

# Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Tratamiento del paciente estable

E. Vázquez Gandullo, A. Hidalgo Molina, F. Montoro Ballesteros, A. Arnedillo Muñoz

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad prevenible y tratable producida por la exposición a partículas y gases nocivos, fundamentalmente el humo del tabaco, aunque existen otros factores ambientales como el combustible de biomasa o la contaminación atmosférica en los que también se ha demostrado asociación a esta patología, así como factores individuales que predisponen a su desarrollo, como las anomalías genéticas, el desarrollo pulmonar anormal y el envejecimiento acelerado<sup>(1)</sup>.

En cuanto a su fisiopatología, se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación crónica al flujo aéreo debidas a anomalías de las vías respiratorias y/o alveolares.

Las exacerbaciones y las comorbilidades de cada paciente influyen en el pronóstico de la enfermedad.

Actualmente la EPOC constituye un problema sociosanitario de primer orden debido al gran coste económico y social que conlleva, su morbimortalidad y su elevada prevalencia. Según los datos del último estudio epidemiológico sobre la EPOC en España, estudio EPI-SCAN 2<sup>(2)</sup>, la prevalencia es del 11,8% en mayores de 40 años (14,6% en varones y 9,8% en mujeres), si bien existe un importante infradiagnóstico del 74,7% (70,4% en varones y 80,6% en mujeres). La EPOC supone la tercera causa de mortalidad en el mundo y se prevé que el impacto de la enfermedad irá en aumento en las próximas décadas debido a la

exposición continuada a los factores de riesgo y al envejecimiento de la población.

## DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE EPOC

Se debe considerar el diagnóstico de la EPOC en cualquier paciente mayor de 35 años que presente:

- Síntomas compatibles: disnea, tos y/o expectoración.
- Antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad, en nuestro ámbito, el principal es el consumo de tabaco ( $\geq 10$  paquetes/año).

Para establecer el diagnóstico definitivo es indispensable la realización de una espirometría con prueba broncodilatadora. La presencia de una relación  $FEV_1/FVC < 0,7$  posbroncodilatación confirma la existencia de una obstrucción al flujo aéreo. Hay que tener en cuenta que el diagnóstico basado en un valor fijo de  $FEV_1/FVC < 0,70$  favorece un sobrediagnóstico en las personas de edad avanzada e infradiagnóstico en las más jóvenes.

Si no se cumplen todos estos criterios, hay que establecer un diagnóstico diferencial con otras patologías como el asma, las bronquiectasias, la insuficiencia cardíaca o la bronquiolitis obliterante entre otras.

## EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

El objetivo en la evaluación del paciente EPOC va dirigido a determinar el grado de limitación al flujo aéreo, el impacto en la calidad de vida del paciente

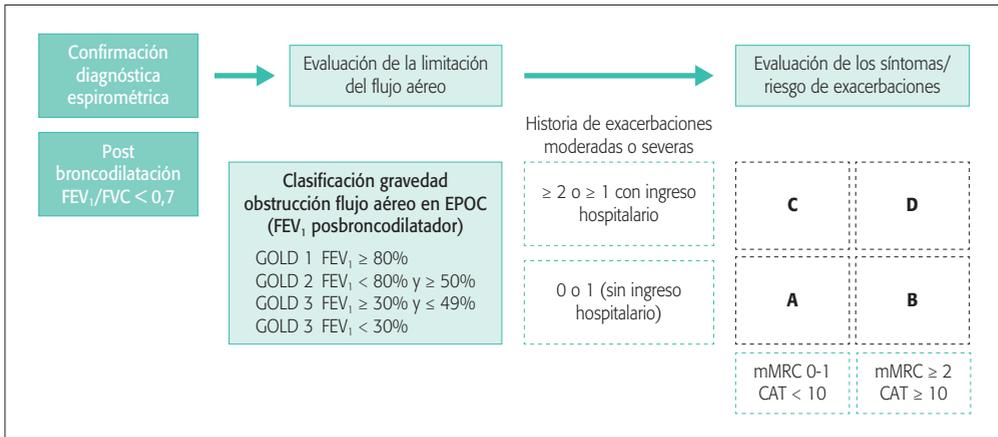


Figura 1. Clasificación clínico y funcional para pacientes con EPOC propuesta por GOLD 2022.

