

ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO DE LA EPOC

Mareque Ortega MA¹, Espinosa de los Monteros Garde MJ², Gómez Ruiz F³

¹Servicio de Farmacia Gerencia Atención Primaria. ²Servicio de Neumología Hospital Virgen de la Salud.

³Centro de Salud de Bargas. Área de Salud de Toledo

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la que más contribuye a los llamados “años vividos con enfermedad”. Debido a la magnitud de la carga sanitaria, social y económica, al aumento previsible de su incidencia, al infradiagnóstico, al reciente cambio en el enfoque de tratamiento de esta enfermedad (fenotipos clínicos, valoración de la gravedad basada en escalas multidimensionales BODE/BODEx) y a la aparición de nuevos fármacos, se hace necesario la difusión de un boletín Farmacoterapéutico que aporte actualización de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo del tabaco. La reciente publicación del estudio de la OMS de la Carga Mundial de Enfermedades (Global Burden of Disease Study - GBD) 2010, actualiza las estimaciones mundiales de la EPOC. En dicho estudio se pone de manifiesto el incremento del número de personas que padece la enfermedad, desde la anterior cifra en 1990 de 210 millones de personas a la actual de unos 328.000.000 (168 millones en varones y 160 millones en mujeres).

Es la enfermedad que más contribuye a los llamados “años vividos con enfermedad” (years lived with disease - YLD) subiendo en el ranking mundial de causas de muerte del cuarto puesto en 1990 al tercero en 2010.

En España, los datos del estudio EPI-SCAN estiman que padecen la enfermedad actualmente unos 2.200.000 personas (1.572.000 varones y 628.000 mujeres con edades comprendidas entre los 40 y 80 años) y que un 73% de los pacientes no está diagnosticado (más de 1.595.000 españoles aún no lo sabe)¹.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA EPOC

Se debe considerar en todo paciente que presente disnea, tos crónica y/o expectoración en el contexto de una historia de exposición a factores de riesgo de la enfermedad, fundamentalmente al humo del tabaco.

Para el diagnóstico se requiere la realización de una espirometría en la que se confirme la presencia de una obstrucción crónica al flujo aéreo, es decir, que la proporción entre FEV₁/FVC (Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo/Capacidad Vital Forzada) sea menor de 0,70 tras la prueba postbroncodilatación.

Actualmente, existe considerable evidencia de que el nivel del FEV₁ es un pobre descriptor del estado de la enfermedad como único factor. Por esta razón se recomienda el tratamiento de la EPOC estable basado en una estrategia de valoración combinada, teniendo en cuenta tanto el impacto de la enfermedad (determinada principalmente por la carga de síntomas y la limitación de la actividad) como el riesgo futuro de progresión de la misma (sobre todo de las exacerbaciones).

Por tanto, la evaluación de la EPOC debe basarse en varios aspectos: nivel actual de síntomas del paciente, gravedad de limitación al flujo aéreo, riesgo de exacerbación grave y presencia de comorbilidades como la enfermedad cardiovascular, disfunción músculo-esquelética, síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, y el cáncer de pulmón, que se producen con frecuencia en los pacientes con EPOC.

Esta estrategia combinada refleja la complejidad de la EPOC mejor que el análisis unidimensional de la espirometría. En base a ésta la GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) clasifica a los pacientes en cuatro grupos según síntomas y riesgo alto o bajo (Figura 1)².

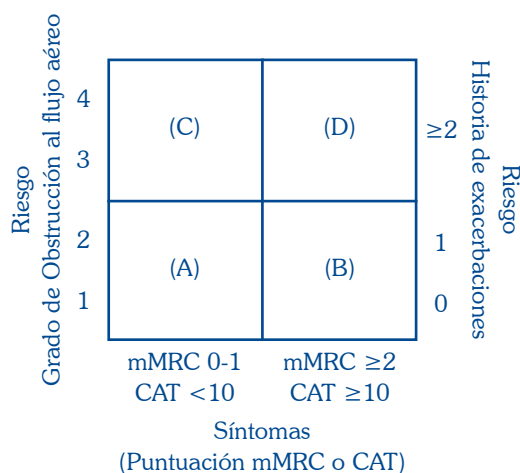


Figura 1. Clasificación multidimensional. Modificado de GOLD.

Grupo A (riesgo bajo, pocos síntomas): presenta un grado 1-2 de obstrucción al flujo aéreo (medio-moderado), 0-1 exacerbaciones al año, un grado de disnea 0-1 según escala MRC (Medical Research Council) y una puntuación menor de 10 valorada por el cuestionario CAT (COPD Assessment Test).

Grupo B (riesgo bajo, muchos síntomas): tiene un grado 1-2 de obstrucción, 0-1 exacerbaciones al año, disnea ≥ 2 y CAT ≥ 10 .

