticosteroides inhalados y sobre la indicación de tratamiento con alfa-1 antitripsina. GesEPOC supone una aproximación al tratamiento de la EPOC más individualizada según las características clínicas de los pacientes y su nivel de riesgo o de complejidad.

© 2021 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marcm@separ.es](mailto:marcm@separ.es) (M. Miravittles).

## Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD

### A B S T R A C T

**Keywords:**  
COPD  
Guidelines  
Treatment  
Phenotypes  
Control

The Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) were first published in 2012, and since then have undergone a series of updates incorporating new evidence on the diagnosis and treatment of COPD. GesEPOC was drawn up in partnership with scientific societies involved in the treatment of COPD and the Spanish Patients' Forum. Their recommendations are based on an evaluation of the evidence using GRADE methodology, and a narrative description of the evidence in areas in which GRADE cannot be applied. In this article, we summarize the recommendations on the pharmacological treatment of stable COPD based on 9 PICO questions. COPD treatment is a 4-step process: 1) diagnosis, 2) determination of the risk level, 3) initial and subsequent inhaled therapy, and 4) identification and management of treatable traits. For the selection of inhaled therapy, high-risk patients are divided into 3 phenotypes: non-exacerbator, eosinophilic exacerbator, and non-eosinophilic exacerbator. Some treatable traits are general and should be investigated in all patients, such as smoking or inhalation technique, while others affect severe patients in particular, such as chronic hypoxemia and chronic bronchial infection. COPD treatment is based on long-acting bronchodilators with single agents or in combination, depending on the patient's risk level. Eosinophilic exacerbators must receive inhaled corticosteroids, while non-eosinophilic exacerbators require a more detailed evaluation to choose the best therapeutic option. The new GesEPOC also includes recommendations on the withdrawal of inhaled corticosteroids and on indications for alpha-1 antitrypsin treatment. GesEPOC offers a more individualized approach to COPD treatment tailored according to the clinical characteristics of patients and their level of complexity.

© 2021 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

La Guía Española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2021 supone la cuarta actualización de GesEPOC desde la primera versión publicada en 2012<sup>1</sup>. En la elaboración de la guía han participado representantes de las sociedades científicas implicadas en la atención a pacientes con EPOC y del Foro Español de Pacientes.

GesEPOC fue la primera guía clínica en EPOC en proponer un tratamiento guiado por fenotipos clínicos y logró una implementación importante. En la auditoría realizada en consultas externas de Neumología en España (estudio EPOCONSUL) entre mayo de 2014 y mayo de 2015, un 46,3% de las historias clínicas de pacientes con EPOC ya recogían la clasificación por fenotipos de GesEPOC 2012<sup>2</sup>.

La continua actividad investigadora en EPOC y la generación de nuevas evidencias hacen necesario actualizar las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de forma periódica. En este artículo se presenta el apartado de tratamiento farmacológico de la EPOC estable en la nueva GesEPOC 2021. Para su desarrollo se ha seguido la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>3</sup>. En esta edición de la guía se han elaborado cinco preguntas PICO nuevas y se conservan las recomendaciones de cuatro preguntas de la edición de GesEPOC 2017<sup>4</sup>, por considerar que no ha habido nuevas evidencias significativas en estos aspectos del tratamiento. Los detalles del protocolo que incluyen las preguntas PICO: paciente, intervención, comparación y resultados (Outcomes), la búsqueda bibliográfica y las tablas de evidencia se pueden consultar en el suplemento 1.

### El proceso de la atención al paciente con EPOC

GesEPOC 2021 propone una evaluación del paciente en cuatro pasos: 1) diagnóstico de la EPOC y medidas generales, 2) estratificación del riesgo, 3) selección del tratamiento inhalado según los síntomas y el fenotipo clínico e 4) identificación y abordaje de los rasgos tratables.

### Diagnóstico

El proceso se inicia con la sospecha diagnóstica ante un adulto fumador o exfumador de más de 10 paquetes-año o una exposición crónica a tóxicos inhalados que presenta síntomas respiratorios (disnea o tos crónica con o sin expectoración asociada). La realización de una espirometría en situación clínica de estabilidad permitirá confirmar el diagnóstico al demostrar un cociente entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y la capacidad vital forzada (FVC) tras la prueba broncodilatadora inferior a 0,7, aunque debemos tener en cuenta que este valor puede infraestimar la obstrucción en sujetos jóvenes y sobrediagnosticar a los de edad más avanzada, ya que este cociente desciende fisiológicamente con el envejecimiento<sup>5,6</sup>. Por tanto, para establecer un diagnóstico de EPOC es necesario cumplir tres criterios: exposición previa a factores de riesgo, síntomas respiratorios y obstrucción en la espirometría post-broncodilatación.

Tras el diagnóstico existen una serie de medidas generales para tener en cuenta en todo paciente con EPOC que comprenden, entre otras, el abandono del tabaco, la adecuada nutrición, la actividad física regular adaptada a la edad y a las condiciones físicas del paciente, así como evaluación y el tratamiento de las comorbilidades. Todas estas medidas generales no van a ser abordadas en esta publicación. La determinación de la alfa-1 antitripsina (AAT) se debe realizar en todos los pacientes y su abordaje específico se recoge en la sección de rasgos tratables de esta guía.

### Estratificación del riesgo

A continuación se debe evaluar el nivel de riesgo. Como tal se entiende la probabilidad de que el paciente pueda presentar agudizaciones, progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad. GesEPOC propone una clasificación en dos niveles de riesgo: bajo y alto. 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 FEV<sub>1</sub>(%) post-broncodilatador, el nivel de disnea medido por la escala modificada de la *Medical Research Council* (mMRC) y la historia de agudizaciones durante el

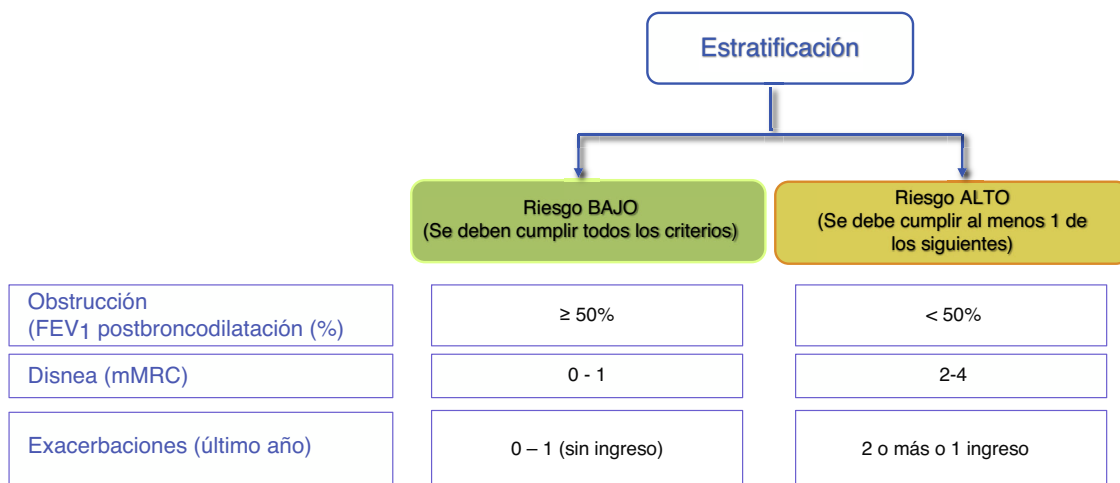


Figura 1. Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC.

Tabla 1  
Adecuación del nivel de intervención asistencial a los niveles de riesgo

|  | Intervenciones terapéuticas   |   |
|--|---|---|
| Bajo riesgo                                  | Deshabitación tabáquica   | Consejo<br>Tratamiento específico   |
|  | Educación terapéutica   | Programa estructurado de educación terapéutica orientado a:<br>• Fomentar el autocuidado<br>• Adhesión terapéutica<br>Técnica inhalatoria   |
|  | Actividad física<br>Vacunación  | Ejercicio regular<br>Antigripal<br>Antineumocócica (conjugada 13 valente)<br>COVID-19<br>Valorar dTpa   |
|  | Déficit de alfa-1 antitripsina<br>Tratamiento farmacológico<br>Comorbilidad | Tratamiento aumentativo según normativas<br>Broncodilatadores<br>Tratamiento de las comorbilidades  |
| Alto riesgo<br>Añadir al tratamiento previo: | Tratamiento farmacológico   | Guiado por fenotipo clínico<br>Identificar rasgos tratables<br>Rehabilitación pulmonar<br>Valorar oxigenoterapia crónica domiciliaria<br>Valorar ventilación no invasiva<br>Valorar reducción de volumen pulmonar en pacientes con enfisema extenso.<br>Valorar trasplante pulmonar |
|  | Tratamiento no farmacológico  |   |

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; dTpa: difteria, tétanos, pertussis acelular.

año previo (fig. 1). Los componentes de esta clasificación de riesgo han demostrado poder predictivo sobre la mortalidad<sup>7</sup>. La inclusión del FEV<sub>1</sub> ha mostrado añadir valor predictivo de forma significativa a la clasificación de riesgo<sup>8</sup> y estudios recientes han evidenciado la adecuación de la clasificación de riesgo a la realidad asistencial y su aportación en la selección del tratamiento farmacológico<sup>9</sup>. A mayor nivel de riesgo, mayor necesidad de intervenciones terapéuticas (tabla 1).