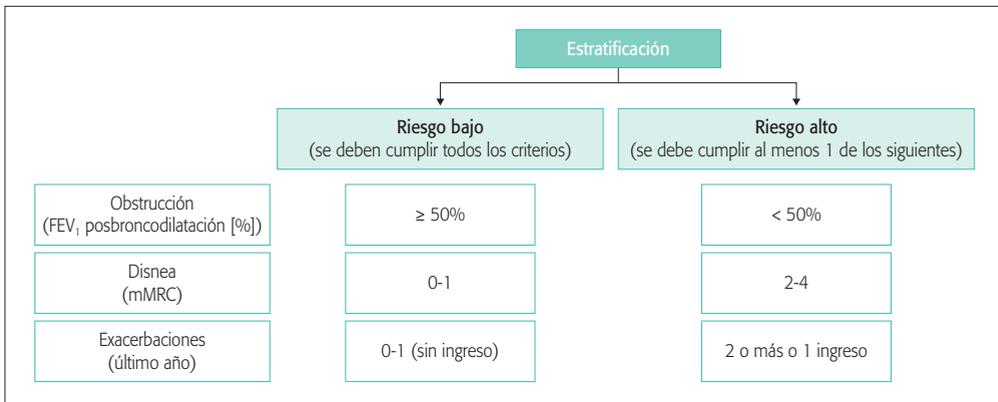


Figura 2. Estratificación del riesgo según la guía GesEPOC 2021.

y el riesgo de eventos futuros (que incluye riesgo de exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte). Por tanto, de forma general deberá tenerse en cuenta la gravedad en la afectación espirométrica, los síntomas, la historia de exacerbaciones (sobre todo las moderadas y graves), y las comorbilidades. Además de lo anterior, y en base a la complejidad y heterogeneidad de la EPOC ya conocida, se ha introducido en la última actualización de la guía GesEPOC 2021<sup>(3)</sup> los llamados rasgos tratables, los cuales, junto con los fenotipos, permiten clasificar a los pacientes en subgrupos pronósticos y terapéuticos. En la figura 1 aparece la clasificación clínico y funcional propuesta por GOLD 2022<sup>(1)</sup>, y en la figura 2, la propuesta en la actualización de la guía GesEPOC 2021<sup>(3)</sup>. En ambos casos siguen los criterios que a continuación se exponen:

### Grado de obstrucción al flujo aéreo

Actualmente, se sigue la clasificación propuesta por la guía GOLD<sup>(1)</sup>, basada en el valor del FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador (siempre con una relación FEV<sub>1</sub>/FVC posbroncodilatador de < 0,70), que clasifica la gravedad en:

- GOLD 1 o leve, cuando el FEV<sub>1</sub> es ≥ 80% del valor teórico
- GOLD 2 o moderado, si el FEV<sub>1</sub> es ≥ 50% y < 80% del valor teórico
- GOLD 3 o grave, si FEV<sub>1</sub> es < 50% y ≥ 30% del valor teórico, y
- GOLD 4 o muy grave, si el FEV<sub>1</sub> es menor del 30% del valor teórico.

En la GesEPOC<sup>(3)</sup>, un FEV<sub>1</sub> < 50% sitúa a los pacientes en el grupo de alto riesgo.

### Evaluación de los síntomas

Para conocer la gravedad de los síntomas la guía GOLD<sup>(1)</sup> propone la evaluación mediante el uso de cuestionarios validados como el *COPD assessment test* (CAT), cuestionario de 8 preguntas que mide aspectos relacionados con la tos, expectoración, opresión torácica, disnea, actividades domésticas, sueño o energía y/o la escala modificada del *British Medical Research Council* (mMRC) que proporciona la evaluación de la disnea. Para GOLD la existencia de un grado de disnea  $\geq 2$  de mMRC o una puntuación del CAT  $\geq 10$  son considerados pacientes más sintomáticos. GesEPOC 2021 utiliza para estratificación del riesgo la disnea medida por mMRC. Como novedad en cuanto a actualizaciones previas, el corte lo sitúan en 0-1 para bajo riesgo y 2-4 para alto riesgo<sup>(3)</sup>.

