GUÍA Española de la EPOC (GesEPOC)

Tratamiento farmacológico de la EPOC estable

Autora:
Dra. Myriam Calle Rubio
Servicio de Neumología
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Sociedad Española de **Neumología y Cirugía Torácica** SEPAR

Escuela Internacional Online de Ciencias de la Salud

Sociedad Española de **Neumología y Cirugía Torácica** SEPAR

© 2021 SEPAR. Publicado por EIOSalud, S.L.L.
Todos los derechos reservados

© de esta edición 2021 EIOSalud, S.L.L.
Madrid. ESPAÑA

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación.
EIOSalud y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencias o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos

Esta publicación ha sido patrocinada por Menarini.
Depósito legal: M-25182-2021
Impreso en España

ÍNDICE

1. Prólogo
2. Diagnostico
3. Estratificación del riesgo
4. Caracterización
5. Tratamiento inhalado de inicio y continuación
6. Identificación y abordaje de rasgos tratables

PRÓLOGO

Los cambios experimentados en el conocimiento y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en los últimos años han motivado esta cuarta actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC).

En la elaboración de esta guía han participado representantes de las sociedades científicas implicadas en la atención a pacientes con EPOC y del Foro Español de Pacientes. Sus recomendaciones se basan en una evaluación de la evidencia mediante la metodología GRADE y en una descripción narrativa de la evidencia en aquellas cuestiones en que la aplicación de GRADE no es posible.

En esta edición de bolsillo se recoge las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la EPOC estable.

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

Confiamos que esta guía de bolsillo resulte útil como documento de consulta rápida, "a mano", para llevar en el bolsillo de los profesionales que atienen a los pacientes con EPOC.

DIAGNOSTICO

El proceso se inicia con la sospecha diagnóstica ante un adulto fumador o exfumador de más de 10 paquetes-año o una exposición crónica a tóxicos inhalados que presenta síntomas respiratorios (disnea o tos crónica con o sin expectoración asociada) (1). La realización de una espirometría en situación clínica de estabilidad permitirá confirmar el diagnóstico al demostrar un cociente entre el volumen espiratorio máximo en el

primer segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC) tras la prueba broncodilatadora inferior a 0,7, aunque debemos tener en cuenta que este valor puede infraestimar la obstrucción en sujetos jóvenes y sobre-diagnosticar a los de edad más avanzada ya que este cociente desciende fisiológicamente con el envejecimiento (2). Por tanto, para establecer un diagnóstico de EPOC es necesario cumplir tres criterios: exposición previa a factores de riesgo, síntomas respiratorios y obstrucción en la espirometría post-broncodilatación,

Se debe evaluar el nivel de riesgo para identificar el paciente con mayor probabilidad de poder presentar agudizaciones, progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad (3, 4). GesEPOC propone una clasificación en dos

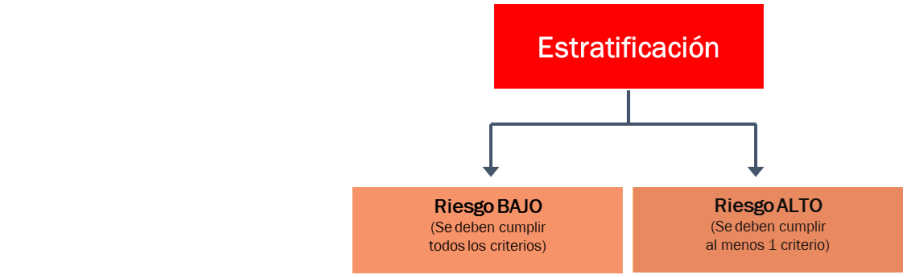
Tras el diagnóstico existen una serie de medidas generales para tener en cuenta en todo paciente con EPOC que comprenden, entre otras, el abandono del tabaco, la adecuada nutrición, la actividad física regular adaptada a la edad y a las condiciones físicas del paciente, la evaluación y el tratamiento de las comorbilidades. La determinación de la alfa-1 antitripsina (AAT) se debe realizar en todos los pacientes.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Niveles de riesgo: bajo y alto. Esta clasificación de riesgo no implica derivación entre niveles asistenciales (figura 1).