### Elección del tratamiento inhalado

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC se resumen en: reducir los síntomas de la enfermedad, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones, mejorar la calidad de vida y la supervivencia. Se deben alcanzar tanto los beneficios a corto plazo (control de la enfermedad), como los objetivos a medio y largo plazo (reducción del riesgo).

En cuanto al tratamiento farmacológico inicial, la guía GesEPOC propone un tratamiento basado en la administración de fármacos inhalados y guiado por síntomas en los pacientes de bajo riesgo y por fenotipo clínico en los de alto riesgo<sup>10</sup>. Los puntos clave del tratamiento farmacológico de la EPOC se exponen en la tabla 2.

### Tratamiento inhalado del paciente de bajo riesgo

En el paciente de bajo riesgo no está indicado ningún tipo de tratamiento oral o antiinflamatorio y el tratamiento farmacológico consistirá en la prescripción de broncodilatadores de larga duración (BDLD). En el caso poco frecuente de una obstrucción leve y con escasos síntomas o síntomas intermitentes puede estar indicada la administración de broncodilatadores de corta duración (BDCD) a demanda.

Los BDCD pueden ser de dos tipos: anticolinérgicos (SAMA) como el bromuro de ipratropio y beta-2 agonistas de acción corta (SABA) como salbutamol o terbutalina. En pacientes con síntomas ocasionales, el tratamiento con BDCD reduce los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo<sup>11</sup>. Debido a su rápido mecanismo de acción, estos fármacos, añadidos al tratamiento de base, son de elección para el tratamiento a demanda de los síntomas, en cualquier 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 BDLD.

Los BDLD pueden ser beta-2 adrenérgicos (LABA) o anticolinérgicos (LAMA). Los LABA disponibles en España son salmeterol,

**Tabla 2**

Puntos clave del tratamiento farmacológico de la EPOC

La base del tratamiento de la EPOC estable la constituyen los fármacos inhalados. Los BDL D son los fármacos de primera elección en la mayoría de los pacientes y los tratamientos que se deben añadir a los BDL D en el tratamiento de inicio dependerán del grupo de riesgo y el fenotipo clínico. El tratamiento del fenotipo no agudizador se basa en el uso de la doble broncodilatación. El tratamiento del fenotipo agudizador eosinofílico se basa en la utilización de BDL D combinados con CI. El tratamiento del fenotipo agudizador no eosinofílico se basa en los BDL D. Los CI pueden ser útiles en algunos casos, aunque su eficacia es menor. La identificación de rasgos tratables permite un tratamiento específico dirigido a las necesidades de cada paciente. El control de la EPOC es una herramienta útil para el seguimiento y la adecuación terapéutica.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BDL D: broncodilatadores de larga duración; CI: corticosteroides inhalados.

**Tabla 3**

Características de los fármacos inhalados para el tratamiento de la EPOC

|                     | Principio activo                               | Presentación   | Dosis recomendada       |
|---------------------|--|--|-------------------------|
| Beta-2 adrenérgicos | Salbutamol                                     | ICP: 100 µg/inh  | 200 µg/4-6 h            |
|                     | Terbutalina                                    | Turbuhaler®: 500 mg/inh  | 500 µg/6 h              |
|                     | Salmeterol                                     | ICP: 25 µg/inh<br>Accuhaler®: 50 µg/inh  | 50 µg/12 h              |
|                     | Formoterol                                     | ICP: 12 µg/inh<br>Turbuhaler®: 9 µg/inh<br>Aerolizer®: 12 µg/inh   | 12 µg/12 h              |
|                     | Indacaterol                                    | Breezhaler®: 150 µg/inh<br>Breezhaler®: 300 µg/inh   | 150 µg/24 h             |
|                     | Olodaterol                                     | Respimat®: 2,5 µg/inh  | 5 µg/24 h               |
| Anticolinérgicos    | Bromuro de ipratropio                          | ICP: 20 µg/inh   | 20-40 µg/6-8 h          |
|                     | Bromuro de tiotropio                           | Handihaler®: 18 µg/inh<br>Respimat®: 2,5 µg/inh  | 18 µg/24 h<br>5 µg/24 h |
|                     | Aclidinio                                      | Glicopirronio  | Genuair®: 340 µg/inh    |
| LABA/LAMA           | Umeclidinio                                    | Breezhaler®: 50 µg/inh   | 50 µg/24 h              |
|                     | Indacaterol/glicopirronio                      | Ellipta®: 62,5 µg/inh  | 62,5 µg/24 h            |
|                     | Aclidinio/formoterol                           | Breezhaler®: 110/50 µg/inh   | 110/50 µg/24 h          |
|                     | Umeclidinio/vilanterol                         | Genuair®: 340/12 µg/inh  | 340/12 µg/12 h          |
| LABA/CI             | Tiotropio/olodaterol                           | Ellipta®: 62,5/25 mg/inh   | 62,5/25 mg/24 h         |
|                     | Beclometasona/formoterol                       | Respimat®: 2,5/2,5 µg/inh  | 5/5 µg/24 h             |
|                     | Formoterol/budesonida                          | Nexthaler®: 100/6 µg/inh<br>ICP Modulite® 100/6 µg/inh   | 200/12 µg/12 h          |
|                     | Salmeterol/propionato de fluticasona           | Turbuhaler®: 4,5/160 y 9/320 µg/inh<br>Spiromax®: 4,5/160 y 9/320 µg/inh<br>Easyhaler®: 4,5/160 y 9/320 µg/inh | 9/320 µg/12 h           |
| LABA/LAMA/CI        | Furoato de fluticasona/ vilanterol             | Accuhaler®: 50/500 µg/inh  | 50/500 µg/12 h          |
|                     | Beclometasona/formoterol/glicopirronio         | Forspiro®: 50/500 µg/inh   |                         |
|                     | Furoato de fluticasona/ vilanterol/umeclidinio | Ellipta®: 100/25 µg/inh  | 100/25 µg/24 h          |
|                     |  | ICP: 100/6/12,5 µg/inh   | 200/12/25 µg/12 h       |
|                     | Ellipta®: 100/25/62,5 µg/inh                   | 100/25/62,5 µg/24 h  |                         |

LABA/LAMA: Beta-2 adrenérgico de larga duración/ antimuscarínico de larga duración; LABA/CI: Beta-2 adrenérgico de larga duración/ corticosteroide inhalado; ICP: inhalador en cartucho presurizado; inh: inhalación.

formoterol, indacaterol, olodaterol y vilanterol y los LAMA son tiotropio, aclidinio, glicopirronio y umeclidinio (tabla 3). Los BDL D deben utilizarse como primer escalón en el tratamiento de todos los pacientes con síntomas persistentes que precisan tratamiento de forma regular, porque permiten un mayor control de los síntomas que el conseguido con BDCD y mejoran la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida<sup>12,13</sup>. Además, los BDL D han demostrado reducir el número de exacerbaciones, tanto los LABA, como los LAMA<sup>14</sup>.

Existen diferencias entre los diversos BDL D, los hay con una duración de acción de 12 horas (aclidinio, salmeterol y formoterol) y de 24 horas (tiotropio, umeclidinio, glicopirronio, indacaterol, olodaterol y vilanterol). Con relación a la prevención de agudizaciones, tiotropio ha demostrado ser más eficaz que salmeterol o indacaterol<sup>15,16</sup>, por este motivo ante la elección de un BDL D en monoterapia se recomienda un LAMA de primera elección sobre un LABA (tabla 4)

En general, los BDL D son bien tolerados y presentan escasos efectos adversos. No obstante, se deben tener en cuenta los siguientes efectos: LABA: temblor fino de las extremidades, calambres musculares, taquicardia, hipertensión arterial, vasodilatación periférica, cefalea, hiperglucemia, hipopotasemia, tos, broncoespasmo, irritación orofaríngea y dispepsia. El tratamiento con LAMA

se puede asociar a sequedad de boca, 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 broncodilatadores en estos pacientes<sup>12,13</sup>.

En pacientes sintomáticos o con una limitación al ejercicio evidente a pesar de la monoterapia broncodilatadora, se debe comprobar el cumplimiento con el tratamiento y la adecuada técnica inhalatoria. También existe la posibilidad de cambiar de BDL D, por ejemplo, de un LAMA a un LABA<sup>17</sup>. El siguiente escalón terapéutico es 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<sup>12,13,18,19</sup>.

En el siguiente escalón de tratamiento en los pacientes de bajo riesgo se pueden asociar dos BDL D para optimizar el efecto broncodilatador (fig. 2, tabla 3).

#### Tratamiento inhalado del paciente de alto riesgo

En los pacientes de alto riesgo, la GesEPOC 2021 reconoce tres fenotipos en el esquema de tratamiento farmacológico: 1) no agudizador, 2) agudizador eosinofílico y 3) agudizador no eosinofílico.

