



Artículo especial

Paciente exacerbador con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: recomendaciones en procesos diagnósticos, terapéuticos y asistenciales[☆]

Bernardino Alcázar Navarrete^{a,b}, Julio Ancochea Bermúdez^c, Francisco García-Río^d, José Luis Izquierdo Alonso^{e,f}, Marc Miravittles^g, José Miguel Rodríguez González-Moro^h y Juan José Soler-Cataluña^{i,*}

^a Servicio de Neumología, Hospital de Alta Resolución de Loja, Loja, Granada, España

^b CIBERES, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, CIBERES, Madrid, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^f Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^h Servicio de Neumología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova-Lliria, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de noviembre de 2018

Aceptado el 21 de febrero de 2019

On-line el 6 de abril de 2019

Palabras clave:

EPOC

Paciente exacerbador

Exacerbación

Consenso

R E S U M E N

Objetivo: Describir un acuerdo entre expertos basado en la evidencia y la experiencia sobre los aspectos más relevantes del paciente exacerbador con EPOC.

Métodos: Se siguió la metodología Delphi. Tras revisar la evidencia por un comité científico y 60 expertos, se elaboró un cuestionario con 3 apartados: diagnóstico del paciente exacerbador; tratamiento, y proceso asistencial. La encuesta fue respondida online en 2 rondas por 60 neumólogos. El grado de acuerdo siguió la escala Likert de 1 (total desacuerdo) a 9 (total acuerdo), definiéndose acuerdo y desacuerdo como una puntuación de 7-9 o 1-3, respectivamente, otorgada por más de dos tercios de los participantes.

Resultados: Se incluyeron un total de 48 aseveraciones, una añadida en la segunda ronda. Hubo consenso en 37 (78,7%) tras la primera ronda (acuerdo), y en 43 (89,5%) tras la segunda (42 acuerdo y 1 desacuerdo). Las afirmaciones con mayor proporción de expertos en el rango de acuerdo se refirieron a que, en el paciente exacerbador, la infección bronquial crónica favorece el deterioro de la función pulmonar (93,1%), a que no se deben retirar los broncodilatadores de larga duración (93,1%), a la conveniencia de personalizar el tratamiento si se dan nuevas exacerbaciones pese a un tratamiento broncodilatador óptimo (96,6%), o al cuidado y manejo de este paciente, que debe ser coordinado entre atención primaria y neumología (93,1%) y controlado en programas integrados específicos multicomponente (94,8%).

Conclusiones: La información proporcionada por este consenso puede facilitar el diagnóstico y tratamiento del paciente exacerbador con EPOC en nuestro ámbito.

© 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Los autores han redactado el artículo en representación del Panel de Expertos Expert Meeting. En el **Anexo 1** se presenta el listado de los 67 participantes en el Consenso, dispuestos por grupo operativo y orden alfabético del primer apellido.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jj.soler@telefonica.net (J.J. Soler-Cataluña).

Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Recommendations for Diagnosis, Treatment and Care

A B S T R A C T

Keywords:
COPD
Frequent exacerbator
Exacerbation
Consensus

Objective: To describe an evidence- and experience-based expert consensus on the most relevant issues of patients with COPD exacerbations.

Methods: The Delphi technique was used. Evidence was reviewed by a scientific committee and 60 experts. A questionnaire was prepared containing 3 sections: diagnosis of the exacerbator; treatment, and healthcare processes. The survey was answered in 2 rounds by 60 pneumologists on an online platform. Statements were scored on a Likert scale from 1 (total disagreement) to 9 (total agreement). Agreement and disagreement were defined as a score of 7-9 or 1-3, respectively, given by more than two thirds of the participants.

Results: A total of 48 statements were included, one of which was added in the second round. Consensus was reached in 37 items (78.7%) after the first round (agreement), and in 43 (89.5%) after the second round (42 agreement, 1 disagreement). The statements with the highest proportion of experts agreeing were as follows: in exacerbators, chronic bronchial infection favors lung function decline (93.1%); long-acting bronchodilators should not be withdrawn (93.1%); treatment must be personalized if new exacerbations occur despite optimal bronchodilator treatment (96.6%); management must be coordinated between primary care and the respiratory medicine department (93.1%), and patients must be followed up in specific integrated multicomponent programs (94.8%).

Conclusions: The findings of this study could assist in the diagnosis and treatment of COPD exacerbators in our area.

© 2019 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno muy prevalente, con una gran repercusión sobre los pacientes y el sistema sociosanitario¹⁻³. En España se ha notificado una prevalencia del 10,2% en la población de 40-80 años^{4,5}. En el curso clínico de la enfermedad los pacientes sufren con frecuencia exacerbaciones. Estos episodios se caracterizan por empeoramiento agudo de síntomas, contribuyen de forma decidida a un deterioro del estado de salud, afectan a la progresión y al control de la enfermedad, aumentan el riesgo de muerte y generan una fuerte demanda asistencial, con notable repercusión socioeconómica⁶⁻¹⁰. En un estudio de coste-efectividad realizado en Bélgica y Holanda se estimó un coste medio de 4.007, 579 y 86 € para las exacerbaciones graves, moderadas o leves, respectivamente¹⁰.

En ensayos clínicos es habitual que los pacientes presenten entre una y 3 exacerbaciones al año⁵. Sin embargo, la frecuencia de agudizaciones varía notablemente de unos pacientes a otros: mientras algunos casos apenas experimentan exacerbaciones, otros las sufren con frecuencia. Estos pacientes con frecuentes exacerbaciones, a los que comúnmente se les denomina «exacerbadores», tienen, en líneas generales, peor calidad de vida relacionada con la salud, mayor deterioro de la función pulmonar, peor pronóstico y también generan mayor consumo de recursos^{7,9,11,12}. Los costes totales de la EPOC fueron más del doble en los pacientes con al menos 3 exacerbaciones respecto a los que no sufrieron ninguna, diferencia que se multiplicó por 7 en los costes directos asociados a la EPOC¹².

A pesar de la notable importancia de este subgrupo especial de pacientes, muchas son las incertidumbres en torno al paciente con EPOC exacerbador. La Guía Española de la EPOC (GesEPOC)¹³ fue una de las primeras guías de práctica clínica (GPC) en reconocer la importancia de este grupo de enfermos y proponer el término fenotipo exacerbador como aquel paciente que presenta 2 o más exacerbaciones al menos moderadas en el último año. Sin embargo, esta definición, basada en algunas propuestas previas de la literatura^{14,15}, contiene ciertas incertidumbres sobre el número de eventos necesarios, la intensidad de los episodios e incluso sobre

el concepto de la propia exacerbación. Lo mismo podría decirse de algunas otras áreas de controversia sobre los posibles subtipos de exacerbadores, cómo definir el tipo de exacerbación, dónde realizar el seguimiento de estos enfermos, qué tratamientos específicos emplear o cómo organizar su atención. Las principales GPC apenas abordan estos aspectos o lo hacen de forma tangencial¹⁶⁻¹⁸, entre otras razones porque la evidencia disponible al respecto es escasa y poco precisa. En este contexto, la opinión consensuada de un grupo de expertos puede ser de utilidad para promover cambios asistenciales, que posteriormente deberán ser refrendados por la evidencia científica.