### Valoración del riesgo de agudizaciones

Se entiende como agudización de EPOC un empeoramiento agudo de los síntomas que requiere medicación adicional. En base a esto la GOLD diferencia entre leve (control con broncodilatadores de acción corta), moderada (broncodilatadores de acción corta, antibióticos y/o corticoides orales) y graves (aquellos pacientes que requieren valoración en urgencias u hospitalización). Se ha observado que el mejor predictor es la historia previa de exacerbaciones en el último año. La GOLD considera no exacerbador aquellos pacientes con 0 o 1 exacerbación en el año previo sin que haya requerido hospitalización, y exacerbador cuando han presentado dos o más moderadas o al menos una que haya requerido hospitalización<sup>(1)</sup>.

GesEPOC también se basa en el número de agudizaciones en el año previo como valoración para la estratificación del riesgo, englobando en riesgo bajo aquellos que presentan máximo una agudización que no requiere ingreso, y en riesgo alto, dos o más agudizaciones moderadas o un ingreso hospitalario<sup>(3)</sup>. Los componentes de esta clasificación de riesgo han demostrado poder predictivo sobre la mortalidad<sup>(4)</sup>, junto con una mejor adecuación a la realidad asistencial y para la selección del tratamiento adecuado.

### Evaluación de las comorbilidades

Los pacientes con EPOC presentan enfermedades crónicas asociadas, conocidas como comorbilidades, que se desarrollan como respuesta a factores de riesgo tales como edad avanzada, tabaquismo, alcohol e inac-

tividad entre otros. Las más frecuentes y con mayor impacto son las cardiovasculares: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca e ictus. Otras comorbilidades importantes son la hipertensión arterial, osteoporosis, disfunción de la musculatura esquelética, síndrome metabólico, diabetes mellitus, ansiedad, depresión y anemia<sup>(1)</sup>. Actualmente se conoce que la existencia de EPOC puede incrementar el riesgo de otras enfermedades, particularmente el cáncer de pulmón<sup>(5)</sup>. La detección y el control de estas comorbilidades, va a permitir mejorar el pronóstico, ya que la gravedad de estas influye en la mortalidad de los pacientes con EPOC<sup>(6)</sup>.

### Fenotipos en la EPOC

GesEPOC 2021<sup>(3)</sup> ha introducido importantes cambios con respecto a lo publicado en 2017<sup>(7)</sup>. La clasificación en alto y bajo riesgo basado en la función pulmonar, grado de disnea y número de exacerbaciones se mantiene (Fig. 2), pero los fenotipos asociados al grupo de alto riesgo han variado de forma significativa, realizando una mejor aproximación clínica y con parámetros analíticos para la elección del tratamiento más adecuado en cada paciente. En los últimos años ha aumentado el interés sobre el papel de la eosinofilia en aquellos pacientes con mayor número de agudizaciones.

Los fenotipos descritos son los siguientes:

- No agudizador: como máximo una agudización el año previo sin requerir atención hospitalaria.
- Agudizador eosinofílico: dos o más agudizaciones ambulatorias, o una o más agudizaciones graves que precisen atención hospitalaria, y además presenta  $> 300$  eosinófilos/mm<sup>3</sup> en sangre periférica.
- Agudizador no eosinofílico: cumple los criterios del fenotipo agudizador, pero presenta  $< 300$  eosinófilos/mm<sup>3</sup> en sangre periférica.

Desaparece por tanto el fenotipo mixto EPOC-asma (ACO), y se propone separar las dos formas clínicas principales del ACO<sup>(8)</sup>, reservando esta denominación solo para aquellos pacientes que presenten diagnóstico de asma, como comorbilidad en un paciente con EPOC. Los fenotipos enfisema y bronquitis crónica, pasan a ser rasgos tratables, que presentamos a continuación.