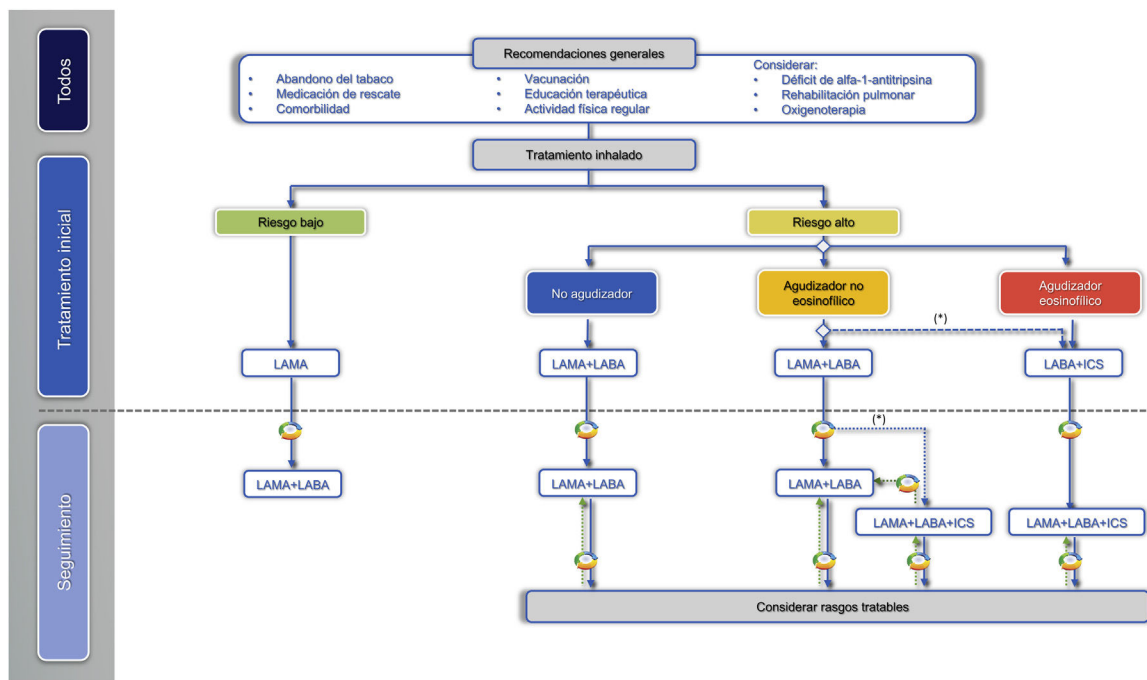
**Tabla 4**  
Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la EPOC en fase estable

| Pregunta PICO   | Recomendación   | Especificaciones  | Fuerza de la recomendación | Nivel de evidencia   |
|---|---|---|----------------------------|----------------------|
| 1. ¿Qué tratamiento es de elección en monoterapia, un LABA o un LAMA?*  | En pacientes con EPOC que precisan un broncodilatador de larga duración en monoterapia se sugiere el tratamiento con un LAMA.   | 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.   | Débil                      | Moderada             |
| 2. Para el tratamiento inicial en un paciente de bajo riesgo no agudizador ¿Es la doble broncodilatación superior a la monoterapia? | En pacientes de bajo riesgo que permanecen sintomáticos con un broncodilatador de larga duración se recomienda la terapia con doble broncodilatación.   | En pacientes con afectación espirométrica grave o muy grave, la terapia con doble broncodilatación de inicio es superior a la monoterapia por su mayor efecto sobre la función pulmonar y los síntomas.   | Fuerte                     | Moderada             |
| 3. Para el tratamiento inicial en un paciente agudizador no eosinofílico ¿Qué tratamiento es de elección LABA/LAMA o LABA/CI?       | En pacientes de alto riesgo sintomáticos (mMRC $\geq$ 2) se recomienda la terapia con doble broncodilatación en comparación con el tratamiento con un solo broncodilatador.<br>Se sugiere el tratamiento inicial con LABA/LAMA en un paciente agudizador no eosinofílico. | La comparación entre la eficacia de ambas alternativas en la prevención de agudizaciones no es concluyente, aunque la relación beneficio/riesgo parece favorecer al tratamiento LABA/LAMA en el perfil de pacientes que requieren tratamiento inicial. El tratamiento con LABA/CI es una alternativa en pacientes con agudizaciones muy frecuentes y con eosinofilia en sangre cercana a las 300 células/mm <sup>3</sup> .  | Débil                      | Baja                 |
| 4. En pacientes con agudizaciones a pesar de un tratamiento con LABA/LAMA ¿Es eficaz la triple terapia LABA/LAMA/CI?                | En pacientes con agudizaciones a pesar de un tratamiento con LABA/LAMA se sugiere la terapia triple con LABA/LAMA/CI.   | La terapia triple con LABA/LAMA/CI ofrece una mayor reducción en el riesgo de agudizaciones y una mayor mejoría en los síntomas que la doble broncodilatación (LABA/LAMA). No se puede descartar que la reducción en las agudizaciones con la triple terapia frente a LABA/LAMA en pacientes agudizadores no eosinofílicos sea clínicamente irrelevante. El tratamiento aumentativo, sin embargo, no ha demostrado eficacia en síntomas o reducción de agudizaciones. | Débil                      | Moderada             |
| 5. ¿Es eficaz el tratamiento aumentativo con AAT para frenar la evolución del enfisema en pacientes con DAAT?                       | En pacientes con enfisema por DAAT se sugiere el tratamiento aumentativo con el objetivo de reducir la pérdida de densidad pulmonar medida por TC.  | El tratamiento aumentativo, sin embargo, no ha demostrado eficacia en síntomas o reducción de agudizaciones.  | Débil                      | Moderada             |
| 6. ¿Cuándo utilizar mucolíticos en la prevención de agudizaciones?*   | En pacientes con EPOC fenotipo agudizador a pesar de un tratamiento adecuado se sugiere añadir un mucolítico a dosis altas.   | Se debe discutir con el paciente los costes asociados al tratamiento con agentes mucolíticos  | Débil                      | Moderada             |
| 7. ¿Cuándo utilizar roflumilast en la prevención de agudizaciones?*   | Se sugiere el uso de roflumilast como fármaco de segunda línea para prevenir exacerbaciones en pacientes fenotipo agudizador con bronquitis crónica y limitación grave al flujo aéreo.  | Su perfil de seguridad puede hacer que la tolerancia al fármaco sea escasa. Se debe prestar atención a la posible aparición de efectos adversos.  | Débil                      | Moderada             |
| 8. ¿Cuándo utilizar macrólidos a largo plazo en la prevención de agudizaciones?*  | En pacientes con EPOC con fenotipo agudizador, con al menos tres agudizaciones el año previo a pesar del tratamiento adecuado, se sugiere el tratamiento con macrólidos a largo plazo.  | Se debe restringir a pacientes graves con frecuentes agudizaciones. Realizar un control estricto ante los posibles efectos adversos como la prolongación del intervalo QT, pérdida de la capacidad auditiva o la generación de resistencias.  | Débil                      | Moderada             |
| 9. ¿Se pueden retirar los corticosteroides inhalados en pacientes con EPOC?   | a) Considerar la retirada de CI en pacientes con agudizaciones infrecuentes (0-1 moderada el año previo) y < 300 eosinófilos/mm <sup>3</sup><br>b) Se recomienda no retirar los CI en pacientes agudizadores eosinofílicos  | Tras la retirada se debe continuar con un tratamiento con broncodilatadores de larga duración.  | a) Débil<br>b) Fuerte      | Moderada<br>Moderada |

\* Preguntas PICO de la guía GesEPOC 2017. Las tablas de evidencia se pueden consultar en el suplemento 1.

Esta distribución de fenotipos es distinta a la de GesEPOC 2017<sup>4</sup> y viene motivada por por nuevas evidencias disponibles. En primer lugar, el llamado fenotipo mixto EPOC-asma (ACO) venía definido por GesEPOC y la Guía Española del Asma (GEMA) como un paciente con EPOC y diagnóstico concomitante de asma o con eosinofilia periférica o una prueba broncodilatadora muy positiva<sup>20,21</sup>. En los últimos años se ha confirmado el papel predictor de la eosinofilia periférica en la respuesta clínica a los corticosteroides inhalados (CI) en la EPOC<sup>22,23</sup>. Sin embargo, se ha comprobado que la prueba broncodilatadora muy positiva raramente

se presenta aislada y tiene un escaso valor diagnóstico<sup>24,25</sup>. Por este motivo GesEPOC propone separar las dos formas clínicas principales del ACO<sup>26</sup> y reservar la denominación de ACO para la coexistencia de un diagnóstico de asma, como comorbilidad, en un paciente con EPOC, lo que implicará que se deban tratar ambas enfermedades. Por el contrario, la presencia de eosinofilia periférica (> 300 células/ $\mu$ L) en un paciente con historial de agudizaciones de repetición (dos o más en el último año o una con ingreso hospitalario), definirá al paciente EPOC agudizador eosinofílico.



**Figura 2.** Tratamiento de la EPOC guiado por nivel de riesgo y fenotipo. (\*) De segunda elección en pacientes con eosinófilos en sangre > 100 células/mm<sup>3</sup>, según la frecuencia, gravedad y etiología de las agudizaciones, valorando el riesgo de neumonía.

Con relación a los fenotipos de enfisema y bronquitis crónica, ambos están ya definidos<sup>1</sup>. Sin embargo, respecto al tratamiento inhalado de la EPOC no existe ningún aspecto diferencial entre ambos. Por este motivo incluiremos tanto el enfisema como la tos y expectoración crónica en la lista de rasgos tratables, ya que serán útiles en pacientes graves para indicar otro tipo de tratamientos farmacológicos no inhalados o no farmacológicos específicos. De este modo los fenotipos de GesEPOC 2021 se definen como:

**Fenotipo no agudizador**

El fenotipo no agudizador se caracteriza por presentar como máximo una agudización el año previo sin requerir atención hospitalaria.

El tratamiento inicial en un paciente con EPOC de alto riesgo no agudizador es la doble broncodilatación (tabla 4). 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<sup>18,27</sup>, incluso demostrado en pacientes sin medicación concomitante con CI<sup>28</sup>. Las combinaciones existentes de BDL (LABA/LAMA) se presentan en la tabla 3.