El objetivo del presente estudio fue elaborar un documento de consenso respecto a incertidumbres relativas al diagnóstico, tratamiento y proceso asistencial que sigue el paciente exacerbador.

Métodos

La elaboración de este documento siguió la metodología de grupos nominales y Delphi¹⁹, entre un grupo amplio de expertos, colaboradores habituales del proyecto EXPERT. Esta es una iniciativa patrocinada por Boehringer-Ingelheim España que de forma anual desde 2014 reúne a un grupo de expertos españoles en EPOC para abordar diversos aspectos relacionados con la enfermedad. El proyecto cuenta con un Comité Científico formado por 7 neumólogos (un coordinador nacional y 6 miembros) seleccionados a iniciativa del promotor en virtud de su experiencia, relevancia científica y reconocimiento profesional.

Participantes

Participaron un grupo de 60 neumólogos considerados expertos nacionales en EPOC, propuestos a instancias del comité científico. Todos forman parte del grupo de trabajo de EPOC de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y fueron propuestos inicialmente atendiendo a diversos factores: experiencia, publicaciones en los últimos años, participación en proyectos de investigación sobre el tema y diversidad geográfica nacional.

Se definió como experto al profesional con atención a >100 pacientes con EPOC/año o >1 publicación o >2 comunicaciones a congresos sobre EPOC en el año anterior. La selección de los participantes no fue aleatoria y se realizó atendiendo fundamentalmente a criterios de disponibilidad y voluntad de participación.

Etapas en la elaboración del consenso

Para llegar a las aseveraciones de la encuesta Delphi se partió de varios interrogantes, para los que se realizó una revisión científica que fue puesta en común y debatida por los expertos. La [figura 1](#) describe los pasos seguidos, que se detallan a continuación.

Fase 1. Reunión inicial del comité científico

En esta reunión se definieron el objetivo del estudio, las características que deberían reunir los participantes y las áreas temáticas del documento. A cada integrante del comité científico se le asignó un bloque temático, elaborándose una propuesta de interrogantes iniciales que serían trabajados en fases posteriores ([tabla 1](#)).

Fase 2. Reunión nacional para validar interrogantes y asignar tareas

Los 60 neumólogos expertos fueron distribuidos en los 6 grupos correspondientes a las áreas temáticas mencionadas ([Anexo 1](#)). Cada grupo seleccionó por votación, de entre los interrogantes propuestos por los miembros del comité los 5 que consideraron más relevantes. Estos fueron distribuidos entre los expertos, a los que se encomendó realizar una revisión científica con el fin de extraer conclusiones que servirían de base para elaborar la encuesta Delphi. La revisión bibliográfica no fue sistemática, sino a criterio de cada experto. Se eligieron 5 preguntas, para que cada pregunta fuese abordada simultáneamente por 2 expertos, de los 10 integrantes de cada grupo.

Fase 3. Desarrollo de contenidos en plataforma online

Los expertos trabajaron en una plataforma *online* un resumen a partir de la revisión científica realizada, que incluyó tanto artículos originales como las principales guías de práctica clínica y documentos de consenso previos. Con las conclusiones se formularon una serie de aseveraciones provisionales que constituirían la base para la discusión posterior en la fase 4.

Fase 4. Reunión nacional para compartir los resultados de la revisión y consensuar las aseveraciones finales

En esta reunión, a la que asistieron el total de participantes del proyecto, se pusieron en común las conclusiones de la revisión de la evidencia y se consensuó la redacción definitiva de las aseveraciones. Este consenso de aseveraciones se realizó inicialmente de forma grupal (con los miembros de cada grupo) y posteriormente se debatieron en sesión plenaria (todos los 60 expertos).

Fase 5. Encuesta Delphi

El comité científico, con la colaboración de un asesor metodológico externo, elaboró el cuestionario Delphi. El listado de ítems consensuado por el grupo fue sometido a un proceso de selección, revisión y, en su caso, adaptación, hasta lograr una versión satisfactoria para todos los miembros. Las aseveraciones se repartieron en 3 bloques: 1) Diagnóstico del paciente exacerbador; 2) Tratamiento del paciente exacerbador, y 3) Proceso asistencial.

El cuestionario fue contestado de forma anónima a través de la plataforma durante el primer trimestre de 2018. Las cuestiones que no alcanzaron consenso en la primera ronda de votaciones se sometieron a una segunda. Los encuestados debían puntuar, mediante una escala Likert del 1 al 9, su grado de acuerdo con el enunciado, de tal forma que 1 representaba el desacuerdo máximo, y así de

Tabla 1

Interrogantes sobre el paciente EPOC exacerbador en las que se basó la revisión sistemática de la literatura

Bloque temático	Interrogantes
¿Qué? (concepto)	¿Qué es un paciente exacerbador? ¿Qué define la gravedad del paciente exacerbador? ¿Qué fenotipos hay de pacientes exacerbadores? ¿Qué patrones de exacerbación tiene cada fenotipo de EPOC? ¿Qué se utiliza para definir la etiología de una exacerbación?
¿Cuándo? (tiempo, evolución)	¿Cuándo un empeoramiento no es realmente una exacerbación? ¿Cuándo es suficiente con un tratamiento broncodilatador? ¿Cuándo se debe modificar el tratamiento del paciente exacerbador? ¿Cuándo se debe intervenir ante un paciente exacerbador? ¿Cuándo es necesario implementar programas asistenciales específicos?
¿Dónde? (servicio/profesional responsable)	¿Dónde se debe controlar al paciente exacerbador en un servicio de neumología? ¿Debe ingresar un paciente exacerbador en urgencias hospitalarias por una nueva exacerbación? ¿Es eficiente un programa asistencial domiciliario (con telemedicina) para pacientes exacerbadores? ¿Es eficiente un programa integrado (coordinado) asistencial para pacientes exacerbadores? ¿Dónde debemos controlar al paciente exacerbador?
¿Por qué? (consecuencias)	¿Por qué aumenta el riesgo de muerte en el paciente exacerbador? ¿Por qué impacta el paciente exacerbador en el consumo de recursos sanitarios? ¿Por qué se ve deteriorada la función pulmonar? ¿Por qué el paciente exacerbador presenta un deterioro de la calidad de vida? ¿Por qué el tratamiento broncodilatador impacta en las exacerbaciones?
¿Con qué? (tratamiento)	¿Con qué criterios usamos los corticoides inhalados como tratamiento en un paciente exacerbador? ¿Con qué criterios añadimos fármacos orales en un paciente exacerbador? ¿Con qué criterios reducimos tratamiento en un paciente exacerbador? ¿Con qué criterios utilizamos la doble broncodilatación en un paciente exacerbador? ¿Con qué criterios utilizamos un broncodilatador en monoterapia?
¿Cómo? (manejo)	¿Cómo se puede identificar precozmente al paciente que va a convertirse en exacerbador? ¿Cómo se puede aplicar un programa de rehabilitación respiratoria a un paciente exacerbador? ¿Prevenimos las exacerbaciones siempre de la misma forma? ¿Cómo se puede identificar una exacerbación inflamatoria-no infecciosa? ¿Cómo se debe realizar el seguimiento del paciente exacerbador?