### Rasgos tratables

Definidos como una característica (clínica, fisiológica o biológica) que se puede identificar mediante

**TABLA 1.** Rasgos tratables, identificación de los mismos y tratamientos propuestos.

Rasgos tratables	Indicadores	Posibilidades terapéuticas
Disnea	Escala de disnea (mMCR) Valorar otras causas de disnea	Teofilinas, rehabilitación respiratoria
Déficit alfa-1-antitripsina (AAT)	Solicitar niveles AAT	Tratamiento con AAT
Enfisema/hiperinsuflación	Sospecha por Rx, ampliar estudio con TC	Reducción de volumen endoscópico o quirúrgico
Hipertensión pulmonar precapilar	Péptido natriurético, ecocardiografía, cateterismo derecho	Derivar a centros de referencia para tratamiento específico
Insuficiencia respiratoria crónica	PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg o SatO <sub>2</sub> < 88% y/o PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg	Oxigenoterapia: • PaO <sub>2</sub> en reposo ≤ 55 mmHg • PaO <sub>2</sub> en reposo entre 56-59 mmHg con evidencia de daño orgánico por hipoxia
Bronquitis crónica	Tos esputo durante 3 meses/2 años consecutivos/producción habitual en fase estable	Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (roflumilast) y mucolíticos (acetilcisteína y carbocisteína)
Bronquiectasias	Sospecha por Rx y confirmación en TC torácico	Tratamiento del componente infeccioso e hipersecreción bronquial según normativa de tratamiento
Infección bronquial crónica	Cultivo del esputo (3 positivos en un año, separados al menos por un mes)	Macrólidos (azitromicina 500 mg/día, tres días por semana)/antibiótico inhalado
Caquexia	Índice de masa corporal (IMC ≤ 20 kg/m <sup>2</sup> )	Suplementos, dieta y actividad física

Modificado de GesEPOC 2021.

pruebas diagnósticas o biomarcadores y que tiene un tratamiento específico<sup>(9)</sup>. Es importante incidir que se puede dar la coexistencia de varios rasgos tratables, y todos ellos debemos tenerlos en cuenta.

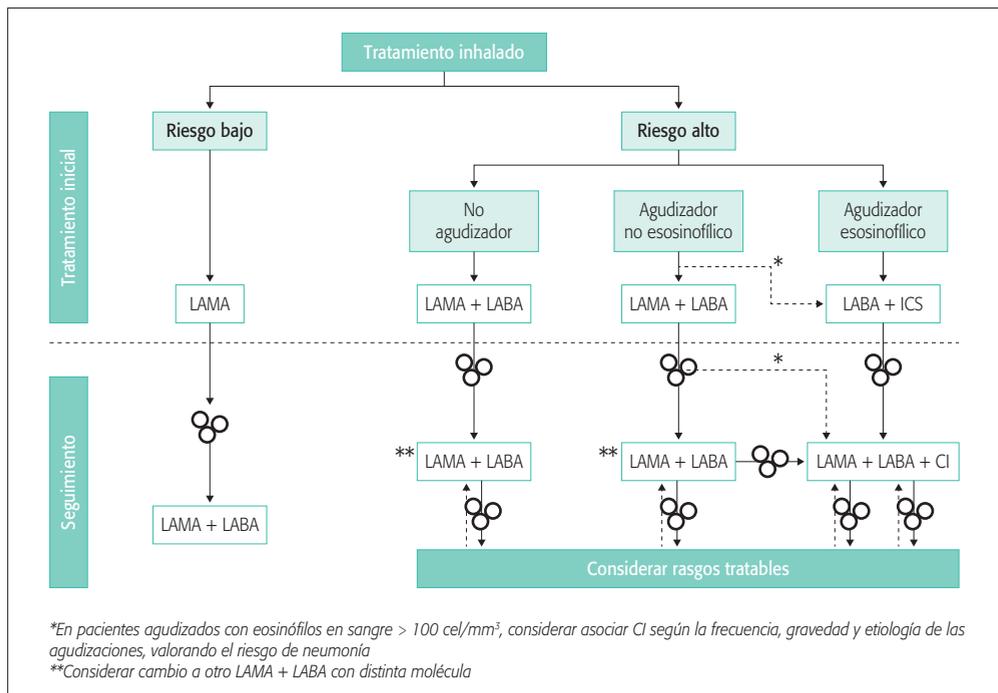
Los rasgos tratables propuestos en GesEPOC<sup>(3)</sup> más importantes y frecuentes que se deben investigar en pacientes de alto riesgo se presentan en la tabla 1, junto con el abordaje y tratamiento de los mismos.