**Fenotipo agudizador eosinofílico**

Se define como fenotipo agudizador a todo paciente con EPOC que presente en el año previo dos o más agudizaciones ambulatorias, o una o más agudizaciones graves, que precisen atención hospitalaria<sup>29</sup>. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos cuatro semanas desde la resolución de la exacerbación previa o seis semanas desde el inicio de los síntomas, para diferenciar el nuevo evento de una recaída o de un fracaso terapéutico<sup>29</sup>. Debido a la diferente respuesta a los tratamientos farmacológicos es importante diferenciar los que tienen un fenotipo eosinofílico o no eosinofílico. Aquellos pacientes con > 300 eosinófilos/mm<sup>3</sup> en fase estable se clasificarán como agudizadores eosinofílicos. La concentración de eosinófilos en sangre puede variar<sup>30,31</sup>, por lo que

será preferible disponer de diversas determinaciones del mismo periodo en el que se evalúa la frecuencia de las agudizaciones para poder hacer una decisión terapéutica más fiable. Estudios amplios realizados en España demuestran que aproximadamente entre un 15-25% de los pacientes con EPOC tiene > 300 eosinófilos/mm<sup>3</sup> en fase estable<sup>31,32</sup>.

Los pacientes agudizadores que presentan una concentración elevada de eosinófilos (> 300 células/mm<sup>3</sup>) en sangre experimentan una mayor respuesta clínica a los CI y justifican el uso de los CI asociados a un LABA como primera opción para reducir el riesgo de agudizaciones<sup>22,23,33</sup> (tabla 3). La respuesta a los CI presenta una gradación de acuerdo con la concentración de eosinófilos en sangre, por lo que pueden ser útiles también a concentraciones < 300 células/mm<sup>3</sup>, pero su eficacia será cada vez menor a medida que disminuya la eosinofilia periférica<sup>22,34</sup>.

El siguiente escalón terapéutico en los pacientes agudizadores eosinofílicos es la triple terapia CI/LABA/LAMA (tabla 3 y fig. 2). Estudios recientes de triple terapia fija han demostrado una mayor eficacia en la mejoría de la función pulmonar, los síntomas respiratorios y una mayor reducción del riesgo de agudizaciones que la combinación LABA/CI<sup>35-37</sup>. También la triple terapia ha demostrado una mayor reducción del riesgo de agudizaciones que la combinación LABA/LAMA, en especial en pacientes que tenían una mayor concentración de eosinófilos en sangre<sup>35,36,38</sup>. Estos estudios incluyeron pacientes sintomáticos y con agudizaciones frecuentes y graves a pesar de un tratamiento regular para su EPOC, por lo que la triple terapia se considera un tratamiento de continuación y no un tratamiento inicial para la EPOC<sup>39</sup>.

**Fenotipo agudizador no eosinofílico**

Se trata de un paciente que cumple los criterios del fenotipo agudizador, pero presenta al mismo tiempo < 300 eosinófilos/mm<sup>3</sup> en sangre periférica. En estos pacientes la eficacia de los CI es menor, aunque esto no los excluye del tratamiento, en particular si la cifra de eosinófilos es > 100 células/mm<sup>3</sup><sup>34</sup>.

En estos pacientes la asociación LABA/LAMA ha demostrado una mejoría modesta en prevención de agudizaciones frente a LAMA<sup>40,41</sup>, pero ofrece el beneficio añadido de la mejoría de los síntomas y de la calidad de vida frente a la monoterapia<sup>12,13,18,19</sup>. La revisión sistemática y metaanálisis de los resultados de las combinaciones LABA/LAMA frente a LABA/CI en la prevención de agudizaciones muestran grandes diferencias en efectividad, debidas fundamentalmente a los distintos criterios de inclusión de los ensayos clínicos. Además, en ninguno de estos estudios se comparaba LABA/LAMA con LABA/CI como tratamiento de inicio<sup>35,36,42</sup> (Suplemento 1). En general, la combinación LABA/CI ofrece mejores resultados cuando las cifras de eosinófilos son más elevadas (más cercanas a 300 eosinófilos/mm<sup>3</sup>), cuando la frecuencia de agudizaciones es mayor y las agudizaciones previas respondieron bien a corticosteroides sistémicos<sup>36,43</sup>, mientras que LABA/LAMA ofrece mejores resultados que LABA/CI cuando las cifras de eosinófilos son menores, las agudizaciones son menos frecuentes o requieren tratamiento con antibióticos, además tiene un mayor efecto broncodilatador y menor riesgo de neumonía<sup>42,43</sup>. Debido a que GesEPOC 2021 considera el diagnóstico concomitante de asma como una comorbilidad que se debe tratar, aquellos con más de 300 eosinófilos/mm<sup>3</sup> se clasifican en el fenotipo eosinofílico y que además la mayoría de los pacientes agudizadores tienen una frecuencia baja de agudizaciones, se recomienda el tratamiento con LABA/LAMA de primera elección en la mayoría de los pacientes agudizadores no eosinofílicos (tabla 4). La combinación LABA/CI se puede indicar cuando la frecuencia de agudizaciones es superior, las agudizaciones responden a corticosteroides sistémicos, no hay antecedentes de neumonía y la cifra de eosinófilos es más cercana a 300 eosinófilos/mm<sup>3</sup>.

El paciente agudizador no eosinofílico que sufre agudizaciones frecuentes o graves a pesar de un tratamiento con LABA/LAMA requiere una atención especializada y se debe investigar la presencia de rasgos tratables<sup>44,45</sup>, tal como se indicará en el apartado correspondiente. Con relación al tratamiento inhalado, los CI en forma de triple terapia pueden ser de utilidad si presentan cifras de eosinófilos entre 100 y 300 células/mm<sup>3</sup><sup>35,36,43</sup>. En este caso la indicación de CI debe considerar de nuevo los factores que se asocian con una mayor efectividad y seguridad de los CI, como son: 1) agudizaciones más frecuentes o graves, 2) agudizaciones previas que responden a corticosteroides orales, 3) no fumadores activos y 4) sin antecedentes de neumonía<sup>46</sup>. En cambio, la eficacia de los CI en pacientes con cifras de eosinófilos < 100 células/mm<sup>3</sup> es muy limitada y desaconseja su uso para evitar efectos adversos<sup>35,36,43,47</sup> (tabla 4). Cuando el inicio de tratamiento fue con LABA/CI, la escalada será a triple terapia.

### Identificación y abordaje de los rasgos tratables. Tratamiento no inhalado

La denominación de rasgo tratable se utiliza para referirse a una característica (clínica, fisiológica o biológica) que se puede identificar mediante pruebas diagnósticas o biomarcadores y que tiene un tratamiento específico<sup>44,45</sup>. Es importante tener en cuenta que en un paciente determinado es probable que existan varios rasgos tratables y que todos ellos deben ser considerados. En su definición es esencial el objetivo de mejorar los resultados clínicos para pacientes individuales y minimizar los efectos secundarios innecesarios para aquellos menos propensos a tener una respuesta a un tratamiento en concreto.

Atendiendo a su relevancia y aplicabilidad, GesEPOC identifica los rasgos tratables más importantes y frecuentes que se deben investigar en pacientes de alto riesgo, con la excepción del déficit de AAT que es un rasgo que se debe investigar en todos los pacientes con EPOC<sup>48</sup> (tabla 5).

Los detalles sobre los tratamientos no farmacológicos de los rasgos tratables han sido objeto de otros documentos nacionales o internacionales, por lo que sólo nos referiremos a ellos de forma resumida.

### Disnea

La disnea debemos considerarla como un síntoma, pero por razones de organización del texto incluimos el tratamiento de la disnea grave en este apartado. Los pacientes que persistan con disnea importante a pesar de la doble broncodilatación requieren una evaluación que incluya la posibilidad de identificar rasgos tratables y descartar la presencia de comorbilidades que pueden incrementar la disnea como la insuficiencia cardiaca. En particular se debe evaluar la necesidad de un programa de rehabilitación pulmonar y la necesidad de realizar una tomografía computarizada (TC) de tórax para evaluar la indicación de técnicas de reducción de volumen pulmonar.

Desde un punto de vista farmacológico se puede ensayar la adición de teofilinas, que son fármacos broncodilatadores débiles, con un efecto positivo sobre la fuerza del diafragma, un aumento del rendimiento de los músculos respiratorios, una reducción del atrapamiento aéreo y una mejoría del aclaramiento mucociliar<sup>49,50</sup>. Aunque la dosis habitual es de 200-300 mg/12 horas por vía oral en comprimidos de liberación sostenida, se han obtenido buenos resultados con dosis de 200 o 300 mg/día en preparados de liberación retardada de 24 horas<sup>50</sup>. Dosis más bajas (100 mg/12 h) han demostrado efectos beneficiosos sobre FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador<sup>51</sup>, aunque no han mostrado un efecto sobre la prevención de exacerbaciones<sup>52,53</sup>.

La toxicidad de la teofilina es dosis-dependiente. 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. 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 broncodilatadora<sup>49</sup>.