El nivel de actuación diagnóstica, el plan terapeútico y el tipo de seguimiento se deberá ajustar al nivel de riesgo (tabla 1).

Figura 1. Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC



Obstrucción (FEV_1 postbroncodilatación (%)	≥ 50%	<50%
Disnea (mMRC)	0 - 1	2 - 4
Exacerbaciones (último año)	0 – 1 (sin ingreso)	2 o más o 1 ingreso

Tabla 1: *Plan terapéutico según nivel de riesgo*

	INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS	
BAJO RIESGO	Deshabituación tabáquica	Consejo Tratamiento específico
	Educación terapéutica	Programa estructurado de educación terapéutica orientado a: ○ Fomentar el autocuidado ○ Adhesión terapéutica Técnica inhalatoria
	Actividad física	Ejercicio regular
	Vacunación	Antigripal Antineumocócica (conjugada 13 valente) COVID-19 Valorar DTPa
	Déficit de alfa-1 antitripsina	Tratamiento aumentativo según normativas
	Tratamiento farmacológico	Broncodilatadores
	Comorbilidad	Tratamiento de la comorbilidad

	AÑADIR AL TRATAMIENTO PREVIO:	
ALTO RIESGO	Tratamiento farmacológico	Guiado por fenotipo clínico Identificar rasgos tratables
	Tratamiento no farmacológico	Rehabilitación pulmonar Valorar oxigenoterapia crónica domiciliara Valorar ventilación no invasiva Valorar reducción de volumen pulmonar en pacientes con enfisema extenso. Valorar trasplante pulmonar

Nota al pie: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BDLD: broncodilatadores de larga duración; CI: corticosteroides inhalados

CARACTERIZACIÓN

El objetivo será identificar la mejor opción de tratamiento inhalado en el paciente de alto riesgo. GesEPOC 2021 (5) reconoce tres fenotipos en el esquema de tratamiento farmacológico inhalado: 1) no agudizador; 2) agudizador eosinofílico y 3) agudizador no eosinofílico. (Figura 2).

Fenotipo no agudizador

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

Se define como fenotipo agudizador a todo paciente con EPOC que presente en el año previo dos o más agudizaciones ambulatorias, o una o más agudizaciones graves, que precisen atención hospitalaria. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos 4 semanas desde la resolución de la exacerbación previa o 6 semanas desde el inicio de los síntomas, para diferenciar el nuevo evento de una recaída o de un fracaso terapéutico. Debido a la diferente respuesta a los tratamientos farmacológicos es importante diferenciar los que tienen un fenotipo eosinofílico o no eosinofílico.

Fenotipo agudizador no eosinofílico.

Se trata de un paciente que cumple los criterios del fenotipo agudizador, pero presenta al mismo tiempo < 300 eosinófilos/mm^3 en sangre periférica.

Fenotipo agudizador eosinofilico

Se trata de un paciente que cumple los criterios del fenotipo agudizador y presencia de eosinofilia periférica (>300 células/µL). La concentración de eosinófilos en sangre puede variar (6), por lo que será preferible disponer de diversas determinaciones del mismo periodo en el que se evalúa la frecuencia de las agudizaciones para poder hacer una decisión terapéutica más fiable.

En relación al fenotipo mixto EPOC-asma (ACO del inglés *asthma-COPD overlap*), GesEPOC propone reservar esta denominación solo para la coexistencia de un diagnóstico de asma, como comorbilidad, en un paciente con EPOC, lo que implicará que se deban tratar ambas enfermedades.

Los fenotipos de enfisema y bronquitis crónica, no se consideran para el proceso de caracterización y elección del tratamiento inhalado.

.

Figura 2: Caracterización del fenotipo clínico en nivel de riesgo alto

TRATAMIENTO INHALADO DE INICIO Y CONTINUACIÓN

Se deben alcanzar tanto los beneficios a corto plazo (control de la enfermedad), como los objetivos a medio y largo plazo (reducción del riesgo).