## TRATAMIENTO DE LA EPOC EN LA FASE ESTABLE

El objetivo del tratamiento farmacológico de la EPOC en fase estable es reducir los síntomas, la frecuencia y gravedad de las agudizaciones y mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado de salud<sup>(1)</sup>, así como la supervivencia. Se debe controlar la enfermedad (objetivo a corto plazo), y reducir el riesgo futuro (objetivo a medio y largo plazo)<sup>(3)</sup>. Es importante recordar que el tratamiento del paciente EPOC no debe limitarse al tratamiento farmacológico, debe complementarse con intervenciones no farmacológicas apropiadas como veremos en el apartado siguiente, siendo de especial importancia el cese del hábito tabáquico.

En la fase inicial del manejo del paciente EPOC propuesta por GOLD<sup>(1)</sup> nos basaremos en la clasificación ABCD, con las siguientes recomendaciones en cuanto a tratamiento:

- Pacientes poco sintomáticos y no agudizadores (GOLD A): inicio de tratamiento broncodilatador con 1 inhalador de corta duración (SAMA o SABA) o 1 inhalador de larga duración (LAMA o LABA).
- Pacientes sintomáticos y no agudizadores (GOLD B): inicio de tratamiento broncodilatador con 1 inhalador de larga duración (LAMA o LABA). Si el paciente presenta una disnea significativa (mMRC > 2) considerar asociar LAMA y LABA.
- Pacientes poco sintomáticos y agudizadores (GOLD C): inicio de tratamiento broncodilatador con 1 inhalador antimuscarínico de larga duración (LAMA).
- Pacientes sintomáticos y agudizadores (GOLD D): inicio de tratamiento broncodilatador con 1 inhalador antimuscarínico de larga duración (LAMA). Si el paciente es muy sintomático (CAT > 20) se recomienda inicio con doble broncodilatación (LABA + LAMA). En pacientes con antecedentes de asma



**Figura 3.** Tratamiento inicial y de seguimiento de la EPOC. (Modificada de GesEPOC 2021).

y/o eosinofilia periférica  $\geq 300$  eosinófilos/mm<sup>3</sup> considerar tratamiento con una asociación de broncodilatador y corticoide inhalado (LABA + GCI).

En la figura 3 se expresa de forma esquemática las opciones de tratamiento planteados en GesEPOC según grupo asignado: bajo o alto riesgo. En el primer grupo se empezaría por un LAMA, escalando a LABA/LAMA durante el seguimiento si persisten los síntomas o cambia de grupo de riesgo. En el segundo grupo, los de alto riesgo, se diferencia según fenotipo, iniciando en el no agudizador o agudizador no eosinofílico con terapia doble broncodilatadora de larga acción. En la figura también se expone el seguimiento y escalado y desescalado del tratamiento, como se verá más adelante.

A continuación, se exponen los distintos tratamientos disponibles en pacientes con EPOC.

## Tratamiento farmacológico

### Broncodilatadores

Son la base del tratamiento del paciente con EPOC<sup>(1)</sup>, con preferencia por la vía inhalada, eligiendo entre anticolinérgicos o agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos,

como medicación de rescate o tratamiento de fondo para mejorar la función pulmonar y los síntomas. Los broncodilatadores tienden a reducir la hiperinsuflación dinámica en reposo y durante el ejercicio, mejorando la capacidad de ejercicio<sup>(1)</sup>. En la tabla 2 se recogen los tratamientos por vía inhalada disponibles.

### Agonistas beta2-adrenérgicos

Producen la relajación de la musculatura lisa de la vía aérea por estimulación de los receptores beta<sub>2</sub> adrenérgicos, produciendo un aumento del AMP cíclico.

Los agonistas beta<sub>2</sub> de acción corta (SABA del inglés *short-acting beta<sub>2</sub>-agonists*), presentan un efecto broncodilatador de 4-6 horas. Su uso a dosis más elevadas no ha demostrado beneficios frente al uso de agonistas beta<sub>2</sub> de acción prolongada (LABA, del inglés *long-acting beta<sub>2</sub> agonists*). Los disponibles son salbutamol y terbutalina. Presentan inicio de acción más rápido que ipratropio<sup>(10)</sup>. Los SABA y los SAMA son eficaces en el control rápido de los síntomas y mejoran la tolerancia al esfuerzo. Estos fármacos, añadidos al tratamiento de base, son de elección para el tratamiento de los síntomas a demanda<sup>(1,3)</sup>.