### Déficit de alfa-1 antitripsina

El déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) es una causa congénita de enfisema en la edad adulta<sup>48</sup>. El DAAT grave afecta a 1/4.500 personas de raza caucásica y es responsable de aproximadamente uno de cada 700 casos de EPOC en el sur de Europa<sup>54</sup>. Para su correcta identificación, todo paciente con EPOC debe tener al menos una medición de sus concentraciones de AAT sérica o una determinación de su genotipo mediante técnicas no invasivas como el análisis de ADN obtenido por raspado de células de la mucosa bucal<sup>55</sup>. Tras la identificación de un paciente con DAAT se debe realizar un estudio familiar para detectar posibles casos no diagnosticados<sup>48</sup>. Los casos detectados deben ser notificados al Registro Español de pacientes con Déficit de alfa-1 antitripsina, integrado en el registro *European Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Research Collaboration* (EARCO)<sup>56</sup> y se deben derivar a un centro de referencia para un diagnóstico completo y evaluación del posible tratamiento sustitutivo y estudio familiar<sup>57</sup>.

El tratamiento sustitutivo con AAT purificada está indicado en los pacientes con enfisema pulmonar asociado a un DAAT grave por su efecto en enlentecer la pérdida de densidad pulmonar<sup>58</sup> (tabla 4). Es importante el diagnóstico precoz para evitar exposiciones de riesgo, en especial el tabaquismo e iniciar un tratamiento específico cuanto antes para preservar el tejido pulmonar<sup>48</sup>.

**Tabla 5**  
Algunos de los rasgos tratables más relevantes de la EPOC, de especial relevancia en pacientes de alto riesgo

| Rasgos tratables                           | Indicadores   | Relevancia e implicaciones terapéuticas   |
|--|---|---|
| Deficiencia de alfa 1 antitripsina*        | Niveles de alfa-1 antitripsina en sangre periférica   | Se relaciona con un mayor riesgo de EPOC y con una progresión acelerada de la enfermedad. El tratamiento aumentativo previene la evolución del enfisema <sup>48</sup> .   |
| Disnea                                     | Escalas de disnea. Tomografía axial computarizada   | La teofilina puede mejorar la disnea <sup>49</sup> . La rehabilitación pulmonar es eficaz en controlar la disnea <sup>96</sup> . En pacientes seleccionados, las técnicas de reducción de volumen pulmonar pueden mejorar la disnea grave <sup>59</sup> .   |
| Bronquitis crónica                         | Tos y esputo durante 3 meses consecutivos durante 2 años.                                       | La presencia de bronquitis crónica es un factor que predispone a las agudizaciones en la EPOC. En el fenotipo agudizador con bronquitis crónica, roflumilast es eficaz en la prevención de agudizaciones <sup>70-72</sup> . También los mucolíticos /antioxidantes son eficaces en la reducción de agudizaciones <sup>67-70</sup> .   |
| Enfisema grave e hiperinsuflación pulmonar | Tomografía axial computarizada, medición de volúmenes pulmonares y difusión del CO              | Las técnicas de reducción de volumen pulmonar en pacientes seleccionados han demostrado mejorar la tolerancia al ejercicio, el estado de salud y la función pulmonar <sup>59</sup> .  |
| Infección bronquial crónica                | Presencia de microorganismos potencialmente patógenos en los cultivos de muestras respiratorias | Se asocia con agudizaciones de etiología infecciosa, con mayor frecuencia y gravedad, y una mayor mortalidad y declive funcional. El tratamiento con antibióticos a largo plazo añadido a la medicación habitual puede reducir las agudizaciones y mejorar la calidad de vida <sup>70,78,79</sup> . También los mucolíticos /antioxidantes son eficaces en la reducción de agudizaciones <sup>67-70</sup> . |
| Bronquiectasias                            | Tomografía axial computarizada  | Peor pronóstico y mayor frecuencia y gravedad de las agudizaciones. Seguir tratamiento según la guía de bronquiectasias <sup>75</sup> .   |
| Hipertensión pulmonar precapilar           | Ecocardiograma, péptido natriurético, cateterismo   | Es un factor de mal pronóstico y su tratamiento mejora los síntomas y previene las complicaciones asociadas.  |
| Insuficiencia respiratoria crónica         | PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg y/o PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg                                      | La insuficiencia respiratoria crónica se asocia a una menor supervivencia. La oxigenoterapia continua a domicilio ha demostrado aumentar la supervivencia y reducir las agudizaciones y hospitalizaciones <sup>63</sup> . En pacientes con hipercapnia mantenida y episodios recurrentes de acidosis respiratoria, la ventilación no invasiva ha demostrado ser de utilidad <sup>64</sup> .                 |
| Caquexia                                   | Índice de masa corporal (IMC ≤ 20 kg/m <sup>2</sup> )   | La desnutrición se relaciona con mayor riesgo de hospitalización, mayor duración de la estancia y mayor riesgo de reingreso. Suplementos nutricionales, dieta y actividad física son las recomendaciones de tratamiento <sup>65,97</sup> .  |

\* El déficit de alfa-1 antitripsina se debe investigar en todos los pacientes con EPOC, sea cual sea su nivel de riesgo y gravedad.

### Enfisema grave e hiperinsuflación

La presencia de un enfisema grave con hiperinsuflación condiciona una disnea grave e intolerancia al ejercicio. Su evaluación requiere un análisis detallado con TC de tórax, volúmenes pulmonares, prueba de difusión del CO y prueba de la marcha de seis minutos. Según la gravedad y distribución del enfisema el paciente puede ser candidato a técnicas de reducción de volumen pulmonar endoscópicas o quirúrgicas<sup>59</sup>.

### Hipertensión pulmonar

Se suele manifestar también con disnea grave o desproporcionada al grado de obstrucción bronquial e intolerancia al ejercicio con desaturación grave y precoz durante la prueba de marcha de seis minutos. Requiere una evaluación con gasometría arterial, prueba de la marcha, ecocardiografía, péptido natriurético y cateterismo cardíaco. El tratamiento suele incorporar la oxigenoterapia además del tratamiento de la enfermedad de base<sup>60</sup>. Se ha descrito un fenotipo vascular en la EPOC caracterizado por hipoxemia con normocapnia o hipocapnia, muy baja capacidad de difusión y una disnea a mínimos esfuerzos con un patrón de limitación al ejercicio cardiovascular en presencia de una limitación al flujo aéreo leve o moderada<sup>61,62</sup>.

### Insuficiencia respiratoria

En pacientes con EPOC e hipoxemia grave (PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg) en reposo, la oxigenoterapia continua ha demostrado un beneficio

en la supervivencia y la calidad de vida. La oxigenoterapia continua (al menos 15 horas al día, incluyendo las horas de sueño) está indicada cuando la PaO<sub>2</sub> en reposo ≤ 55 mmHg, y también con una PaO<sub>2</sub> en reposo entre 56-59 mmHg con evidencia de daño orgánico por hipoxia (Incluyendo insuficiencia cardíaca derecha, hipertensión pulmonar o policitemia). El flujo de oxígeno debe ser el suficiente para mantener una PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg o una SpO<sub>2</sub> > 90%<sup>63</sup>.

### Hipercapnia crónica

Se recomienda la ventilación mecánica domiciliar de alta intensidad a largo plazo en los pacientes con EPOC estable hipercápnicos por sus beneficios en supervivencia o en aquellos que se mantienen hipercápnicos a las dos a cuatro semanas tras un episodio de insuficiencia respiratoria hipercápnica que requiere soporte ventilatorio hospitalario por sus beneficios en prolongar el tiempo hasta el reingreso hospitalario o muerte<sup>64,65</sup>. El síndrome *overlap* y el síndrome de hipoventilación-obesidad se deben diferenciar de la insuficiencia respiratoria crónica atribuible únicamente a la EPOC avanzada.

### Bronquitis crónica

La bronquitis crónica se define clásicamente como la producción de expectoración durante al menos tres meses seguidos en dos años consecutivos, aunque a efectos prácticos se puede considerar como la producción habitual de expectoración en fase estable de la



EPOC. Es un factor de riesgo de agudizaciones frecuentes y tiene un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes<sup>66</sup>.

Los pacientes que a pesar de un tratamiento inhalado óptimo presentan agudizaciones y bronquitis crónica, se pueden beneficiar de un tratamiento con mucolíticos/antioxidantes. La carbocisteína<sup>67</sup> y la N-acetilcisteína (NAC) a dosis altas, consideradas antioxidantes (600 mg/12 h) han demostrado una reducción significativa de las agudizaciones, especialmente en pacientes de alto riesgo (aquellos con FEV<sub>1</sub> < 50% o con dos o más agudizaciones en el año previo, o ambos)<sup>68–70</sup> (tabla 4).

Una alternativa específica para pacientes agudizadores con bronquitis crónica es el roflumilast, el cual es un fármaco antiinflamatorio oral, inhibidor de la fosfodiesterasa 4, que ha demostrado prevenir las agudizaciones en pacientes con EPOC grave que presentan tos y expectoración crónica y además sufren agudizaciones frecuentes<sup>71</sup>. Este efecto se mantiene cuando se añade roflumilast al tratamiento de mantenimiento con un BDL, sea LABA o LAMA. El efecto de roflumilast en la prevención de agudizaciones se ha observado incluso al añadirse a la terapia triple y en especial en pacientes más graves que requieren ingreso hospitalario<sup>72</sup> (tabla 4). La dosis habitual es de 500 µg por vía oral una vez al día.

Los efectos adversos con roflumilast suelen aparecer al inicio del tratamiento, son rápidamente detectados por el paciente y pueden desaparecer en las cuatro primeras semanas, pero en ocasiones condicionan el abandono del fármaco. Los más frecuentes son la pérdida de peso, efectos gastrointestinales, náuseas, dolor de cabeza y pérdida de apetito. El perfil de seguridad de roflumilast no se modifica en función del tratamiento concomitante que el paciente pueda estar tomando para la EPOC. Se debe evitar la utilización de roflumilast con teofilinas. GesEPOC sugiere el tratamiento con roflumilast en pacientes con EPOC y obstrucción grave, bronquitis crónica y agudizaciones a pesar de un tratamiento inhalado adecuado<sup>70</sup>.