forma progresiva hasta 9, que representaba el acuerdo máximo. Se estableció que la pregunta quedaba consensuada en el acuerdo cuando la puntuación de sus respuestas fuera de 7-9, o consensuada en el desacuerdo cuando fuera de 1-3. El resto de votaciones se calificaron como «indeterminadas». Se consideró consenso cuando al menos dos tercios de las respuestas estuvieran en el rango de la mediana.

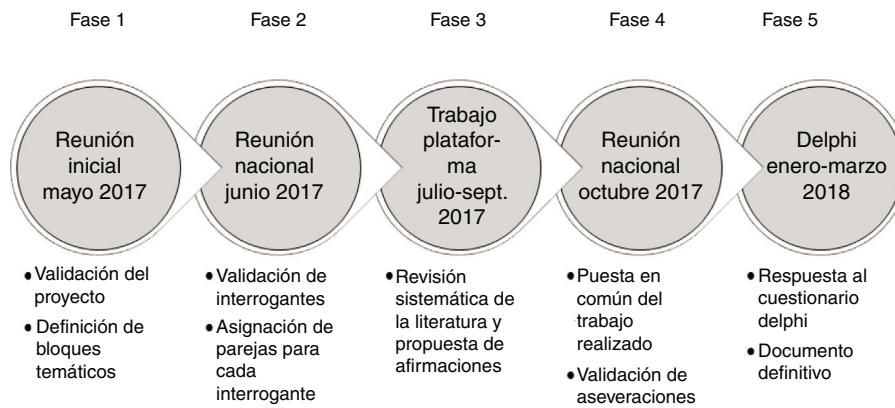


Figura 1. Fases del desarrollo del documento de expertos sobre el paciente EPOC exacerbador.

Análisis estadístico

Como medidas de centralización y dispersión, se calcularon los valores de mediana y los percentiles 25 y 75 para cada uno de los ítems del cuestionario.

La consistencia interna del cuestionario se determinó con el estadístico alfa de Cronbach, considerando valores aceptables por encima de 0,75. Se calculó el coeficiente de correlación intraclass (r_i) como medida de fiabilidad, considerando que era buena con valores entre 0,4 y 0,75 y excelente por encima de 0,75. Ambos valores se calcularon para el cuestionario total y para cada uno de los bloques (Anexo 2).

La correlación entre rondas se midió mediante el coeficiente de correlación de Spearman, por bloques y para el total del cuestionario (Anexo 3). De igual modo, se analizó cualitativamente la concordancia entre rondas en cada pregunta mediante el índice kappa, agrupando las puntuaciones en 3 grupos¹⁻⁹ y considerando que existía una concordancia moderada cuando dicho índice se encontraba entre 0,41 y 0,60; buena entre 0,61 y 0,80, y muy buena para valores superiores a 0,80. También se calculó el coeficiente de variación (CV) de cada cuestionario y en cada ronda, fijando como criterio para no necesitar rondas consecutivas que el incremento relativo sobre la ronda anterior [(CVronda actual – CVronda anterior)/CVronda anterior] no superase el 10%.

Se estableció como nivel de significación estadística para todos los estimadores una $p < 0,05$. Los análisis fueron realizados con el software SPSS v24,0 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24,0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Resultados

En ambas rondas de preguntas participaron el total de 60 expertos. La población encuestada estaba integrada por un 62% de varones, con una edad media de 48 ± 9 años y 21 ± 9 años de experiencia en EPOC, atendiendo a una media de 30 ± 15 pacientes con EPOC al mes.

La consistencia interna del cuestionario fue elevada en cada uno de los bloques y muy elevada en el global (Anexo 2). Los valores de correlación de Spearman fueron altos en todos los casos. Los valores del índice kappa indicaron en todos ellos una elevada concordancia cualitativa (Anexo 3). Por último, se estudió el delta del CV en ambas rondas. Este fue de $0,23 \pm 0,10$ y de $0,25 \pm 0,07$ en la primera y segunda ronda, respectivamente, lo cual supuso un incremento bruto del 2% y relativo del 8,7%. Al ser inferior al 10%, se estableció que no existió una gran variabilidad entre ambas rondas, por lo que no fue necesaria una tercera.

La tabla 2 recoge el análisis de respuestas tras ambas rondas. En la primera, los expertos dieron respuesta a 47 aseveraciones (23 en

el primer bloque, 13 en el segundo y 11 en el tercero). La tasa de respuesta fue del 100%, con un 96,7% de respuestas válidas. Hubo consenso de acuerdo en 37 aseveraciones. Pasaron a la segunda ronda 10 cuestiones para las que se había detectado desacuerdo o indeterminación, de las cuales una se dividió en 2 preguntas, por lo que el cuestionario final constó de 48 cuestiones. En esta segunda ronda hubo consenso en 6 aseveraciones (5 de acuerdo y una en desacuerdo). Por tanto, del total de 48 aseveraciones se produjo consenso en 43 (42 de acuerdo y una en desacuerdo).

A continuación se resaltan, por bloque temático, las aseveraciones que contaron con más de un 85% de consenso entre los expertos dentro del rango de la mediana de acuerdo/desacuerdo o que el comité consideró relevantes.