Grupo C (riesgo alto, pocos síntomas): con grado 3-4 de obstrucción al flujo aéreo (grave o muy grave), 2 o más exacerbaciones al año y/o una o más hospitalizaciones debidas a la exacerbación, disnea 0-1, y CAT < 10 .

Grupo D (riesgo alto, muchos síntomas): grado 3-4 de obstrucción al flujo aéreo, 2 o más exacerbaciones al año y una o más hospitalizaciones debidas a la exacerbación, disnea ≥ 2 y CAT ≥ 10 .

Por otra parte, la publicación de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC), ha supuesto un cambio en el enfoque de esta enfermedad tras el reconocimiento de los fenotipos, definidos por Hank et al, como «*aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad, o muerte)*»^{3,4}.

Estudios recientes nos aportan información relevante sobre la importancia que tienen los fenotipos clínicos, no solo porque ayuden a diferenciar e individualizar los tratamientos, sino que identifica pacientes con diferente mortalidad a medio y corto plazo. GesEPOC propone, cuatro grupos: **fenotipo no agudizador, mixto EPOC-Asma, agudizador con enfisema y agudizador con bronquitis crónica**, de acuerdo a la evidencia disponible (Figura 2)¹.

La heterogeneidad de la EPOC y el enfoque multidimensional justifica, en base a clasificar la enfermedad, la propuesta de GesEPOC que recomienda la utilización de índices de medida de distintas variables con valor pronóstico, como son el BODE que recoge la información del índice de masa corporal **B** (body mass index), **O** (obstrucción o limitación al flujo aéreo), **D** (disnea) y **E** (tolerancia y capacidad de ejercicio, evaluada mediante la prueba de los 6 minutos marcha). Este índice es el mejor validado y de uso más extendido. Alternativamente, si no disponemos del test de marcha y en las fases iniciales de la enfermedad, puede utilizarse el índice BODEx (sustituyendo el test de marcha por las exacerbaciones graves en el año previo). En pacientes con enfermedad más grave se debe utilizar, siempre que las características del paciente lo permitan, el BODE. Además se ofrece una valoración de gravedad alternativa basada en el FEV₁ (%), el nivel de disnea, el nivel de actividad física y las exacerbaciones graves^{3,4}.

Fenotipo agudizador (≥ 2 agudizaciones/año)	Fenotipo agudizador con enfisema	Fenotipo agudizador con bronquitis crónica	Fenotipo mixto EPOC-asma
	Fenotipo no agudizador		
Fenotipo no agudizador (< 2 agudizaciones/año)	Fenotipo enfisema	Fenotipo bronquitis crónica	

Figura 2. Clasificación según GesEPOC.

Nota: En la reciente revisión de la guía GesEPOC se ha decidido suprimir la letra que acompañaba a cada fenotipo para no generar confusión con la denominación propuesta por GOLD.

Una vez que se ha diagnosticado la EPOC, el manejo eficaz debe basarse en una evaluación individualizada de la enfermedad, con dos objetivos fundamentales: reducir los síntomas actuales y reducir el riesgo de futuros eventos. Estos objetivos deben ser alcanzados con los mínimos efectos secundarios de tratamiento, reto particular en los pacientes con EPOC, ya que comúnmente tienen comorbilidades que también deben ser cuidadosamente identificadas y tratadas.

Existen unas medidas generales a tener en cuenta: el abandono del consumo de tabaco, nutrición adecuada, ejercicio físico regular, evaluación y tratamiento adecuados de las comorbilidades y la vacunación antigripal anual y vacunación antineumocócica que en su presentación de 23 serotipos ha demostrado su efectividad en mayores de 65 años y con EPOC grave.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Las opciones terapéuticas actuales no son capaces de modificar el deterioro a largo plazo de la función pulmonar. Únicamente el abandono del tabaco y la oxigenoterapia son hoy por hoy las medidas que frenan la progresión de la enfermedad retrasando la pérdida de función pulmonar y mejorando la supervivencia¹.

Los objetivos generales en el tratamiento de la EPOC, por tanto, van dirigidos a reducir la sintomatología, disminuir la frecuencia de exacerbaciones y mejorar la evolución de la enfermedad.

Es importante tener en cuenta los cambios percibidos por los pacientes y que están relacionados con sus síntomas, por tanto la mejora en la calidad de vida relacionada con la salud, es uno de los principales objetivos del tratamiento médico.

TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE

El tratamiento farmacológico ha de ser progresivo y adaptado al paciente según la gravedad de la enfermedad y la respuesta al mismo.