### Bronquiectasias

El fenotipo agudizador puede presentar bronquiectasias en hasta un 70% de los casos<sup>73</sup>, que pueden contribuir a mantener un círculo vicioso amplificando la inflamación subyacente e induciendo la presencia de agudizaciones frecuentes e incluso se asocian a una mayor mortalidad<sup>74</sup>. En pacientes con EPOC y bronquiectasias se debe tratar el componente infeccioso y la hipersecreción mucosa de acuerdo con las normativas de tratamiento de las bronquiectasias<sup>75</sup>.

### Infección bronquial crónica

La IBC se define como el aislamiento de un mismo microorganismo potencialmente patógeno en al menos tres cultivos de esputo en un año, separados al menos un mes entre ellos<sup>76</sup>. La presencia de IBC se asocia a mayor frecuencia y gravedad de las agudizaciones y peor pronóstico<sup>77</sup>. El tratamiento estará indicado en el caso que se asocie a agudizaciones frecuentes. No existe evidencia de la efectividad del tratamiento de la IBC en el caso poco frecuente de pacientes no agudizadores.

En pacientes agudizadores está indicado el tratamiento a largo plazo con macrólidos si presentan al menos tres agudizaciones en el año previo a pesar de un tratamiento inhalado adecuado<sup>78</sup>. Los macrólidos administrados de forma prolongada han demostrado reducir de forma significativa el número de agudizaciones<sup>78,79</sup>. La efectividad de los macrólidos en la EPOC se ha observado en pacientes con y sin bronquiectasias asociadas<sup>68</sup>. La dosis recomendada sería azitromicina 500 mg/día, tres días por semana. Este tratamiento debe reservarse a centros de referencia con seguimiento clínico, auditivo, electrocardiograma, de bioquímica hepática y microbiológico para descartar infección por micobacterias. Existe

escasa 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 anual<sup>80</sup>. Al igual que otras normativas internacionales, GesEPOC sugiere el tratamiento a largo plazo con macrólidos en pacientes con EPOC moderada a muy grave y agudizaciones a pesar de un tratamiento inhalado adecuado<sup>70</sup> (tabla 4).

Existe muy escasa evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con antibióticos inhalados, pero es una alternativa a considerar en pacientes graves, con agudizaciones frecuentes e IBC con base en la experiencia existente en el tratamiento de la IBC en las bronquiectasias<sup>76,81</sup>.

## Adecuación del tratamiento durante el seguimiento

### Establecer el grado de control

La adecuación del tratamiento debe realizarse en cada visita médica, en la que se deberán evaluar posibles cambios en el nivel de riesgo, fenotipo o la aparición de nuevos rasgos tratables. GesEPOC propone utilizar el control de la EPOC mediante la aplicación de una escala diseñada y validada para facilitar las decisiones terapéuticas, que se basa en una serie de variables de fácil obtención en cada visita<sup>82</sup>. La combinación de estas variables indica que el paciente tiene un buen control cuando presenta estabilidad (sin exacerbaciones en los tres meses previos) y un nivel de bajo impacto, definido éste por un bajo nivel de disnea, sin expectoración o expectoración mucosa, uso infrecuente de medicación de rescate y un nivel adecuado de actividad física<sup>83</sup>. Los criterios detallados para evaluar el control de la EPOC se presentan en la figura 3. El paciente clasificado como no controlado tiene un mayor riesgo de agudización tanto a corto plazo en los próximos seis meses, como a largo plazo y mayor riesgo de deterioro en su calidad de vida relacionada con la salud<sup>84,85</sup>, por lo que es preciso un análisis detallado de las posibles causas de esta falta de control y puede ser necesario un incremento en la intensidad del tratamiento.

### Reducción de tratamiento

En el apartado anterior del tratamiento farmacológico se han descrito los pasos sucesivos de incremento en la intensidad del tratamiento según el aumento de los síntomas o la frecuencia de agudizaciones, por el contrario, en ocasiones se puede también considerar una desescalada en el tratamiento en pacientes controlados. Con relación al tratamiento broncodilatador, es conocido que 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 o sintomático<sup>86,87</sup>. Por el contrario, GesEPOC sugiere la retirada de CI en pacientes que no tengan agudizaciones frecuentes (no más de una moderada en el año previo) y < 300 eosinófilos/mm<sup>3</sup>. Sin embargo, en los pacientes con agudizaciones frecuentes no existe suficiente evidencia para establecer una recomendación de retirada de CI. Los estudios de retirada de CI han demostrado un aumento significativo del riesgo de agudizaciones al retirar los CI en pacientes con > 300 eosinófilos/mm<sup>3</sup>, por lo que se establece una recomendación fuerte de no retirar los CI en pacientes agudizadores eosinofílicos<sup>88</sup> (tabla 4). El objetivo de la retirada de los CI es evitar la posible aparición de efectos adversos<sup>89</sup> en pacientes en los que no está probada su eficacia.

| Cuestionario de control clínico en la EPOC   |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
| Estabilidad  | <b>E<sub>1</sub></b> ¿Cómo se encuentra usted desde la última visita?<br><input type="checkbox"/> Mejor <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Peor   |  |  |  |  |
|  | <b>E<sub>2</sub></b> ¿Ha presentado alguna agudización en los últimos 3 meses?<br><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí  |  |  |  |  |
|  | <input type="checkbox"/> Estable<br><small>(Se deben cumplir los dos criterios)</small>  |  |  |  |  |
|  | <input type="checkbox"/> Inestable<br><small>(Si se cumple cualquiera de los criterios)</small>  |  |  |  |  |
| Impacto  | <b>I<sub>1</sub></b> ¿Cuál es el color del esputo de los últimos días?<br><input type="checkbox"/> Blanco / limpio o sin esputo <input type="checkbox"/> Oscuro  |  |  |  |  |
|  | <b>I<sub>2</sub></b> ¿Cuántas veces utilizó la medicación de rescate en la última semana?<br><small>(Nº de ocasiones que precisa la medicación de rescate, con independencia del número de inhalaciones que utiliza cada vez)</small><br><input type="checkbox"/> < 3 veces / semana <input type="checkbox"/> ≥ 3 veces / semana   |  |  |  |  |
|  | <b>I<sub>3</sub></b> ¿Cuánto tiempo (en promedio) ha paseado al día en la última semana?<br><input type="checkbox"/> ≥ 30 minutos al día <input type="checkbox"/> < 30 minutos al día  |  |  |  |  |
|  | <b>I<sub>4</sub></b> ¿Cuál es el grado de disnea actual (escala mMRC)?<br><table border="0"> <tr> <td> <input type="checkbox"/> FEV<sub>1</sub> ≥ 50%<br/> <input type="checkbox"/> Disnea 0 - 1                 </td> <td> <input type="checkbox"/> FEV<sub>1</sub> &lt; 50%<br/> <input type="checkbox"/> Disnea 0 - 2                 </td> <td> <input type="checkbox"/> FEV<sub>1</sub> ≥ 50%<br/> <input type="checkbox"/> Disnea ≥ 2                 </td> <td> <input type="checkbox"/> FEV<sub>1</sub> &lt; 50%<br/> <input type="checkbox"/> Disnea ≥ 3                 </td> </tr> </table> | <input type="checkbox"/> FEV <sub>1</sub> ≥ 50%<br><input type="checkbox"/> Disnea 0 - 1 | <input type="checkbox"/> FEV <sub>1</sub> < 50%<br><input type="checkbox"/> Disnea 0 - 2 | <input type="checkbox"/> FEV <sub>1</sub> ≥ 50%<br><input type="checkbox"/> Disnea ≥ 2 | <input type="checkbox"/> FEV <sub>1</sub> < 50%<br><input type="checkbox"/> Disnea ≥ 3 |
|  | <input type="checkbox"/> FEV <sub>1</sub> ≥ 50%<br><input type="checkbox"/> Disnea 0 - 1   | <input type="checkbox"/> FEV <sub>1</sub> < 50%<br><input type="checkbox"/> Disnea 0 - 2 | <input type="checkbox"/> FEV <sub>1</sub> ≥ 50%<br><input type="checkbox"/> Disnea ≥ 2   | <input type="checkbox"/> FEV <sub>1</sub> < 50%<br><input type="checkbox"/> Disnea ≥ 3 |  |
|  | <input type="checkbox"/> Bajo impacto<br><small>(Se deben cumplir 3 de los 4 criterios)</small>  |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> Alto impacto<br><small>(Si se cumplen al menos 2 criterios)</small>   |  |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> Grado 0: Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso<br><input type="checkbox"/> Grado 1: Disnea al andar deprisa en llano, o al subir una pendiente poco pronunciada<br><input type="checkbox"/> Grado 2: La disnea imposibilita mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano, u obliga a detenerse o descansar al andar en llano al propio paso<br><input type="checkbox"/> Grado 3: al andar en llano menos de 100 metros<br><input type="checkbox"/> Grado 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse |  |  |  |  |  |
| Control  | Estabilidad <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> Bajo impacto    Inestabilidad <input type="checkbox"/> o <input type="checkbox"/> Alto impacto   |  |  |  |  |
|  | <input type="checkbox"/> Control<br><small>(Se deben cumplir los dos criterios)</small>  |  |  |  |  |
|  | <input type="checkbox"/> No control<br><small>(Si se cumple cualquiera de los criterios)</small>   |  |  |  |  |

Figura 3. Criterios de control de la EPOC.