En cuanto al tratamiento farmacológico inicial, la guía GesEPOC propone un tratamiento basado en la administración de fármacos inhalados y guiado por síntomas en los pacientes de bajo riesgo y por fenotipo clínico en los de alto riesgo. Los puntos clave del tratamiento farmacológico de la EPOC se exponen en la tabla 1.

5.1 Tratamiento inhalado del paciente de bajo riesgo.

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

En pacientes sintomáticos o con una limitación al ejercicio evidente a pesar de la monoterapia broncodilatadora se debe comprobar el cumplimiento con el tratamiento y la adecuada técnica inhalatoria; también existe la posibilidad de cambiar de BDLD, por ejemplo, de un anticolinérgicos (LAMA por su nombre en inglés *long-acting muscarinic antagonists*) a un beta-2 adrenérgicos (LABA por su nombre en inglés *long-acting beta-agonists*). En el siguiente escalón de tratamiento en los pacientes de bajo riesgo se pueden asociar dos BDLD para optimizar el efecto broncodilatador y ofrecer un beneficio funcional añadido con reducción de la necesidad de medicación de rescate, mejoría de los síntomas y de la calidad de vida frente a la monoterapia [7] (Figura 3).

5.2 Tratamiento inhalado del paciente de alto riesgo.

El tratamiento inicial en un paciente con EPOC de alto riesgo no agudizador es la doble broncodilatación (Figura 3). Esta recomendación se basa en la demostración de una mayor eficacia broncodilatadora frente a la monoterapia, que se acompaña de una mejoría significativa de la disnea, de la calidad de vida y una reducción en la utilización de la medicación de rescate (7).

Fenotipo agudizador eosinofílico.

Los pacientes agudizadores eosinófilicos (> 300 células/mm^3) experimentan una mayor respuesta clínica a los CI y justifican el uso de los CI asociados a un LABA como primera opción para reducir el riesgo de agudizaciones (8). El siguiente escalón terapéutico en los pacientes agudizadores eosinofílicos es la triple terapia CI/LABA/LAMA (figura 3). Estudios recientes de triple terapia fija han demostrado una mayor eficacia en la mejoría de la función pulmonar, los síntomas respiratorios y una mayor reducción del riesgo de agudizaciones que la combinación LABA/CI (9). También la triple terapia ha demostrado una mayor reducción del riesgo de agudizaciones que la combinación LABA/LAMA, en especial en pacientes que tenían una mayor concentración de eosinófilos en sangre (10).

Fenotipo agudizador no eosinofílico.

Se recomienda el tratamiento con LABA/LAMA de primera elección en la mayoría de los pacientes agudizadores no eosinofílicos. En estos pacientes la asociación LABA/LAMA ha demostrado una mejoría modesta en prevención de agudizaciones frente a LAMA, pero ofrece el beneficio añadido de la mejoría de los síntomas y de la calidad de vida frente a la monoterapia (11).

La combinación LABA/CI se puede indicar cuando la frecuencia de agudizaciones es superior, la cifra de eosinófilos es más cercana a 300

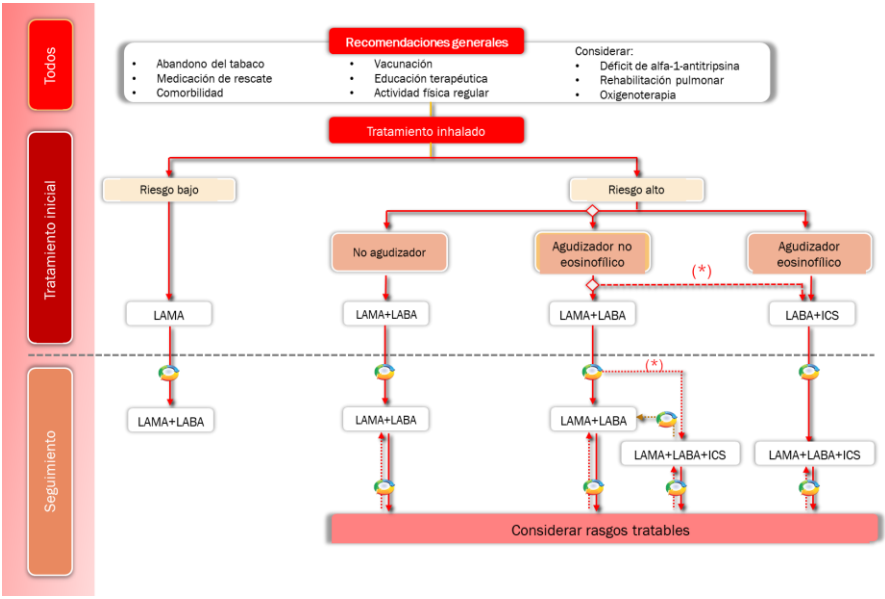
eosinófilos/mm3, las agudizaciones previas han respondido a corticosteroides sistémicos y no hay antecedentes de neumonía.