Los fármacos broncodilatadores constituyen la base del tratamiento farmacológico, ya que consiguen la mejoría de síntomas. Han demostrado su eficacia sobre la disnea, la limitación al ejercicio y la pérdida de calidad de vida. El resultado más importante es la relajación del músculo liso mejorando el vaciado pulmonar durante la respiración en reposo y la reducción de la hiperinflación dinámica en reposo y en ejercicio. El alcance de estos cambios no es fácilmente predecible por la mejora en el FEV₁^{1,5}.

Como la broncodilatación tiene un efecto definido que puede ser medido fácilmente por espirometría, sería de gran interés conocer la relación entre los cambios en la función pulmonar y la calidad de vida. En este sentido un metaanálisis reciente que incluye 36 estudios encuentra una clara relación entre la mejora del FEV₁ y la calidad de vida relacionada con la salud, medida por la escala SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), el grado de disnea (medido por el índice transicional de disnea ITD) y la incidencia de exacerbaciones⁵.

Los agentes broncodilatadores se utilizan vía inhalatoria e incluyen agonistas β2-adrenérgicos, anticolinérgicos y metilxantinas (teofilina), esta última de menor uso.

Agonistas β2-adrenérgicos

El efecto activador en los receptores β2-adrenérgicos provoca una rápida broncodilatación, independientemente del calibre bronquial y del estímulo que cause la broncoconstricción. También la unión al receptor parece estimular el aclaramiento mucociliar^{5,6}.

Los receptores β2, además de estar presentes en grandes cantidades en las células de los músculos de las vías respiratorias, se localizan en muchas otras células y tejidos como los mastocitos, las glándulas submucosas, el epitelio ciliado o endotelio, por lo que estos fármacos también poseen una actividad antiinflamatoria aparte del efecto broncodilatador⁵.

Según la duración de la acción podemos clasificarlos de acción corta (SABA), **salbutamol** y **terbutalina**, cuyos efectos desaparecen pasadas 4-6 horas y de acción larga (LABA), **formoterol**, **salmeterol** e **indacaterol** tienen un radical lipófilo que les permiten mantenerse mucho tiempo en el tejido pulmonar. La acción broncodilatadora comienza rápidamente con indacaterol y formoterol, especialmente el primero, y más lentamente con salmeterol, manteniéndose durante 12 horas (salmeterol y formoterol) y hasta 24 horas (indacaterol).

Los SABA se utilizan en pacientes con síntomas leves o intermitentes. Diversos estudios señalan que el uso regular o a demanda de éstos mejora el FEV₁ y los síntomas. Tienen la ventaja de su rápido inicio de acción, por lo que se utilizan principalmente como medicación de rescate para un alivio rápido de los síntomas,

La literatura médica sobre los LABA en la EPOC apoya su papel en la mejora de la función pulmonar y en que producen mayores efectos clínicos que los SABA⁷. Una revisión de 26 estudios (incluye 14.939 pacientes con síntomas moderados a graves de la EPOC) que compararon salmeterol o formoterol dos veces al día frente a placebo, muestra que el tratamiento con LABA mejoró la calidad de vida medida por la escala SGRQ, el índice transicional de disnea (ITD) y redujo el número de exacerbaciones. Aunque no tienen efecto sobre la mortalidad ni la tasa de disminución de la función pulmonar⁸.

El **formoterol** ha demostrado tener un mejor efecto sobre la función pulmonar que el salbutamol, con un inicio de acción igual de rápido, incluso cuando este último se asocia a ipratropio, se sigue observando mayor mejoría de la función pulmonar con formoterol y un mayor grado de satisfacción de los pacientes. También hay estudios con similares conclusiones para **salmeterol** frente a salbutamol y aunque no hay estudios comparativos con indacaterol algunos autores opinan que al tener mayor potencia broncodilatadora puede ser más eficaz que los de acción corta⁷.

La evidencia disponible muestra que **indacaterol** tiene un perfil de eficacia similar a formoterol y salmeterol. El inicio del efecto broncodilatador es similar al de salbutamol y su administración una vez al día puede hacer que se considere una alternativa más atractiva a la hora de aumentar la adherencia del paciente. Por otra parte, los datos de los ensayos clínicos indican un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad para indacaterol, con una tasa de efectos adversos comparables a placebo, incluyendo los efectos cardiovasculares particularmente importantes en los β2-agonistas inhalados, que debido a su biodisponibilidad pueden tener efectos sistémicos incluyendo taquicardia, aumento de la presión sanguínea, prolongación del intervalo QT, hiperglucemia, hipopotasemia y temblores musculares^{8,9}.

No obstante, a la hora de evaluar la seguridad del tratamiento, debe tenerse en cuenta que muchos pacientes con EPOC son de edad avanzada y con frecuencia tienen varias comorbilidades.

