

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, Raheison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J.* 2017;49, pii: 1601794.
124. Dudvarski Ilic A, Zugic V, Zvezdin B, Kopitovic I, Cekerovac I, Cupurdija V, et al. Influence of inhaler technique on asthma and COPD control: a multicenter experience. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis.* 2016;11:2509-17.
125. Roggeri A, Micheletto C, Roggeri DP. Inhalation errors due to device switch in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: critical health and economic issues. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis.* 2016;11:597-602.

ESQUEMA DE SEGUIMIENTO DE LA EPOC ESTABLE

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

Primera valoración en el primer nivel asistencial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 1
Índice BODE³

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

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

Tabla 2
Índice BODEx

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

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

*Se incluyen únicamente visitas a urgencias hospitalarias o ingresos.

Tabla 3
Escala de disnea modificada del Medical Research Council

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

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

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

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

Derivación al segundo nivel asistencial

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

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

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

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

Visita de control en la EPOC estable

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

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

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

Visita en el segundo nivel asistencial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON EPOC EN FASE ESTABLE

Puntos clave:

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

Soporte ventilatorio no invasivo

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