Diagnóstico del paciente exacerbador

- Para que un paciente sea considerado exacerbador debe haber tenido como mínimo 2 exacerbaciones moderadas en el año previo, definidas como las que precisan al menos tratamiento ambulatorio con corticoides sistémicos y/o antibióticos (87,9%, acuerdo).
- Se define como paciente «exacerbador grave» aquel que tiene 2 o más exacerbaciones graves en el último año (91,4%, acuerdo).
- Los pacientes con fenotipo EPOC-asma (*Asthma-COPD Overlap* [ACO]) tienen mayoritariamente exacerbaciones eosinofílicas y mejor respuesta a esteroides que el resto de fenotipos (87,9%, acuerdo).
- El estudio de la celularidad (eosinofilia) y de los microorganismos identificados en el estudio de las muestras respiratorias es necesario para caracterizar algunas exacerbaciones (88,3%, acuerdo).
- La infección bronquial crónica favorece el deterioro de la función pulmonar en el paciente exacerbador (93,1%, acuerdo).

Tratamiento del paciente exacerbador

- No se deben retirar los broncodilatadores de larga duración en el paciente con EPOC exacerbador (93,1%, acuerdo).
- En los pacientes que continúan presentando exacerbaciones a pesar de un tratamiento broncodilatador óptimo deben valorarse otras características tratables para ofrecer un manejo más personalizado (96,6%, acuerdo).
- El tratamiento broncodilatador impacta en las exacerbaciones por su efecto sobre la función pulmonar al reducir la hiperinsuflación (91,4%, acuerdo).

Tabla 2
Resultados de la encuesta Delphi

	Aseveración	Expertos en rango de acuerdo, n (%)	Expertos en rango de desacuerdo, n (%)	Resultado
<i>Bloque 1. Definición del paciente exacerbador</i>				
P1	Para que un paciente sea considerado exacerbador debe haber tenido como mínimo 2 exacerbaciones moderadas en el año previo, definidas como las que precisan al menos tratamiento ambulatorio con corticoides sistémicos y/o antibióticos	51 (87,9)	2 (3,4)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P2	Un paciente para ser considerado exacerbador debe haber tenido una exacerbación grave que precise ingreso hospitalario en el año previo	44 (75,9)	7 (12,1)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P3	El paciente que tiene 3 o más exacerbaciones leves al año (cambio en la intensidad de los síntomas, cambio de tratamiento sin necesidad de corticoides sistémicos y/o antibióticos, sin ingreso hospitalario ni en urgencias) debe ser considerado exacerbador	10 (16,7)	34 (56,7)	No consenso/desacuerdo (2.ª ronda)
P4	Se define como paciente exacerbador grave aquel que tiene muchos síntomas (mMRC \geq 2)	2 (3,3)	51 (85,0)	Consenso/desacuerdo (2.ª ronda)
P5	Se define como paciente exacerbador grave aquel que tiene 2 o más exacerbaciones graves en el último año	53 (91,4)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P6	El paciente con aislamientos de microorganismos potencialmente patógenos en la vía aérea, bronquiectasias o comorbilidad cardiovascular debe ser considerado potencialmente exacerbador	41 (70,7)	4 (6,9)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P7	Se identifican 4 tipos de pacientes exacerbadores: infeccioso, inflamatorio, comórbido y mecánico	50 (83,3)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (2.ª ronda)
P8	Los pacientes con fenotipo EPOC-asma (ACO) tienen mayoritariamente exacerbaciones eosinofílicas y mejor respuesta a esteroides que el resto de fenotipos	51 (87,9)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P9	En los pacientes con enfisema, las exacerbaciones tienen, sobre todo, un componente mecánico o pauciinflamatorio	44 (75,9)	5 (8,6)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P10	Un mismo agente desencadenante (virus, bacterias, etc.) puede originar distintos tipos de exacerbaciones según el fenotipo exacerbador del paciente	75 (75,0)	0 (0)	Consenso/acuerdo (2.ª ronda)
P11	El estudio de la celularidad (eosinofilia) y de los microorganismos identificados en el estudio de las muestras respiratorias es necesario para caracterizar algunas exacerbaciones	53 (88,3)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (2.ª ronda)
P12	Las lesiones en la vía aérea y en el parénquima pulmonar observadas en las pruebas de imagen, fundamentalmente en la TC, son relevantes para identificar patrones de exacerbación en la EPOC y en el diagnóstico diferencial de otras entidades	41 (70,7)	4 (6,9)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P13	En el paciente exacerbador aumenta el riesgo de muerte por una respuesta inflamatoria sistémica persistente que condiciona un incremento de los eventos cardiovasculares durante y después de la exacerbación	49 (84,5)	3 (5,2)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P14	La hipersecreción mucosa favorece el deterioro de la función pulmonar en el paciente exacerbador	44 (75,9)	3 (5,2)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P15	La inflamación de la vía aérea favorece el deterioro de la función pulmonar en el paciente exacerbador	52 (89,7)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P16	La infección bronquial crónica favorece el deterioro de la función pulmonar en el paciente exacerbador	54 (93,1)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P17	La gravedad de la obstrucción es un factor predictor del paciente exacerbador	48 (80,0)	3 (5,0)	Consenso/acuerdo (2.ª ronda)
P18	Los síntomas son un factor predictor del paciente exacerbador	41 (70,7)	4 (6,9)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P19	Las comorbilidades son un factor predictor del paciente exacerbador	47 (81,0)	2 (3,4)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P20 ^a	La eosinofilia en sangre periférica > 2% identifica las exacerbaciones inflamatorias no infecciosas	2 (3,3) 13 (21,7)	19 (31,7) 10 (6,7)	No consenso (límite)/indeterminada 2.ª ronda
P21	Se habla de agravamiento de la sintomatología clínica por EPOC cuando se descarta exacerbación y no se observan datos que sugieran descompensación de alguna de sus comorbilidades	48 (82,8)	2 (3,4)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P22	Se debe intervenir ante un paciente exacerbador cuando se identifique un riesgo alto de padecer exacerbaciones o ingresos hospitalarios, durante periodos de mayor contaminación ambiental, periodos invernales, exposición laboral o persistencia de tabaquismo	50 (86,2)	2 (3,4)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P23	Durante el seguimiento del paciente exacerbador debe realizarse una TACAR	49 (84,5)	3 (5,2)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)

Tabla 2 (continuación)