Anticolinérgicos

Los cambios inflamatorios en las vías respiratorias de los pacientes con EPOC se asocian con un aumento del tono colinérgico. La broncodilatación y la reducción de moco a través del bloqueo de la acetilcolina en los receptores M1 y M3 de

las vías respiratorias, son la principal acción de los anticolinérgicos inhalados, ya que el bloqueo de los receptores M2 disminuye el efecto broncodilatador del antagonista muscarínico. Por tanto, el anticolinérgico ideal es el que tiene una alta afinidad por los receptores M1 y M3 y baja para M2^{5,10}.

Actualmente disponemos de fármacos de acción corta (SAMA) como el bromuro de **ipratropio**, cuyo efecto dura algo menos de 6 horas y de acción prolongada (LAMA) como bromuro de **tiotropio** y **glicopirronio** de administración una vez al día y bromuro de **aclidinio** que se administra dos veces al día.

Por lo general, los anticolinérgicos tienen un buen perfil de seguridad. Debido a su estructura de amonio cuaternario, atraviesan muy poco las barreras biológicas, por lo que sus efectos broncodilatadores son locales, sin apenas actividad sistémica anticolinérgica. Utilizados a las dosis habituales se asocian con pocos problemas clínicamente relevantes, siendo los más importantes sequedad de boca, retención urinaria y glaucoma^{5,10}.

El **tiotropio** fue el primer fármaco comercializado de larga duración, tiene la misma afinidad por los tres tipos de receptores, pero se disocia rápidamente del M2 por lo que en la práctica se acerca bastante al antagonista ideal. Además, su lenta liberación de los receptores M1 y M3 es la responsable de su efecto duradero.

Una revisión en la que se le compara con ipratropio, muestra que el tratamiento con tiotropio se asoció con una mejoría en la función pulmonar, menos exacerbaciones, reducción en los ingresos hospitalarios y una mejoría en la calidad de vida. El tiotropio parece ser más seguro y tiene menos eventos adversos aunque no hubo diferencias significativas en las muertes con bromuro de ipratropio en comparación con tiotropio¹¹.

El bromuro de **glicopirronio** tiene un inicio de acción rápido superior a tiotropio, proporcionando una broncodilatación más temprana. Los datos clínicos disponibles han demostrado su eficacia en pacientes con EPOC moderada a grave, observándose una mejoría significativa de la función pulmonar (en términos de variación media en el FEV₁) con relación al placebo y similar a la observada con tiotropio y que puede ser considerada como clínicamente relevante. También se registraron mejoras en el grado de disnea a las 26 semanas y reducciones medias significativas en la escala SGRQ, aunque no llegan a ser clínicamente relevantes (se considera un mínimo de 4 puntos). Igualmente ha demostrado efectos beneficiosos en la tolerancia al ejercicio físico con un perfil de efectos adversos similar a bromuro de tiotropio, por lo que puede considerarse como otra opción más aunque sin aparentes ventajas sobre los tratamientos actualmente disponibles¹².

El bromuro de **aclidinio** es el otro LAMA de los tres que están actualmente comercializados, cuya potencia de bloqueo es similar a la del tiotropio o la del ipratropio, aunque difiere de estos últimos en el tiempo de disociación con el receptor

muscarínico, mucho mayor que el del ipratropio pero inferior al del tiotropio. Por tanto, aunque ha demostrado tener mayor rapidez de acción que tiotropio, la duración del efecto es menor.

Una de las características del aclidinio es que a diferencia de los otros antagonistas muscarínicos, muestra una rápida hidrólisis en el plasma humano dando dos metabolitos inactivos, lo que resulta en una exposición sistémica muy baja y transitoria. Esto unido a una mayor selectividad cinética para el receptor M3 sobre receptores M2, parece tener implicaciones en la seguridad del fármaco y se refleja en un potencial mínimo de acontecimientos adversos en la práctica clínica¹³.

Los datos clínicos muestran que aclidinio es capaz de producir una mejoría significativa en la función pulmonar (medida con el FEV₁ valle), así como una mejoría clínica significativa en el grado de disnea (evaluada mediante ITD) y en el estado de salud (SGRQ), también se observó un menor uso de medicación de rescate. Igualmente señalar que la eficacia broncodilatadora parece mantenerse a lo largo de al menos un año y aunque en los estudios se aprecia un leve deterioro de la FEV₁ valle a lo largo de ese período, no se puede determinar si es debido a una desensibilización al tratamiento o a la progresión de la propia EPOC¹³. Un ensayo de 6 semanas de duración en el que se evaluaba la eficacia broncodilatadora de aclidinio durante las 24 horas, muestra una mejora de la sintomatología nocturna en los pacientes¹⁴.