### COVID-19 y EPOC

Durante los primeros meses de 2020 ha aparecido una pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2 que es el causante de la enfermedad COVID-19 (*coronavirus disease 2019*)<sup>90</sup>, con más de 81 millones de casos confirmados en todo el mundo y más de 1,9 millones en España a finales de diciembre de 2020.

La COVID-19 es una enfermedad altamente contagiosa y de expresión clínica muy variable. Puede cursar asintomática o como un leve síndrome gripal en algunas personas o causar una neumonía bilateral grave con necesidad de ventilación mecánica y una elevada mortalidad en casos graves<sup>90</sup>. Además, las secuelas son muy variadas y pueden prolongarse durante meses, con manifestaciones de cualquier órgano o sistema, como anosmia, fatiga, afectaciones cardíacas, alteraciones de la concentración y el sueño o fibrosis pulmonar, entre otras.

Las series de casos iniciales sugerían que los pacientes con EPOC estaban poco representados entre los pacientes con COVID-19 grave, y llevaron a pensar que había algún factor protector en ellos, tal vez derivado de su propia enfermedad o de su tratamiento<sup>91</sup>. Sin embargo, series más recientes han demostrado una mayor frecuencia de casos de EPOC entre los afectados de COVID-19, aunque no parece que exista una mayor susceptibilidad que en la población general de la misma edad, pero sí que la EPOC puede asociarse a un peor pronóstico<sup>92</sup>.

La pandemia por SARS-CoV-2 ha condicionado una serie de cambios que afectan profundamente el manejo habitual de los pacientes con EPOC<sup>93</sup>. Un resumen de los aspectos más importantes para tener en cuenta se presenta en la tabla 6<sup>94</sup>. De acuerdo con el tratamiento de la EPOC, no existe evidencia de que ninguno sea un factor de riesgo o protector frente a la infección por SARS-CoV-2, por lo que tanto los tratamientos inhalados como orales deben

**Tabla 6**

Aspectos para tener en cuenta en el diagnóstico y tratamiento de la EPOC en época de pandemia por SARS-CoV-2

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Prevención del riesgo<br>Espirometría | Vacunación antigripal anual, uso de mascarilla, higiene de manos y distancia social<br>Interrogar por síntomas y toma de temperatura previa. A ser posible disponer de una PCR negativa previa.<br>Restringir a casos necesarios para el diagnóstico o que puedan comportar un cambio en el tratamiento <sup>98</sup> . |
| COVID-19 o agudización de EPOC        | La COVID-19 suele cursar con fiebre, cefalea, anosmia, disgeusia, astenia y síntomas gastrointestinales.  |
| Tratamiento de la EPOC                | Mantener el mismo tratamiento para la EPOC.   |
| Tratamiento de la COVID-19            | Mismas pautas de tratamiento que en pacientes no EPOC.  |
| Rehabilitación pulmonar               | Promover programas de tele-rehabilitación, estimular la actividad física.   |
| Seguimiento del paciente EPOC         | Preferir la consulta telefónica cuando sea posible, o las visitas online o por videollamada.  |

mantenerse igual que antes del periodo de pandemia. Los pacientes con EPOC deben cumplir con las vacunaciones recomendadas y con las medidas de protección de uso de mascarilla, higiene de manos y distancia social<sup>95</sup>.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Marc Miravittles ha recibido honorarios como ponente de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, AstraZeneca, Menarini, Rovi, Bial, Sandoz, Zambon, CSL Behring, Grifols y Novartis; honorarios de consultoría de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Ferrer, GlaxoSmithKline, Bial, Gebro Pharma, Kamada, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Ferrer, Mereo Biopharma, Verona Pharma, TEVA, Spin Therapeutics, pH Pharma, Novartis, Sanofi y Grifols, y ayudas para la investigación de GlaxoSmithKline and Grifols. Myriam Calle ha recibido honorarios por impartir conferencias de Novartis, Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca y GlaxoSmithKline. Jesús Molina ha recibido honorarios en los últimos tres años por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis y Pfizer. Pere Almagro ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini, y Novartis. José-Tomás Gómez ha recibido honorarios por asesoría científica y/o impartir conferencias de Astra-Zeneca, BIAL, Chiesi, Laboratorios Esteve, Grifols, GlaxoSmithKline, Mylan, Reig-Jofré, ROVI, TEVA y Zambon. Juan Antonio Trigueros ha recibido honorarios por actividades formativas y participación en estudios clínicos de Astra Zéneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Menarini, Pfizer y Teva. Borja G. Cosío ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Faes Farma, Teva, Menarini, Sanofi y Novartis. Juan Antonio Riesco ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Astra-Zeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Rovi y Teva. Ciro Casanova ha recibido en los últimos tres años haber recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica y/o ayudas para proyectos de investigación de Astra-Zeneca, Bial, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini y Novartis. Pere Simonet ha recibido honorarios por actividades de formación continuada de Boehringer Ingelheim, Menarini, Mundipharma, GlaxoSmithKline, Chiesi y AstraZeneca. David Rigau no tiene conflictos de interés. Jose Luis Lopez-Campos ha recibido honorarios en los últimos 3 años por proporcionar conferencias, asesoramiento científico, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones para (orden alfabético): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CSL Behring, Esteve, Ferrer, Gebro, GlaxoSmithKline, Grifols, Menarini, Novartis, Rovi y Teva. Joan B. Soriano ha recibido financiación para realizar investigación médica

y becas desde 2016 a 2021 de Chiesi, GSK, Linde, y Novartis vía el IIS del Hospital Universitario de La Princesa; ha participado en actividades formativas, conferencias, comités asesores y/o consultoría durante el periodo 2015–2019 patrocinadas por: AirLiquide, Almirall, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, CHEST, Chiesi, ERS, IHME, GEBRO, Grifols, GSK, Laminar, Linde, Lipopharma, Menarini, Mundipharma, Novartis, Pfizer, RiRL, Rovi, SEPAR, Takeda, y Zambon; no ha recibido (ni directa ni indirectamente) fondos de la industria del tabaco o sus afiliados. Julio Ancochea ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Actelion, Air Liquide, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Carburros Médica, Chiesi, Faes Farma, Ferrer, GlaxoSmithKline, InterMune, Linde Healthcare, Menarini, MSD, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, Rovi, Sandoz, Takeda y Teva. Juan José Soler-Cataluña ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Grupo Ferrer, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Teva, Menarini, Mundipharma, Novartis, Rovi y Zambon.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.arbres.2021.03.005](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.005).

## ANEXO. Grupo de trabajo de GesEPOC 2021:

**Coordinador:** Marc Miravittles, *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)*. **Comité Ejecutivo:** Pere Almagro, *Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)*; Julio Ancochea, Myriam Calle, Ciro Casanova, Eusebi Chiner, Borja G. Cosío, Elena Gimeno-Santos, Carme Hernández, José Luis López-Campos, Juan Antonio Riesco, Nuria Seijas, Joan B. Soriano, Juan José Soler-Cataluña (*SEPAR*); Jesús Molina, *Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC)*; Dolors Navarro; Asociación de Pacientes y Familiares de EPOC y Apneas del Sueño (APEAS), Federación Nacional de Asociaciones de Pacientes Respiratorios (FENAER), Foro Español de Pacientes (FEP); Leopoldo Palacios Gómez; Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP); Pascual Piñera Salmerón *Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)*; Eulogio Pleguezuelo, *Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF)*, *Sociedad de Rehabilitación Cardiorrespiratoria (SORECAR)*; Sebastià Santauegenia *Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG)*; Pere Simonet *Grupo de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP)*; Adolfo Simón *Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)*; José Tomás Gómez, *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)*; Juan Antonio Trigueros, *Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)*. **Metodología:** David Rigau; Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona, España

## Bibliografía

- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247–57.