	Aseveración	Expertos en rango de acuerdo, n (%)	Expertos en rango de desacuerdo, n (%)	Resultado
<i>Bloque 2. Tratamiento del paciente exacerbador</i>				
P1	Los broncodilatadores de larga duración son el tratamiento farmacológico principal para prevenir las exacerbaciones en los pacientes sin criterios de ACO	50 (86,2)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P2	La doble broncodilatación debe considerarse el tratamiento de elección en paciente con EPOC exacerbador, excepto en aquellos con ACO	47 (81,0)	3 (5,2)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P3	No se deben retirar los broncodilatadores de larga duración en paciente con EPOC exacerbador	54 (93,1)	2 (3,4)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P4	En los pacientes que continúan presentando exacerbaciones a pesar de un tratamiento broncodilatador óptimo deben valorarse otras características tratables para ofrecer un manejo más personalizado	56 (96,6)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P5	El tratamiento broncodilatador impacta en las exacerbaciones por su efecto sobre la función pulmonar al reducir la hiperinsuflación	53 (91,4)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P6	El tratamiento broncodilatador impacta en las exacerbaciones por su efecto sobre la producción de moco y el aclaramiento mucociliar	45 (77,6)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P7	El tratamiento broncodilatador es suficiente en pacientes sintomáticos de bajo riesgo y en pacientes previamente exacerbadores que mantienen un buen control de las exacerbaciones	52 (89,7)	2 (3,4)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P8	El uso de monoterapia broncodilatadora está indicado en pacientes con EPOC con un máximo de 2 exacerbaciones ambulatorias y obstrucción leve o moderada	42 (70,0)	8 (13,3)	Consenso/acuerdo (2.ª ronda)
P9	Se recomienda la utilización de corticoides inhalados (CI) para prevenir exacerbaciones en pacientes que a pesar de una doble broncodilatación siguen sufriendo exacerbaciones	52 (89,7)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P10	Los CI se pueden retirar en pacientes estables durante al menos un año, sin obstrucción grave y eosinofilia <300 c/mm ³ , siempre que se mantenga una doble broncodilatación	46 (79,3)	3 (5,2)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P11	El desescalado es una forma de optimización del tratamiento	48 (82,8)	3 (5,2)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P12	En pacientes exacerbadores el tratamiento de base debe incluir antimuscarínicos. Se pueden asociar antiinflamatorios y/o mucolíticos según fenotipo, tolerancia y respuesta clínica	51 (87,9)	2 (3,4)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P13	Los fármacos orales en pacientes con EPOC exacerbadores se deben utilizar únicamente tras la terapia triple inhalada	40 (66,7)	11 (18,3)	Consenso (límite)/acuerdo (2.ª ronda)
<i>Bloque 3. Proceso asistencial</i>				
P1	La implementación de programas asistenciales específicos está limitada a su disponibilidad y adaptación a los distintos sistemas sanitarios donde deben ser aplicados	51 (87,9)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P2	Los programas asistenciales integrados para exacerbadores son eficientes, por cuanto mejoran la calidad de vida relacionada con la salud, reducen las exacerbaciones, los ingresos hospitalarios y los costes	49 (84,5)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P3	A pesar de contar con una evidencia limitada, los programas asistenciales han demostrado mejorar los resultados en salud en pacientes exacerbadores graves	49 (84,5)	3 (5,2)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P4	El desarrollo de programas de automanejo multidimensionales y personalizados es eficiente a nivel de atención domiciliaria para pacientes exacerbadores	44 (75,9)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P5	La inclusión de tecnología móvil y teleasistencia en los programas de automanejo es eficiente en pacientes receptivos al uso de la tecnología	41 (70,7)	5 (8,6)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P6	Como norma general, el paciente exacerbador debe ser incluido en un programa de rehabilitación respiratoria de forma precoz	50 (86,2)	2 (3,4)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P7	La agudización de un paciente exacerbador grave es un criterio de ingreso al ser un marcador indirecto de la gravedad de la enfermedad	34 (56,7)	14 (23,3)	No consenso/acuerdo (2.ª ronda)

Tabla 2 (continuación)

	Aseveración	Expertos en rango de acuerdo, n (%)	Expertos en rango de desacuerdo, n (%)	Resultado
P8	El cuidado y manejo del paciente exacerbador debe realizarse de forma coordinada, dentro del marco de un programa de atención integrada entre atención primaria y neumología	54 (93,1)	2 (2,4)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P9	Los pacientes exacerbadores deben ser controlados desde neumología, siempre dentro de programas integrados específicos multicomponente	55 (94,8)	1 (1,7)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P10	La asistencia centrada en el domicilio para el paciente exacerbador es esencial con el apoyo de otros recursos disponibles (monográficas, hospital de día, telemedicina, etc.)	51 (87,9)	3 (5,2)	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)
P11	Como norma general, el paciente exacerbador debe ser seguido en consultas externas de atención especializada	53 (91,5)	0	Consenso/acuerdo (1.ª ronda)

^a Dividida en 2 preguntas en la segunda ronda.

Se muestra el número y porcentaje de expertos en el rango de acuerdo/desacuerdo. La pregunta quedaba consensuada en el acuerdo cuando la puntuación fuera de 7-9, o en el desacuerdo cuando fuera de 1-3. El resto de votaciones se calificaron como «indeterminadas». Se consideró consenso cuando al menos dos tercios de las respuestas estuvieran en el rango de la mediana.

Proceso asistencial

- El cuidado y manejo del paciente exacerbador debe realizarse de forma coordinada, dentro del marco de un programa de atención integrada, entre atención primaria y neumología (93,1%, acuerdo).
- Los pacientes exacerbadores deben ser controlados desde neumología, siempre dentro de programas integrados específicos multicomponente (94,8%, acuerdo).
- Como norma general, el paciente exacerbador debe ser seguido en consultas externas de atención especializada (91,5%, acuerdo).

En cambio, el panel de expertos no alcanzó consenso en las siguientes aseveraciones:

- El paciente que tiene al menos 3 exacerbaciones leves al año (cambio en la intensidad de los síntomas, cambio de tratamiento sin necesidad de corticoides sistémicos y/o antibióticos, sin ingreso hospitalario ni en urgencias) debe ser considerado exacerbador.
- La eosinofilia en sangre periférica > 2% identifica las exacerbaciones inflamatorias no infecciosas
- Los fármacos orales en pacientes con EPOC exacerbadores se deben utilizar únicamente tras la terapia triple inhalada.
- La agudización de un paciente exacerbador grave es un criterio de ingreso al ser un marcador indirecto de la gravedad de la enfermedad.

Discusión

Los documentos de consenso buscan ofrecer una opinión de los expertos en las áreas de incertidumbre donde el nivel de evidencia no es suficiente o existe controversia. El documento actual se centra en el paciente exacerbador, donde las áreas de incertidumbre son múltiples. Entre las recomendaciones presentadas destacan por su relevancia la novedosa propuesta de definir al exacerbador grave y el reconocimiento de 4 subtipos de pacientes exacerbadores (infeccioso, inflamatorio, comórbido y mecánico). El documento también introduce por primera vez el concepto de agravamiento como un aspecto diferencial a la exacerbación, y hace recomendaciones específicas para el diagnóstico y el manejo de estos pacientes, como el uso sistemático de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica o el tratamiento guiado a través de características tratables para pacientes que siguen siendo exacerbadores pese a doble broncodilatación. Se

propone, además, un proceso asistencial integrado con un control especializado más estrecho, especialmente para los exacerbadores graves.