Los resultados de una revisión sistemática que incluye 21 ensayos clínicos (con un total de 22.542 pacientes) en los que se evaluaron aclidinio 400 mcg dos veces al día (BID), glicopirronio 50 mcg una vez al día (OD), tiotropio 18 mcg OD, o tiotropio 5 mcg OD en adultos con EPOC de moderada a grave, muestran una eficacia del aclidinio comparable a tiotropio en ambas dosificaciones y a glicopirronio, en cuanto a mejora de la función pulmonar (FEV₁ valle). Respecto a la calidad de vida relacionada con la salud, el aclidinio mostró una mayor mejoría en la puntuación SGRQ a las 24 semanas en comparación con tiotropio 5 mcg y resultados comparables a tiotropio 18 mcg y glicopirronio. Las mejoras en la puntuación de ITD fueron comparables para todos los tratamientos. Por tanto, aclidinio y glicopirronio constituyen una alternativa cuando tiotropio esté contraindicado o no sea bien tolerado o no se alcancen los resultados esperados¹⁵.

Doble terapia broncodilatadora

Aunque la aparición de la acción de los anticolinérgicos es más lenta que la de los β 2-agonistas la capacidad broncodilatadora es similar, pudiendo producir ambos tipos de fármacos efectos sinérgicos. De hecho, en pacientes que no responden bien a la monoterapia, se sugiere el uso de ambos tipos de fármacos en combinación, aunque persiste la incertidumbre en cuanto al momento adecuado para hacerlo^{2,3,8}.

Una revisión de 5 estudios (3.263 pacientes) en la que se compararon la eficacia y los efectos secundarios a largo plazo

de la combinación de tiotropio con un LABA frente al uso individual, muestra que la combinación aportó una pequeña mejoría en la calidad de vida y la función pulmonar de los pacientes en comparación con el uso de tiotropio solo, pero no se observaron diferencias en los ingresos hospitalarios o en la mortalidad. Por otra parte, no hubo suficientes datos para comparar riesgos y beneficios de la combinación frente a LABA¹⁶.

Hay estudios en los que se ha visto que la combinación indacaterol glicopirronio a dosis fijas, proporciona mejoras rápidas y sostenidas en broncodilatación y beneficios sintomáticos comparados con sus monocomponentes y con tiotropio¹⁷.

Combinación LABA-Corticoide inhalado

Aunque los resultados clínicos indican que ningún corticoide inhalado (CI) ha demostrado mejorar la función pulmonar ni la progresión de la enfermedad, sí se ha observado que aquellos pacientes de mayor gravedad inicial muestran mejoría en los síntomas y la calidad de vida, así como una reducción en el número de exacerbaciones. Por tanto, en pacientes con EPOC grave y un historial de exacerbaciones repetidas puede estar indicado asociar un CI al β 2-agonista de larga duración y así lo recomiendan las principales guías¹⁶. No obstante, existe controversia en cuanto a las dosis óptimas de CI. Existen estudios que indican que dosis elevadas no aportan ninguna ventaja frente a dosis más reducidas y, por el contrario, pueden estar asociadas a un incremento de la mortalidad, no hay que olvidar que los pacientes con EPOC son de edad avanzada y más susceptibles a los efectos adversos de los CI.

Triple terapia: LAMA-LABA-CI

En pacientes con enfermedad grave o muy grave y agudizaciones frecuentes, la posibilidad de asociar estos tres fármacos puede contribuir a un mayor control de los síntomas y mejorar la calidad de vida, así como a una disminución de las agudizaciones¹⁸.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-4

El **roflumilast** es un antiinflamatorio de administración oral inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4), isoenzima predominante en la mayor parte de las células estructurales e inflamatorias implicadas en la patogénesis de la EPOC. Su uso está limitado como terapia adicional en pacientes con EPOC grave asociada a bronquitis crónica y con un historial de exacerbaciones frecuentes.

Los estudios publicados muestran una discreta mejora de la función pulmonar, aunque no clínicamente relevante. También parece disminuir la tasa de exacerbaciones, sin embargo, tienen poco impacto en la calidad de vida (SGRQ) o en los síntomas. Por otro lado, se observaron efectos secundarios como diarrea, náuseas y vómitos, hubo además un aumento de dos a tres veces en el riesgo de trastornos del sueño o del estado de ánimo. Parece ser que muestra un efecto beneficioso aditivo por encima del efecto de los CI o los broncodilatadores inhalados, pero son pocos los estudios en los que se observa. Se necesitan ensayos a más largo plazo para obtener una

estimación más exacta de los efectos beneficiosos y de la seguridad de los inhibidores de PDE-4 con el transcurso del tiempo, y también ver si desaceleran la progresión de la EPOC¹⁹.

¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS RESPECTO AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA EPOC ESTABLE?

Dado los distintos enfoques en la clasificación según las guías, el tratamiento presenta alguna variación.