**TABLA 2.** Principios activos, dispositivos, dosis y posología de los fármacos inhalados disponibles con indicación en la EPOC.

Principio activo	Dispositivo	Dosis	Posología
<b>Agonistas beta<sub>2</sub> de acción corta (SABA)</b>			
Salbutamol	ICP	100 µg	100-400 µg/4-6 h
Terbutalina	ICP/Turbuhaler®	250/500 µg	250-500 µg/4-6 h
<b>Agonistas beta<sub>2</sub> de acción prolongada (LABA)</b>			
Formoterol	ICP/Aerolizer®/Turbuhaler®	12 µg 4,5/9 µg	1 inh/12 h
Salmeterol	ICP/Accuhaler®	25/50 µg	1 inh/12 h
Indacaterol	Breezhaler®	150/300 µg	1 inh/24 h
Olodaterol	Respimat®	2,5 µg	2 inh/24 h
<b>Anticolinérgicos de acción corta (SAMA)</b>			
Ipratropio	ICP	20 µg	20-80/6-8 h
<b>Anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA)</b>			
Tiotropio	Handihaler®	18 µg	1 inh/24 h
	Respimat®	2,5 µg	2 inh/24 h
Acidinio	Genuair®	322 µg	1 inh/12 h
Glicopirronio	Breezhaler®	44 µg	1 inh/24 h
Umeclidinio	Ellipta®	55 µg	1 inh/24 h
<b>LABA + corticoides inhalados (CI)</b>			
Salmeterol + fluticasona (propionato)	ICP	25/125 µg 25/250 µg	2 inh/12 h 2 inh/12 h
	Accuhaler®	50/250 µg 50/500 µg	1 inh/12 h 1 inh/12 h
Formoterol + budesonida	Turbuhaler®	4,5/80 µg	En función de dosis
	Spiromax®	4,5/160 µg	1 inh/12 h
	Easyhaler®	9/320 µg	2 inh/12 h
Formoterol + beclometasona	ICP/Nexthaler®	6/100 µg	2 inh/12 h
Formoterol + fluticasona*	ICP	5/50 µg	En función de dosis
		5/125 µg	1 inh/12 h
		10/250 µg	2 inh/12 h
Vilanterol + fluticasona (furoato)	Ellipta®	22/92 µg	1 inh/24 h
<b>SABA + SAMA</b>			
Ipratropio + salbutamol	Ampollas para nebulizar	0,5/2,5 mg	1 ampolla cada 6-8 horas
<b>LABA + LAMA</b>			
Indacaterol + glicopirronio	Breezhaler®	85/43 µg	1 inh/24 h
Vilanterol + umeclidinio	Ellipta®	22/55 µg	1 inh/24 h
Formoterol + acidinio	Genuair®	12/340 µg	1 inh/12 h
Olodaterol + tiotropio	Respimat®	2,5/2,5 µg	1 inh/24 h
<b>LABA + LAMA + corticoide inhalado (CI)</b>			
Formoterol + glicopirronio + beclometasona	ICP/Nexthaler®	12,5/6/100 µg	2 inh/12 h
Vilanterol/umeclidinio/furoato de fluticasona + umeclidinio + vilanterol	Ellipta®	22/55/92 µg	1 inh/24 h
Formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio/budesonida	ICP Aerosphere®	5/7,2/160 µg	2 inh/12 h

ICP: inhalador en cartucho presurizado; Inh: inhalaciones.

\*Todavía sin indicación en EPOC.

Los LABA con duración de acción de 12 horas (salmeterol y formoterol) o de 24 horas (indacaterol, vilanterol y olodaterol) han demostrado mejoría en el FEV<sub>1</sub>, disnea, calidad de vida y agudizaciones, sin existir grandes diferencias entre ellos, pero no han demostrado efectos en cuanto a la mortalidad o declinar de la función pulmonar<sup>(1)</sup>.