Definición del paciente exacerbador

El concepto y definición de lo que entendemos por exacerbador es, sin duda, el punto crítico sobre el que construir todas las recomendaciones posteriores. En la literatura existen definiciones previas de exacerbador o fenotipo exacerbador^{14,17} que incluso han sido trasladadas a GPC^{12,17}. Sin embargo, estas definiciones mantienen cierta controversia sobre la frecuencia de eventos necesarios, la intensidad mínima de las exacerbaciones, si una única hospitalización ya define a un paciente con rasgos diferenciales o sobre la estabilidad temporal del concepto. Se definió como exacerbador al paciente que tenga como mínimo 2 exacerbaciones moderadas (o de superior gravedad) en el año previo, definidas como aquellas que precisan al menos tratamiento ambulatorio con corticoides sistémicos y/o antibióticos. Esta definición alcanzó un consenso del 87,9% en primera ronda. De igual modo, los expertos también consideran exacerbador al paciente que haya precisado un ingreso hospitalario en el año previo (75,9% de consenso). De esta forma, la definición consensuada es prácticamente idéntica a la propuesta por GesEPOC, reforzando así la definición que en su momento hizo nuestra guía¹⁷. En la propuesta se hace referencia al número de exacerbaciones del año previo y no al acumulado histórico. Este aspecto es relevante, puesto que introduce cierto componente dinámico. Un paciente puede ser exacerbador en un momento dado, pero con el tiempo y quizá con el tratamiento puede dejar de serlo. En el estudio Eclipse únicamente el 12% de los pacientes clasificados como exacerbadores en el primer año de seguimiento lo fueron durante los 3 años de seguimiento¹⁴.

Uno de los aspectos más novedosos del presente documento radica en diferenciar al «exacerbador grave» como aquel que ha presentado al menos 2 exacerbaciones graves en el último año. Hasta donde sabemos, esta definición no se había publicado previamente y potencialmente puede tener implicaciones en la práctica asistencial. Las exacerbaciones graves de repetición han demostrado ser un factor pronóstico adverso independiente⁹, pero no sucede lo mismo con las exacerbaciones de menor intensidad. El perfil clínico de estos casos también es diferencial y el consumo de recursos significativamente más elevado^{20,21}, por lo que las estrategias preventivas y terapéuticas deberían ser más intensas y personalizadas (gestión de casos) en este subgrupo de enfermos. En líneas generales, las exacerbaciones se vuelven más frecuentes y graves a medida

que progresa la EPOC. Sin embargo, la velocidad a la que ocurren parece reflejar un fenotipo de susceptibilidad independiente¹⁴ que necesita ser identificado.

Otro de los aspectos que se incorpora como novedad en el documento es la propuesta de diferenciar «agravamiento de la sintomatología, sin exacerbación» de lo que es propiamente una exacerbación. Con el 82,8% de consenso, se definió este último concepto como «la ausencia de exacerbación o de indicios de descompensación de alguna de sus comorbilidades». Algunos autores han propuesto el término de «EPOC inestable» para definir ese agravamiento de síntomas que no se acompaña de otras alteraciones biológicas, como taquicardia, taquipnea, desaturación y/o incremento de biomarcadores²².

Subtipos de paciente exacerbador

El grupo de trabajo alcanzó consenso en identificar 4 subtipos de pacientes exacerbadores (infeccioso, inflamatorio, comórbido y mecánico). Este aspecto tiene notable trascendencia clínica por cuanto se sugieren 4 mecanismos diferenciales, con importantes connotaciones preventivas. Los pacientes con exacerbaciones repetidas de perfil infeccioso suelen presentar inflamación neutrofilica con importante carga bacteriana en fase estable^{23,24}. En ellos, el tratamiento con antibióticos inhalados puede ser de gran utilidad. También se ha demostrado que este tipo de enfermos tienen hasta 6 veces más probabilidades de presentar una exacerbación de perfil bacteriano²³. Bajo la denominación de exacerbador «inflamatorio» se propone incluir a los pacientes donde predomina una inflamación tipo Th2 en fase estable. Se sugiere que estos pacientes, identificados en algunas guías como pacientes con solapamiento asma y EPOC (ACO)¹⁷ o también por la presencia de eosinofilia periférica elevada (> 300 eosinófilos/mm³)²⁵, pueden tener más agudizaciones eosinofílicas y mejor respuesta a los esteroides inhalados²³. Destaca la propuesta del documento de consenso en reconocer un exacerbador comórbido y otro mecánico (caracterizado por un empeoramiento de síntomas debido a hiperinsuflación sin incremento de la inflamación). Algunos estudios señalan que la presencia de comorbilidad, especialmente cardiovascular, se asocia a un incremento de la inflamación sistémica y mayor riesgo de agudizaciones^{26,27}, de lo que se deduce que la optimización del tratamiento de estas otras enfermedades puede ser de enorme utilidad. En cuanto al exacerbador mecánico, los expertos proponen la existencia de un grupo de exacerbadores caracterizado por enfisema y signos de atrapamiento/hiperinsuflación. En estos pacientes dominaría la presencia de alteraciones funcionales con bajo nivel de inflamación. Los pacientes con este perfil, que algunas GPC etiquetan de fenotipo agudizador con enfisema, tienen menor carga infecciosa y menor respuesta a los esteroides inhalados¹⁷.

A juicio de los expertos, para reconocer estos subtipos y los factores predisponentes deben tenerse en cuenta diversos aspectos. En primer lugar, se propone el análisis de la eosinofilia y la identificación de microorganismos en muestras respiratorias. La eosinofilia es fácilmente accesible a través de un hemograma convencional, que se recomienda realizar en todos los exacerbadores, con independencia de su gravedad. El análisis de la eosinofilia en esputo también es deseable, aunque son muy pocos los centros que tienen disponibilidad, lo cual limita su generalización. El estudio microbiológico del esputo, sin embargo, no se recomienda de forma sistemática, sino que estará especialmente indicado en los casos con sospecha de infección bronquial crónica. De igual modo, las lesiones en la vía aérea y el parénquima pulmonar detectadas en las pruebas de imagen (fundamentalmente TCAR) se consideran relevantes para identificar patrones de exacerbación y realizar el diagnóstico diferencial de la EPOC. Destaca que se considere que estas ayudan a reconocer el subtipo de exacerbación (enfisema, engrosamiento de pared, bronquiectasias, cardiovascular, etc.). Asimismo, se identi-

fica la hipersecreción mucosa como factor que favorece el deterioro de la función pulmonar en el paciente exacerbador, quizás a través de la inflamación.