La GOLD en la última revisión, plantea como tratamiento de primera elección en el **grupo A** broncodilatadores de acción corta utilizados según necesidad, como alternativa se puede recomendar el uso de LAMA o LABA e incluso la combinación de dos broncodilatadores de corta duración, si bien la evidencia de esta última es pobre.

En el **grupo B** los broncodilatadores de larga duración son los recomendados sin evidencia suficiente para usar uno u otro. En caso de pacientes con disnea más grave utilizar doble broncodilatación.

Grupo C, CI más LABA o LAMA, como segunda elección estaría la doble broncodilatación o un broncodilatador de larga duración más inhibidor de PDE-4.

En el **grupo D**, CI más LABA y/o LAMA, como segunda opción triple terapia: corticoide más β 2-agonista más anticolinérgicos de larga o corticoides más β 2-agonista de larga más inhibidor de PDE-4.

En todos los grupos como alternativa se puede considerar el tratamiento con broncodilatadores de corta acción más teofilina y en el grupo D además añadir carbocisteína.

Tabla 1: Tratamiento según clasificación GOLD 2014

GRUPO	PRIMERA ELECCIÓN	SEGUNDA ELECCIÓN	OTRAS ALTERNATIVAS
A	SAMA o SABA según necesidad	LAMA o LABA SAMA + SABA	TEOFILINA
B	LAMA o LABA	LAMA + LABA	SAMA o SABA y TEOFILINA
C	LAMA/CI o LAMA	LAMA + LABA o LAMA + IPDE-4 o LAMA + IPDE-4	SAMA o SABA y TEOFILINA
D	LABA/CI o LAMA o LABA/CI + LAMA	LABA/CI + LAMA o LABA/CI + IPDE-4 o LAMA + LABA o LAMA + IPDE-4	SAMA o SABA y TEOFILINA y CARBOCISTEÍNA

SABA: β -2 agonista de corta duración; SAMA: anticolinérgico de corta duración; CI: corticosteroide inhalado; LAMA: anticolinérgico de larga duración; LABA: β -2 agonista de larga duración; IPDE-4: inhibidor de la fosfodiesterasa.

Por su parte, la guía GesEPOC recomienda el tratamiento farmacológico según el fenotipo y nivel de gravedad del mismo, tal como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 2. Tratamiento según fenotipo modificada de GesEPOC

GRAVEDAD	FENOTIPO			
	NO AGUDIZADOR	MIXTO EPOC-ASMA	AGUDIZADOR CON ENFISEMA	AGUDIZADOR CON BRONQUITIS CRÓNICA
I	LAMA o LABA SAMA o SABA (con síntomas intermitentes)	LABA + CI	LAMA o LABA	LAMA o LABA
II	LAMA o LABA LAMA + LABA	LABA + CI	LAMA o LABA LAMA + LABA LABA + CI	LABA + CI LAMA + LABA LAMA o LABA (LAMA o LABA) + IPDE-4
III	LAMA + LABA	LABA + CI + LAMA	LABA + CI + LAMA	LAMA + LABA + (CI o IPDE-4) (LAMA o LABA) + CI + IPDE-4 (valorar añadir carbocisteína)
IV	LAMA + LABA + TEOFILINA	LABA + CI + LAMA (valorar añadir teofilina o IPDE-4 si expectoración y agudizaciones)	LABA + CI + LAMA (valorar añadir teofilina)	LAMA + LABA + (CI o IPDE-4) (LAMA o LABA) + CI + IPDE-4 (valorar añadir carbocisteína) (valorar añadir teofilina) (valorar añadir antibiótico)

SABA: β -2 agonista de corta duración; SAMA: anticolinérgico de corta duración; CI: corticosteroide inhalado; LAMA: anticolinérgico de larga duración; LABA: β -2 agonista de larga duración; IPDE-4: inhibidor de la fosfodiesterasa.

MANEJO DE LA EXACERBACIÓN

La agudización se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios más allá de las variaciones diarias. Los síntomas principales son empeoramiento de la disnea, tos, incremento del volumen y/o cambios en el color del esputo. Provocan un deterioro de la calidad de vida, generan costes elevados, afectan a la progresión multidimensional de la enfermedad y aumentan el riesgo de muerte⁴.

Según el estudio AUDIPOC, una auditoría clínica realizada en 129 hospitales españoles, la mortalidad global a los 90 días de presentar una hospitalización por EPOC fue del 11,6 % (0%-50%) y la tasa de reingresos fue del 37% (0%-62%)^{1,19}.

En relación al impacto de las agudizaciones, existen nuevas evidencias referentes a la variabilidad asistencial, los criterios de gravedad de la agudización y el tratamiento farmacológico (antibióticos y corticoides sistémicos).