El paciente agudizador no eosinofílico que sufre agudizaciones frecuentes o graves a pesar de un tratamiento con LABA/LAMA requiere una atención especializada y se debe investigar la presencia de rasgos tratables. La escalada a triple terapia debe considerarse si presentan cifras de eosinófilos entre 100 y 300 células/mm^3 y factores que se asocian con una mayor efectividad y seguridad de los CI. En cambio, la eficacia de los CI en pacientes con cifras de eosinófilos <100 células/mm^3 es muy limitada y desaconseja su uso para evitar efectos adversos (12) (Figura 3).

La adecuación del tratamiento debe realizarse en cada visita médica, en la que se deberán evaluar posibles cambios en el nivel de riesgo, fenotipo o la aparición de nuevos rasgos tratables. GesEPOC propone utilizar el control de la EPOC mediante la aplicación de una escala diseñada y validada para facilitar las decisiones terapéuticas (figura 4).

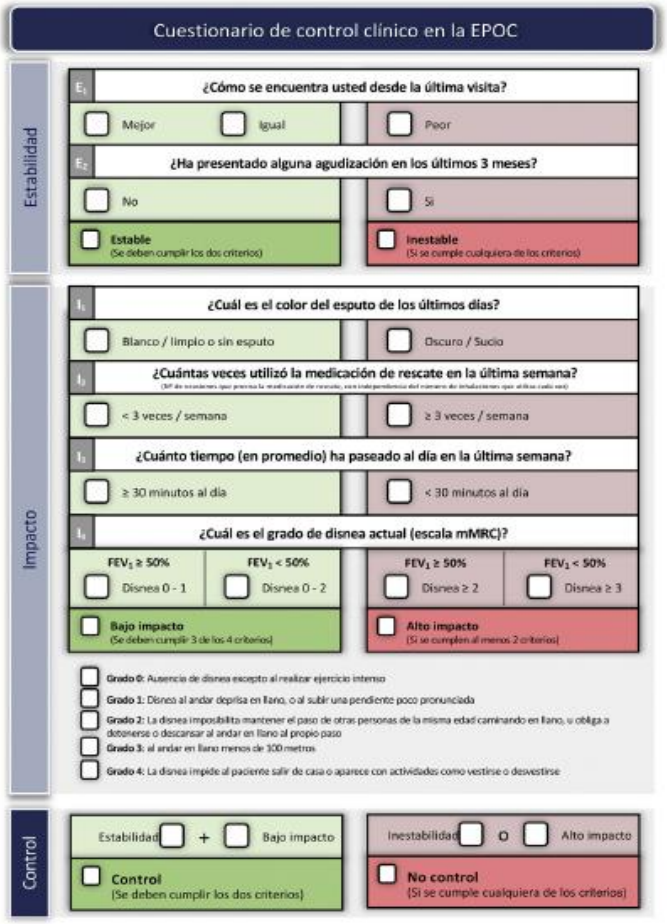
GesEPOC sugiere la retirada de CI en pacientes que no tengan agudizaciones frecuentes (no más de una moderada en el año previo) y < 300 eosinófilos/mm^3. Sin embargo, en los pacientes con agudizaciones frecuentes no existe suficiente evidencia para establecer una recomendación de retirada de CI.