Los efectos secundarios más frecuentes de los beta<sub>2</sub> agonistas son temblor, taquicardia, vasodilatación periférica y cefaleas, calambres musculares, hipertensión arterial, hiperglucemia, hipocalcemia, tos, broncoespasmo, irritación orofaríngea y dispepsia.

### Anticolinérgicos

Actúan bloqueando el efecto broncoconstrictor de la acetilcolina en los receptores muscarínicos M3 expresados en el músculo liso bronquial, y sobre los M2, presentes en las fibras presinápticas posganglionares y M1 localizados en el ganglio parasimpático y facilita la transmisión sináptica.

El anticolinérgico de acción corta (SAMA del inglés *short-acting muscarinic antagonist*) por excelencia, el ipratropio, actúa bloqueando los receptores M2 y M3. En una revisión sistemática se observó beneficio de ipratropio sobre SABAs en términos de función pulmonar, estatus de salud y requerimientos de corticoides orales<sup>(11)</sup>.

Los anticolinérgicos de acción larga, (LAMA del inglés *long-acting muscarinic antagonist*) actúan de manera selectiva sobre los receptores M1 y M3. Destaca el tiotropio, con duración de acción de 24 horas, por su eficacia y larga experiencia, reduciendo los síntomas, calidad de vida, las agudizaciones y hospitalizaciones, lo que hace que sea el LAMA de referencia<sup>(1,3)</sup>. Además, se ha observado que mejoran la efectividad de los programas de rehabilitación<sup>(1)</sup>. El bromuro de aclidinio, con efecto de duración de 12 horas, y el glicopirronio y umeclidinio, de 24 horas, tienen acción similar sobre la función pulmonar, alivio sintomático y agudizaciones que tiotropio.

El efecto secundario más frecuente de los anticolinérgicos es la sequedad bucal. Otros efectos secundarios son la retención urinaria, aumento de presión intraocular e irritación faríngea.

### Tratamiento broncodilatador combinado

La asociación de dos broncodilatadores con diferentes mecanismos y duración de acción incrementa

el grado de broncodilatación y disminuir los efectos secundarios al comparar con el uso de uno solo a mayor dosis. La combinación de SABAs y SAMAs es superior a la monoterapia en mejoría del FEV<sub>1</sub> y síntomas. Igualmente, la combinación de LABA y LAMA ha demostrado superioridad en cuanto a la mejora de la calidad de vida, de la función pulmonar y de los síntomas<sup>(2,12)</sup>.

La doble terapia broncodilatadora está indicada en pacientes con EPOC con persistencia sintomática a pesar de estar tratados con un solo broncodilatador<sup>(3)</sup>. En cuanto a la reducción de exacerbaciones la combinación de LABA/CI ha demostrado superioridad con respecto a la de LABA/LAMA en aquellos pacientes con mayor número de exacerbaciones en el año previo, y concentraciones más altas de eosinófilos en sangre periférica<sup>(13,14)</sup>.

### Tratamiento combinado de corticoides y broncodilatadores inhalados

No está recomendado el uso de corticoides inhalados (CI) de forma individual, y su asociación con broncodilatadores tipo LABA mejora la función pulmonar, la calidad de vida y disminuye el número de agudizaciones en pacientes con EPOC moderado a muy grave<sup>(1)</sup>.

Se ha estudiado el papel de los eosinófilos como predictor del efecto de los corticoides inhalados en la prevención de agudizaciones futuras, con un mayor efecto sobre aquellos pacientes con mayor recuento de eosinófilos, no apreciándose efectos positivos en aquellos con recuento menor de 100 cel/μl. Un valor por encima de 300 cel/μl, indicaría mayor beneficio en el uso de CI<sup>(1)</sup>, siempre que vengán acompañados de un aumento del riesgo de exacerbación. GOLD aconseja su uso en aquellos pacientes con historia de agudizaciones en el año previo, eosinofilia periférica e historia de asma, estando desaconsejado cuando el recuento de eosinófilos es menor de 100 cel/μl, historia de neumonías de repetición o infecciones por micobacterias.

Entre los efectos secundarios descritos con los esteroides inhalados están la candidiasis oral y afonía que pueden reducirse haciendo enjuagues bucales tras su administración, aumenta el riesgo de padecer diabetes, o peor control de esta enfermedad, cataratas o infecciones por micobacterias. También existe un incremento del riesgo de neumonías, especialmente en pacientes con enfermedad grave<sup>(1)</sup>.