En pacientes hospitalizados con exacerbación de EPOC que se complica con consolidación alveolar, es útil el índice DECAF a partir de los 5 predictores de mortalidad con más peso específico (**D**isnea, **E**osinopenia, **C**onsolidación, **A**cidemia, **F**ibrilación auricular) que aunque necesita validación externa, GesEPOC considera que puede ser una alternativa útil para identificar el riesgo de muerte (Figura 3)¹.

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

Figura 3. Índice DECAF para pacientes hospitalizados. (eMRCD: escala de disnea de la Medical Research Council)

Tratamiento farmacológico de las exacerbaciones

1. La principal intervención es la optimización del tratamiento con broncodilatadores (Evidencia alta. Recomendación Fuerte a favor)⁴.

- Broncodilatadores de acción corta: son de elección **salbutamol** y **terbutalina**. Se pueden añadir anticolinérgicos de acción corta: bromuro de ipratropio (Evidencia Baja, Recomendación Fuerte a favor).
- Broncodilatadores de larga duración (eficacia no suficientemente documentada). Si el paciente ya los utiliza, éstos no deberán suspenderse durante el tratamiento de la exacerbación.

c). Metilxantinas: no recomendadas habitualmente (Evidencia moderada, Recomendación Débil en contra).

2. Optimización del tratamiento de la comorbilidad.

3. Antibióticos: emplear siempre ante el cambio de color del esputo (Evidencia Alta, Recomendación Fuerte a favor)⁴.

a). En la agudización moderada o grave emplear también en ausencia de purulencia ante el incremento de disnea y volumen de esputo (Evidencia Moderada, Recomendación Fuerte a favor).

b). En las agudizaciones muy graves, cuando el paciente requiere asistencia ventilatoria, la cobertura es obligada (Evidencia Baja, Recomendación Fuerte a favor).

Actualmente se sugiere que en pacientes hospitalizados con agudización de EPOC la administración de antibióticos guiados por la purulencia del esputo puede ser una buena estrategia. En pacientes ambulatorios emplearlos solo cuando aparezca un cambio en el color del esputo y en pacientes ingresados en cuidados intensivos utilizarlos siempre ya que producen beneficios importantes y consistentes¹.

La elección dependerá del conocimiento de las especies bacterianas involucradas, las resistencias antibióticas locales, la gravedad de la agudización y el riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla III)⁴.

4. Corticoides sistémicos: aceleran la recuperación de los síntomas, mejoran la función pulmonar y disminuyen fracasos terapéuticos. En las agudizaciones moderadas (Evidencia Moderada, Recomendación Fuerte a favor) y en las graves-muy graves (Evidencia Alta, Recomendación Fuerte a favor) deberá emplearse en tanda corta de 7-10 días: 0,5 mg/Kg/día vía oral (v.o.) (máximo de 40 mg/día) de prednisona o equivalentes 7-10

días y para las que precisen ingreso 0,5 mg/Kg/6 h vía parenteral los tres primeros días y posteriormente v.o.⁴.

Nuevos datos sugieren que en exacerbaciones que no requieran ingreso hospitalario la duración del tratamiento podría ser incluso inferior (5 días)¹.

Corticoides inhalados en dosis altas (2 mg, 4 veces al día) pueden ser una alternativa eficaz y segura a los esteroides orales.

5. Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV): en las agudizaciones graves o muy graves se recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular en dosis moderadas (Evidencia Alta, Recomendación Fuerte a favor). También en las moderadas con el paciente encamado.

Tratamiento no farmacológico

1. Oxigenoterapia: pieza clave en la agudización grave (Evidencia Moderada, Recomendación Fuerte).

2. Rehabilitación Respiratoria: es efectiva y segura en términos de reducción de ingresos hospitalarios, disminución de la mortalidad y mejoría de la calidad de vida⁴.

Aunque el entrenamiento de la musculatura periférica continúa siendo el principal componente, la inclusión de un entrenamiento muscular respiratorio específico y la intervención nutricional se han incorporado de manera sistemática. Se recomienda su inicio inmediatamente después de finalizar el tratamiento de la agudización o en las tres semanas siguientes, incluso durante el ingreso hospitalario (entrenamiento de baja intensidad -40% intensidad máxima), empleando medidas para evitar el desacondicionamiento físico. En pacientes con EPOC avanzada y/o intolerancia al entrenamiento convencional, pueden contemplarse otras estrategias terapéuticas¹.

Tabla 3. Recomendación sobre el uso de antibióticos en la agudización de la EPOC adaptada de GesEPOC

GRAVEDAD DE LA AGUDIZACIÓN	GÉRMENES	ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA
Agudización leve	Grupo I <i>H. Influenzae</i> <i>S. Pneumoniae</i> <i>M. Catarrhalis</i>	Amoxicilina - Ác. clavulánico	Cefditoren Moxifloxacino Levofloxacino
Agudización moderada	Grupo I + <i>S. Pneumoniae</i> resistente a penicilina <i>Enterobacterias</i>	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina - Ác. clavulánico
Agudización grave - muy grave sin riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i>	Grupo II	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina - Ác. clavulánico Ceftriaxona Cefotaxima
Agudización grave - muy grave con riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i>	Grupo II + <i>P. Aeruginosa</i>	Ciprofloxacino Levofloxacino a dosis altas ^a	B-Lactamasa con actividad Antipseudomonas ^b

^a 500 mg cada 12 h.