2. 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.
3. 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.
4. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2017 Pharmacological treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324–35.
5. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not <70%. *Chest*. 2007;131:349–55.
6. García-Río F, Soriano JB, Miravittles M, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Overdiagnosing subjects with COPD using the 0.7 fixed ratio: correlation with a poor health-related quality of life. *Chest*. 2011;139:1072–80.
7. Cabrera C, Casanova C, Marín Trigo JM, de Torres Tajés JP, Sicilia Torres R, González JM, et al. Validación pronóstica según los criterios de la GesEPOC 2017. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:409–13.
8. Golpe R, Suárez-Valor M, Veiga-Teijeiro I, Veres-Racamonde A, Pérez-de-Llano LA. Should Lung Function Be Included in the Risk Stratification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Proposed by GesEPOC? *Arch Bronconeumol*. 2019;55:436–7.
9. Erro Iribarren M, Alonso Pérez T, Soriano JB, Ancochea Bermúdez J. Adjusting the Level of Intervention in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease According to the Risk Stratification Proposed by the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) Version 2017. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:183–5.
10. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. GesEPOC 2021 One More Step Towards Personalized Treatment of COPD. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:9–10.
11. 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;CD001495.
12. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*. 2004;125:249–59.
13. Anzueto A, Miravittles M. The role of fixed-dose dual bronchodilator therapy in treating COPD. *Am J Med*. 2018;131:608–22.
14. 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.
15. 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.
16. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. INVIGORATE investigators Once-daily inhaled versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:524–33.
17. Donohue JF, Singh D, Munz C, Kilbride S, Church A. Magnitude of umeclidinium/vilanterol lung function effect depends on monotherapy responses: Results from two randomised controlled trials. *Respir Med*. 2016;112:65–74.
18. 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.
19. Mammen MJ, Pai V, Aaron SD, Nici L, Alhazzani W, Alexander PE. Dual LABA/LAMA Therapy versus LABA or LAMA Monotherapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis in Support of the American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:1133–43.
20. Plaza V, Alvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017;53:443–9.
21. Soler-Cataluña JJ, Novella L, Soler C, Nieto ML, Esteban V, Sánchez-Toril F, et al. Clinical Characteristics and Risk of Exacerbations Associated With Different Diagnostic Criteria of Asthma-COPD Overlap. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:282–90.
22. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016;71:118–25.
23. Golpe R, Dacal D, Sanjuán-López P, Martín-Robles I, Pérez-de-Llano LA. Plasma Eosinophil Count and Patient-Centered Events in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Real-Life Clinical Practice. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:129–30.
24. Pérez de Llano L, Cosío BG, Miravittles M, Plaza V, CHACOS study group. Accuracy of a New Algorithm to Identify Asthma-COPD Overlap (ACO) Patients in a Cohort of Patients with Chronic Obstructive Airway Disease. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:198–204.
25. Toledo-Pons N, van Boven JFM, Román-Rodríguez M, Pérez N, Valera Felices JL, Soriano JB, et al. ACO: Time to move from the description of different phenotypes to the treatable traits. *PLoS One*. 2019;14:e0210915.
26. Pérez-de-Llano L, Cosío BG, CHACOS study group. Asthma-COPD overlap is not a homogeneous disorder: further supporting data. *Respir Res*. 2017;18:183.
27. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:e56–69.
28. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res*. 2019;20:238.
29. 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.
30. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-González C, Cosío BG, Pinto-Plata V. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017;50:1701162.
31. Miravittles M, Monteagudo M, Soltseva I, Alcázar B. Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:13–20.
32. 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.
33. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6:855–62.
34. Singh D, Bafadhel M, Brightling CE, Sciruba FC, Curtis JL, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophil Counts in Clinical Trials for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:660–71.
35. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671–80.
36. Rabe KF, Martínez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383:35–48.
37. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ -2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRIOLOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):963–73.
38. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1076–84.
39. López-Campos JL, Carrasco-Hernández L, Román Rodríguez L, Quintana-Gallego E, Carmona Bernal C, Alcázar Navarrete B. The Clinical Implications of Triple Therapy in Fixed-Dose Combination in COPD: From the Trial to the Patient. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:242–8.
40. 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.
41. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:337–44.
42. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222–34.
43. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:745–56.
44. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J*. 2016;47:410–9.
45. Pérez de Llano L, Miravittles M, Golpe R, Alvarez-Gutiérrez FJ, Cisneros C, Almonacid C, et al. A Proposed Approach to Chronic Airway Disease (CAD) Using Therapeutic Goals and Treatable Traits: A Look to the Future. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2020;15:2091–100.
46. Stolz D, Miravittles M. The right treatment for the right patient with COPD: lessons from the IMPACT trial. *Eur Respir J*. 2020;55:2000881.
47. 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.
48. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblicek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society Statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50:1700610.
49. Ram FSF, Jardim JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, 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.
50. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*. 2001;119:1661–70.
51. 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.
52. Devereux G, Cotton S, Fielding S, McMeekin N, Barnes PJ, Briggs A, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320:1548–59.
53. Cosío BG, Shafiek H, Iglesias A, Yanez A, Córdova R, Palou A, et al. Oral Low-dose 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.

54. Blanco I, Diego I, Bueno P, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of  $\alpha$ 1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2020;29:200014.
55. López-Campos JL, Casas-Maldonado F, Torres-Duran M, Medina-González A, Rodríguez-Fidalgo ML, Carrascosa I, et al. Results of a diagnostic procedure based on multiplex technology on dried blood spots and buccal swabs for subjects with suspected alpha1 antitrypsin deficiency [published online ahead of print, 2020 Jul 14]. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:42–50.
56. Barrecheguren M, Torres-Duran M, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Spanish Implementation of the New International Alpha-1 Antitrypsin Deficiency International Registry: The European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO). *Arch Bronconeumol.* 2021;57:81–90.
57. Miravittles M, Nuñez A, Torres-Durán M, Casas-Maldonado F, Rodríguez-Hermosa JL, López-Campos JL, et al. The Importance of Reference Centers and Registries for Rare Diseases: The Example of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *COPD.* 2020;17:346–54.
58. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. 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.
59. Poggi C, Mantovani S, Pecoraro Y, Carrillo C, Bassi M, D'Andrilli A, et al. Bronchoscopic treatment of emphysema: an update. *J Thorac Dis.* 2018;10:6274–84.
60. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:205–15.
61. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019;53:1801914.
62. Kovacs G, Agusti A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:1000–11.
63. Ortega Ruiz F, Díaz Lobato S, Galdiz Iturri JB, García Rio F, Güell Rous R, Morante Velez F, et al. Continuous home oxygen therapy. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:185–200.
64. Egea-Santaolalla CJ, Chiner Vives E, Díaz Lobato S, González Mangado N, Lujan Tomé M, Mediano San Andrés O. Ventilación mecánica a domicilio. *Open Respiratory Archives.* 2020;2:67–88.
65. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:698–705.
66. Kim V, Zhao H, Boriek AM, Anzueto A, Soler X, Bhatt SP, et al. Persistent and Newly Developed Chronic Bronchitis Are Associated with Worse Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:1016–25.
67. Zheng JP, Kang J, Huang SG. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2008;371:2013–8.
68. 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.
69. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:187–94.
70. Wedzicha J, Calverley P, Albert R, Anzueto A, Criner G, Hurst J, et al. Prevention of COPD exacerbations: An European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) guideline. *Eur Respir J.* 2017;50:1602265.
71. Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martínez 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.
72. Martínez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting  $\beta$ 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.
73. Martínez-García MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients More than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1401–11.
74. 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.
75. Martínez-García MÁ, Máz L, Olveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:88–98.
76. de la Rosa Carrillo D, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Calle Rubio M, Cantón Moreno R, García-Rivero JL, et al. Consensus Document on the Diagnosis and Treatment of Chronic Bronchial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol.* 2020;56:651–64.
77. López-Campos JL, Miravittles M, De la Rosa Carrillo D, Cantón R, Soler-Cataluña JJ, Martínez-García AA. Current challenges in chronic bronchial infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Med.* 2020;9:E1639.
78. 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.
79. Albert RK, Connett 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.
80. Pomares X, Montón C, Bullich M, Cuevas O, Oliva JC, Gallego M, et al. Clinical and Safety Outcomes of Long-Term Azithromycin Therapy in Severe COPD Beyond the First Year of Treatment. *Chest.* 2018;153:1125–33.
81. Montón C, Prina E, Pomares X, Cugat JR, Casabella A, Oliva JC, et al. Nebulized Colistin And Continuous Cyclic Azithromycin In Severe COPD Patients With Chronic Bronchial Infection Due To Pseudomonas aeruginosa: A Retrospective Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2365–73.
82. Soler-Cataluña JJ, Alcázar B, Miravittles M. Clinical Control in COPD: A New Therapeutic Objective? *Arch Bronconeumol.* 2020;56:68–9.
83. Soler-Cataluña JJ, Mar M, Catalán P, Miralles C, Alcázar B, Miravittles M. Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3719–31.
84. Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, Costello RW, Carter V, Tan JHY, et al. Predictive value of control of COPD for risk of exacerbations: An international, prospective study. *Respiology.* 2020;25:1136–43.
85. Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, Costello RW, Carter V, Tan JHY, et al. Changes in Control Status of COPD Over Time and Their Consequences: A Prospective International Study. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:122–9.
86. Adams SG, Anzueto A, Briggs DD Jr, Leimer I, Kesten S. Evaluation of withdrawal of maintenance tiotropium in COPD. *Respir Med.* 2009;103:1415–20.
87. Li C, Zhou Y, Liu S, Zheng M, Zheng J, Peng H, et al. Tiotropium discontinuation in patients with early-stage COPD: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res.* 2019;5:00175–2018.
88. Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, Janssens W, Pavord I, Rigau D, et al. Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A European Respiratory Society Guideline. *Eur Respir J.* 2020;55:2000351.
89. 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.
90. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62.
91. Alqahtani J, Oyelade T, Aldhahir A, Alghamdi SM, Almelhadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence Severity and Mortality Associated With COPD and Smoking in Patients With COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2020;15:e0233147.
92. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med.* 2020;167:105941.
93. Alcázar-Navarrete B, Molina Paris J, Martín Sanchez FJ. Management and Follow up of Respiratory Patients in the Post-COVID-19 Era: Are We Ready Yet? *Arch Bronconeumol.* 2020;56:685–6.
94. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martínez FJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 & COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:24–36.
95. Soriano JB, Anzueto A, Bosnic Anticevich S, Kaplan A, Miravittles M, Usmani O, et al. Face masks, respiratory patients and COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;2003325.
96. Pleguezuelos E, Gimeno-Santos E, Hernández C, Mata MDC, Palacios L, Piñera P, et al. Recommendations on non-Pharmacological Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease From the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC 2017). *Arch Bronconeumol.* 2018;54:568–75.
97. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing.* 2014;43:748–75.
98. Sibila O, Molina-Molina M, Valenzuela C, Ríos-Cortés A, Arbillaga-Etxarri A, Torralba García Y, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para el seguimiento clínico post-COVID-19. *Open Respiratory Archives.* 2020;2:278–83.