Figura 3. Tratamiento de la EPOC guiado por nivel de riesgo y fenotipo.



(*) De segunda elección en pacientes con eosinófilos en sangre >100 cel/mm3, según la frecuencia, gravedad y etiología de las agudizaciones, valorando el riesgo de neumonía

Figura 4. Criterios de control de la EPOC



IDENTIFICACIÓN Y ABORDAJE DE RASGOS TRATABLES

GesEPOC propone investigar en pacientes de alto riesgo rasgos tratables con implicaciones terapéuticas con el objetivo de mejorar los resultados clínicos y minimizar los efectos secundarios innecesarios (13). Atendiendo a su relevancia y aplicabilidad, GesEPOC identifica los siguientes rasgos tratables, y sus implicaciones terapéuticas en tabla 2.

En relación con la infección por SARS-CoV-2, no existe evidencia de que ningún tratamiento de la EPOC sea un factor de riesgo o protector frente a la infección por SARS-CoV-2, por lo que tanto los tratamientos inhalados como orales deben mantenerse igual que antes del periodo de pandemia.

Tabla 2: Rasgos tratables más relevantes de la EPOC, de especial relevancia en pacientes de alto riesgo

Rasgos tratables	Relevancia e implicaciones terapéuticas
Disnea	La teofilina puede mejorar la disnea. La rehabilitación pulmonar es eficaz en controlar la disnea. En pacientes seleccionados, las técnicas de reducción de volumen pulmonar pueden mejorar la disnea grave.
Bronquitis crónica	En el fenotipo agudizador con bronquitis crónica, roflumilast es eficaz en la prevención de agudizaciones. También los mucolíticos /antioxidantes son eficaces en la reducción de agudizaciones.
Enfisema grave e hiperinsuflación pulmonar	Las técnicas de reducción de volumen pulmonar en pacientes seleccionados han demostrado mejorar la tolerancia al ejercicio, el estado de salud y la función pulmonar.
Infección bronquial crónica	El tratamiento con antibióticos a largo plazo añadido a la medicación habitual puede reducir las agudizaciones y mejorar la calidad de vida. También los mucolíticos /antioxidantes son eficaces en la reducción de agudizaciones.
Insuficiencia respiratoria crónica	La oxigenoterapia continua a domicilio ha demostrado aumentar la supervivencia y reducir las agudizaciones y hospitalizaciones. En pacientes con hipercapnia mantenida y episodios recurrentes de acidosis respiratoria, la ventilación no invasiva ha demostrado ser de utilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol 2012; 48: 247-257.
2. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. Chest. 2007; 131(2): 349-355.
3. Calle M, Alcázar B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez JM, Fuentes M, et al. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: the EPOCONSUL study. Int J Chron Obstruct Pulm Dis 2017: 12:417-426.
4. Miravitlles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. GesEPOC 2021: One More Step Towards Personalized Treatment of COPD. Arch Bronconeumol. 2021; 57(1): 9-10.
5. Miravitlles M, Calle M, Molina J, *et al.* Guía Española de la EPOC (GesEPOC) 2021: Actualización Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2021:S0300-2896(21)00103-4. Article in press. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.005
6. Miravitlles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcázar B. Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. Arch Bronconeumol. 2021; 57(1): 13-20.
7. Aaron SD, Nici L, Alhazzani W, Alexander PE. Dual LABA/LAMA Therapy versus LABA or LAMA Monotherapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis in Support of the American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Ann Am Thorac Soc. 2020; 17(9): 1133-1143.
8. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β-2 agonist efficacy in COPD. Thorax 2016; 71: 118–125.
9. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016; 388(10048): 963-973.

10. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med 2020; 383(1): 35-48.
11. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonar disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med. 2013; 1: 199-209.
12. Stolz D, Miravitlles M. The right treatment for the right patient with COPD: lessons from the IMPACT trial. Eur Respir J. 2020; 55(5): 2000881.
13. Miravitlles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society Statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2017; 50: 1700610.

con la colaboración de

www.menarini.es

ESBRM21061 SEP'21