Exacerbación e inflamación sistémica persistente

Los pacientes exacerbadores, especialmente graves, tienen un claro aumento del riesgo de muerte⁹. Se desconoce con precisión cuáles son los mecanismos que inducen este incremento de mortalidad. En opinión de los expertos, el paciente exacerbador aumenta el riesgo de muerte por una respuesta inflamatoria sistémica persistente que condiciona un incremento de los eventos cardiovasculares durante y después de la exacerbación (con un acuerdo del 84,5%). Sin duda, esta es una aseveración que puede tener importantes connotaciones terapéuticas y que se formula en base a diversos datos indirectos. La inflamación sistémica persistente en la EPOC ha sido vinculada a una mayor mortalidad por todas las causas y mayor frecuencia de exacerbaciones²⁸. Sin embargo, se desconoce con precisión si el fenómeno es causa o consecuencia de las exacerbaciones de repetición. Se sabe que durante las exacerbaciones se produce un aumento de la inflamación sistémica y del estrés oxidativo, mecanismos que podrían condicionar alguna de las manifestaciones extrapulmonares de la EPOC (alteraciones nutricionales, metabólicas o cardiovasculares)²⁹. Además, se ha descrito que la persistencia de inflamación sistémica residual podría aumentar con el tiempo, especialmente en el caso de exacerbaciones de repetición^{30,31}. En este contexto, la reducción de la inflamación sistémica debería asociarse a un beneficio. Sin embargo, este dato no está completamente contrastado. Datos recientes, del estudio IMPACT³², sugieren una reducción de la mortalidad en el grupo de pacientes graves con frecuentes exacerbaciones tratados con triple terapia. Sin embargo, estos datos deben ser interpretados con cautela al corresponder a un análisis secundario. En pacientes con perfil cardiovascular, el uso de terapia combinada LABA/ICS no demostró beneficios en términos de supervivencia³³.

Tratamiento del paciente exacerbador

El grupo de trabajo identifica a los broncodilatadores de larga duración como la principal terapia preventiva de las exacerbaciones en los pacientes sin criterios de ACO. Reconoce que el efecto de este tratamiento sobre las exacerbaciones afecta a la función pulmonar, a la producción de moco y al aclaramiento mucociliar. A juicio de los expertos, este tratamiento es suficiente en pacientes sintomáticos de bajo riesgo y en exacerbadores con buen control de las exacerbaciones. El documento propone el uso de la monoterapia broncodilatadora en pacientes con EPOC con un máximo de 2 exacerbaciones ambulatorias (no exacerbadores) y obstrucción leve o moderada. Entre los exacerbadores, el uso de la doble broncodilatación se considera como tratamiento de elección, con excepción de los casos con ACO. En caso de que persistan las exacerbaciones a pesar de un tratamiento broncodilatador óptimo, se deben valorar otras características tratables y personalizar el manejo (corticoides inhalados [CI] en casos de eosinofilia periférica, antibióticos nebulizados en casos de infección bronquial persistente, macrólidos a dosis bajas en pacientes con bronquiectasias, etc.).

Casi el 90% de los participantes coinciden en recomendar la utilización de CI para prevenir exacerbaciones en pacientes que las siguen sufriendo a pesar de una doble broncodilatación. La evidencia más sólida hasta el momento procede de los estudios TRIBUTE³⁴ e IMPACT³², donde se demuestra superioridad de la triple asociación frente a la doble broncodilatación en la prevención de exacerbaciones. Este beneficio es más acentuado en presencia de eosinofilia periférica significativa y menos evidente cuando existe eosinopenia^{32,34}. Este mismo biomarcador también ha sido propuesto para guiar la retirada de los CI. Los expertos

recomiendan valorar la retirada de CI en pacientes que permanezcan estables durante al menos un año, sin obstrucción grave y eosinofilia < 300 c/mm³, siempre que se mantenga una doble broncodilatación. Por último, la reducción gradual de dosis se contempla como una forma de optimizar el tratamiento con CI.

Proceso asistencial integrado

El grupo de trabajo alcanzó consenso en cuanto a la utilidad de los programas asistenciales integrados. En general estos servicios mejoran la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo y reducen los ingresos hospitalarios y la estancia media. Estos beneficios se han descrito en una revisión Cochrane publicada en 2013³⁵ (26 ensayos con 2.997 pacientes) y en diversas publicaciones^{36,37}. Sin embargo, un estudio holandés realizado desde atención primaria, con un seguimiento de 24 meses, no mostró mayor beneficio que la atención habitual, a excepción de un mayor nivel de integración y una mejoría en las actividades cotidianas³⁸. A pesar de esta controversia, los expertos apuestan por el empleo de programas integrados específicos multicomponente, donde se integre el tratamiento farmacológico optimizado, la rehabilitación respiratoria, la educación sanitaria o la gestión de casos, en el que también se aborden los aspectos sociales de la enfermedad. Este abordaje debe ser coordinado entre la atención primaria, mucho más cercana al entorno familiar del paciente, y la atención neumológica. No obstante, dadas la complejidad, la heterogeneidad y el elevado riesgo de estos pacientes, se considera que el paciente exacerbador, especialmente el grave, debe tener un control reglado desde neumología. En los exacerbadores más leves el control debe ser realizado mayoritariamente en el ámbito de la atención primaria. Sin embargo, se considera que estos pacientes siguen siendo de riesgo, y por eso se deben optimizar en ellos la valoración multidimensional, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad.

Limitaciones

Finalmente, era esperable que algunas de las aseveraciones no alcanzaran consenso. El campo de la EPOC es dinámico y una fuente de conocimiento continuo. Sin duda, nuevas investigaciones contribuirán a aclarar las áreas de controversia para las que los expertos no mostraron una opinión uniforme. De la misma manera, los consensos alcanzados deben siempre relativizarse hasta que la evidencia científica los avale.

Dentro de las posibles limitaciones de este documento, cabe mencionar que, debido a las características inherentes al método, sus resultados solo pueden ser tomados como opiniones de experto. Los participantes fueron exclusivamente especialistas en neumología, y eso también puede haber condicionado alguna de las aseveraciones. Incluir otras especialidades, como la atención primaria o la visión del paciente, hubiese sido deseable. Sin embargo, creemos que el elevado número de integrantes, el alto grado de participación y su representatividad territorial son elementos que aportan gran valor al documento.