^b Ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, cefepima.

3. Ventilación Asistida invasiva (VMI) o no invasiva (VMNI): en casos de fracaso ventilatorio grave, alteración del nivel de conciencia, disnea invalidante o acidosis respiratoria, a pesar de tratamiento médico óptimo.

4. Adecuar el tratamiento de base.

5. Seguimiento: para las agudizaciones ambulatorias se establece un control evolutivo con visita a las 48-72 horas. En caso de hospitalización se realizará en las dos primeras semanas tras el alta (Figura 4).

6. Criterios de valoración hospitalaria: se deben considerar al plantearnos remitir al paciente al hospital, tal como se indica en la siguiente figura.

- Agudización grave o muy grave.
 - Disnea 3-4 de la escala mMRC.
 - Inestabilidad hemodinámica.
 - Alteración del nivel de consciencia.
 - Cianosis de nueva aparición.
 - Utilización de musculatura accesoria.
 - Edemas periféricos de nueva aparición.
 - SpO₂ < 90% o PaO₂ < 60 mmHg.
 - Comorbilidad significativa grave.
 - Complicaciones (arritmias graves, insuficiencia cardíaca, etc).
- Fracaso terapéutico en las agudizaciones moderadas (falta de respuesta al tratamiento).
- Pacientes con EPOC estable graves/muy graves y agudizaciones frecuentes (≥ 2) en el año previo.
- Descartar otros diagnósticos (neumonía, neumotórax, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, etc).
- Apoyo domiciliario insuficiente.
- Deterioro del estado general.

Figura 4. Criterios de derivación hospitalaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50 (Supl 1):1-16.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Disponible en <http://www.goldcopd.org/>.
3. Miravittles et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico en fase estable. Aten Primaria. 2012;44(7):425-437.
4. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Arch Bronconeumol. 2012; 48 Supl 1: 2-58.
5. Baloira A. Which is the optimal bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease? Expert Rev. Respir. Med. 7(2 Suppl.) 17-24 (2013).
6. De Lucas Ramos et al. Agonistas adrenérgicos β₂ y corticoides. Arch Bronconeumol. 2007; 43 Supl 4: 11-17.
7. López-Campos JL, Calero Acuña C. What is in the guidelines about the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease? Expert Rev. Respir. Med. 7 (2 Suppl.) 43-51 (2013).
8. Kayleigh M Kew et al. Long-acting beta₂-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue10. Art. No.: CD010177. DOI: 10.1002/14651858.CD010177.pub2. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com>.
9. Erminia Ridolo et al. Role of indacaterol and the newer very long-acting β₂-agonists in patients with stable COPD: a review. International Journal of COPD 2013;8 425-432
10. Alfageme Michavila, I et al. Fármacos anticolinérgicos. Arch Bronconeumol. 2007; 43 Supl 4: 3-10.
11. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropio versus bromuro de ipratropio para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue9. Art. No.: CD009552. DOI: 10.1002/14651858.CD009552. Disponible en <http://www.bibliotecacochrane.com>.
12. Carter N. J. Inhaled Glycopyrronium Bromide: A Review of its Use in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drugs. 2013; 73:741-753.
13. Acclidinium for COPD? Drug and Therapeutics Bulletin 2013 51: 45-48 Disponible en <http://dtb.bmj.com>.
14. Jutta Beber et al. Efficacy and Safety of Acclidinium Bromide Compared with Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a 6-week, Randomized, Controlled Phase IIIb Study. COPD 2013; 10: 511-522.
15. Andreas Karabis et al. Comparative efficacy of acclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. International Journal of COPD 2013; 8: 405-423.
16. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta₂-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta₂-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD008989. DOI: 10.1002/14651858.CD008989.pub2. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com>.
17. Ulrik C S. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. International Journal of COPD. 2014; 9: 331-338.
18. Baloira A. Triple terapia en el tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (Supl 8): 25-30.
19. Chong J, Leung B, Poole P. Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 12. Art. No.: CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309 Disponible en <http://www.bibliotecacochrane.com>.
20. Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Álvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, et al. (2012) Clinical Audit of COPD Patients Requiring Hospital Admissions in Spain: AUDIPOC Study. PLoS ONE 7(7): e42156. doi:10.1371/journal.pone.0042156.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCOAM.



Edita SESCOAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCOAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012