Conclusiones

El presente documento aborda, con una metodología de consenso, diversas incertidumbres o controversias que afectan al manejo del paciente exacerbador. Se consensó el 89% de las aseveraciones propuestas. Entre ellas, destacan por su novedad, la definición del «exacerbador grave», la identificación de 4 subtipos de exacerbadores (infeccioso, inflamatorio, comórbido y mecánico), en los que se postulan mecanismos biológicos y recomendaciones diagnósticas y/o terapéuticas diferenciales personalizadas, o la apuesta por una gestión coordinada e integrada de estos casos de alto riesgo, dentro de programas específicos multicomponente.

Las recomendaciones formuladas tratan de responder a algunas incertidumbres o controversias desde la opinión de los expertos. Sin embargo, deben ser siempre objeto de futuras investigaciones.

Financiación

Este proyecto recibió ayuda no condicionada de Boehringer Ingelheim, que no intervino en la recogida de los datos, el análisis o la interpretación de los resultados, ni en la redacción del manuscrito.

Conflicto de intereses

El proyecto ExpertEx ha contado con el auspicio de Boehringer Ingelheim.

Los autores han manifestado los siguientes conflictos de intereses:

Bernardino Alcázar Navarrete ha recibido fondos por participación en ponencias o pago por asistencia a comités asesores de GlaxoSmithKline, Novartis AG, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Laboratorios Menarini, Gebro y AstraZeneca fuera de este trabajo.

Julio Ancochea Bermúdez ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Actelion, Air Liquide, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Carbuos Médica, Chiesi, Faes Farma, Ferrer, GlaxoSmithKline, InterMude, Linde Healthcare, Menarini, MSD, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, Rovi, Sandoz, Takeda y Teva.

José Luis Izquierdo Alonso ha realizado ponencias o participado en reuniones financiadas por AstraZeneca, Bayer, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Ferrer, GlaxoSmithKline, Gebro Pharma, Menarini, Novartis, Orion, Pfizer, Takeda y Teva.

Francisco García-Río ha realizado ponencias financiadas por Boehringer Ingelheim, Novartis, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini y Rovi, participado en comités asesores de Boehringer Ingelheim, Esteve, GlaxoSmithKline, Gebro Pharma, AstraZeneca, Menarini y Novartis y ha sido investigador principal de proyectos financiados por GlaxoSmithKline y Menarini.

Juan José Soler-Cataluña ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Ferrer, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini, Mundipharma, Novartis y Rovi.

Marc Miravittles ha recibido fondos por participación en ponencias de Astrazeneca Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, Menarini, Rovi, Grifols y Novartis, y pago por asistencia a comités asesores de Astrazeneca Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Gebro Pharma, CSL Behring, Novartis y Grifols.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.arbres.2019.02.020](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.02.020).

Bibliografía

1. Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown J, Carter A, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1603-58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31460-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31460-X).
2. Kostikas K, Clemens A, Patalano F. Prediction and prevention of exacerbations and mortality in patients with COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10:739-53. <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1185371>.
3. Van der Schans S, Goossens LM, Boland MR, Kocks JW, Postma MJ, van Boven JF, et al. Systematic review and quality appraisal of cost-effectiveness analyses of pharmacologic maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease: Methodological considerations and recommendations. *Pharmacoeconomics*. 2017;35:43-63. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0448-2>.
4. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed

- COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863–88, <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.115725>.
5. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, Garcia-Río F, Duran-Tauleria E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: A repeated cross-sectional survey 1997–2007. *Eur Respir J*. 2010;36:758–65, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00138409>.
 6. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59:387–95, <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.008730>.
 7. Wilkinson TMA, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1090–5, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200210-11790C>.
 8. Soler-Cataluña JJ, Marzo 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, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S178149>.
 9. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925–31, <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.040527>.
 10. Oostenbrink J, Rutten-van Mölken MP. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations in COPD. *Respir Med*. 2004;98:883–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.02.013>.
 11. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418–22, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.9709032>.
 12. Dhamane AD, Moretz C, Zhou Y, Burslem K, Saverno K, Jain G, et al. COPD exacerbation frequency and its association with health care resource utilization and costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2609–18, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S90148>.
 13. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC): tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2012.04.005>.
 14. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128–38, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>.
 15. Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: How much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;4:276–84, <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2010.496817>.
 16. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:128–49, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.001>.
 17. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018>.
 18. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al., American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A clinical practice guideline update. *Ann Intern Med*. 2011;155:179–91, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008>.
 19. Fitch K, Bernstein S, Aguilar M, Burnand B, LaCalle J, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica, CA: RAND; 2001 [consultado Ene 2019]. Disponible en: https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf.
 20. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiña M. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources. *Respir Med*. 2004;98:318–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2003.04.001>.
 21. Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiña M. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo sanitario. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:375–81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896\(01\)78818-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896(01)78818-7).
 22. Celli B. Dissecting COPD exacerbations: Time to rethink our definition. *Eur Respir J*. 2017;50, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01432-2017>, pii:1701432.
 23. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:48–55, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2011108-1553OC>.
 24. Gao P, Zhang J, He X, Hao Y, Wang K, Gibson PL. Sputum inflammatory cell-based classification of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2013;8:e57678, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0057678>.
 25. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:128–49, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.001>.
 26. García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011;66:430–7, <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.154484>.
 27. Burgue PR, Paillasseur JL, Peene B, Dusser D, Roche N, Coolen J, et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS One*. 2012;7:e51048, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051048>.
 28. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7:e37483, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037483>.
 29. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Catalán Serra P. Multidimensional impact of COPD exacerbations. *Arch Bronconeumol*. 2010;46 Supl 11:12–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896\(10\)70057-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896(10)70057-0).
 30. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Lloyd-Owen SS, Bhowmik A, Wilkinson TMA, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function, in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2005;128:1995–2004, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.05.026>.
 31. Groenewegen KH, Dentener MA, Wouters EFM. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2007;101:2409–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.05.026>.
 32. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al., IMPACT Investigators. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671–80, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
 33. Vestbo J, Anderson J, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): A double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1817–26, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30069-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30069-1).
 34. 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;391:1076–84, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X).
 35. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, Gussekloo J, Boland MR, Rutten-van Molken M, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD009437, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009437.pub2>.
 36. Casas A, Troosters T, García-Aymerich J, Roca J, Hernandez C, Alonso A, et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J*. 2006;28:123–30, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00063205>.
 37. Hernandez C, Alonso A, García-Aymerich J, Serra I, Martí D, Rodríguez-Roisin R, et al., NEXES consortium. Effectiveness of community-based integrated care in frail COPD patients: A randomised controlled trial. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15022, <http://dx.doi.org/10.1038/npjpcrm.2015.22>.
 38. Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ, Gussekloo J, Tsiachristas A, Stijnen T, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: Results of cluster randomised trial. *BMJ*. 2014;349:g5392, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g5392>.