### **Triple terapia inhalada (LAMA + LABA + CI)**

El escalado en el tratamiento a triple terapia en los casos seleccionados ha demostrado una mejoría de la función pulmonar y reducción de las exacerbaciones cuando se compara con LAMA en monoterapia, LABA/LAMA o LABA/CI<sup>(15)</sup>. Además, estudios realizados sugieren el beneficio de la triple terapia en comparación con doble broncodilatación en términos de mortalidad en pacientes EPOC sintomáticos con exacerbaciones frecuentes y/o graves y que previamente han recibido tratamiento de mantenimiento con LABA/CI o doble broncodilatación, aunque son necesarios nuevos estudios para demostrar mayores beneficios en cuanto a supervivencia<sup>(1)</sup>.

### **Inhibidores de la fosfodiesterasa 4. Roflumilast**

Roflumilast es un fármaco antiinflamatorio por vía oral, que actúa inhibiendo de forma selectiva la fosfodiesterasa 4 (IPDE4), con el consiguiente aumento de AMP cíclico<sup>(1)</sup>. Mejora la clínica de tos y expectoración y previene las agudizaciones en EPOC graves, indicado en pacientes con fenotipo agudizador con bronquitis crónica y limitación grave al flujo aéreo, con exacerbaciones frecuentes a pesar del tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada<sup>(3)</sup>, y en pacientes no controlados con la combinación LABA + CI<sup>(1)</sup>. La dosis habitual es de 500 µg una vez al día. La asociación con corticoides y broncodilatadores inhalados es segura, no recomendándose el uso conjunto con teofilinas<sup>(3)</sup>.

Los efectos secundarios gastrointestinales son los más frecuentes, diarreas, náuseas, vómitos y dolor abdominal, seguidos de la pérdida de peso. Estos síntomas suelen darse al inicio del tratamiento, disminuyendo con el tiempo. Se recomienda precaución en pacientes con depresión.

### **Metilxantinas**

Su uso ha ido en descenso en los últimos años, dada la baja relación beneficio/riesgo y el mayor efecto beneficioso de los LABA. La teofilina es la metilxantina más utilizada y estudiada, pero su uso continúa siendo controvertido. Son fármacos broncodilatadores débiles, con efectos positivos sobre la fuerza del diafragma y músculos inspiratorios<sup>(3)</sup>. No está claro el efecto beneficioso sobre la función pulmonar, aunque existe evidencia de mejoría de FEV<sub>1</sub> en asociación con salme-

terol, frente a salmeterol solo. Mejora la musculatura inspiratoria y, a bajas dosis, reduce el riesgo de exacerbaciones<sup>(1,3)</sup>, por lo que su uso se aconseja añadido a fármacos broncodilatadores y corticoides inhalados, en pacientes de alto riesgo si persisten disneicos tras la doble terapia broncodilatadora.

La toxicidad de la teofilina es dosis-dependiente. Su uso incrementa el riesgo de náuseas, diarrea, dolor de cabeza, irritabilidad, y en dosis elevadas (concentraciones plasmáticas de 20 mg/ml), puede producir arritmias cardíacas, convulsiones, taquicardia e hipopotasemia. Hay que tener en cuenta su interacción con otros fármacos como el alopurinol, ciprofloxacino, eritromicina, benzodiacepinas o cimetidina, entre otros<sup>(3)</sup>.

### **Mucolíticos**

Los beneficios globales de este grupo de fármacos en pacientes con EPOC son escasos<sup>(1,3)</sup>, aunque se ha observado que el uso regular de tratamiento con mucolíticos tales como la acetilcisteína o carbocisteína en sujetos que no reciben corticoides inhalados podría reducir el riesgo de exacerbaciones y modestamente mejorar el estado de salud<sup>(16)</sup>. El perfil de pacientes que se puede beneficiar de tratamiento con mucolíticos a altas dosis es aquellos con agudizaciones frecuentes y bronquitis crónica, especialmente en pacientes de alto riesgo (aquellos con FEV<sub>1</sub> < 50% y/o ≥ a 2 agudizaciones en el año previo)<sup>(3)</sup>.

### **Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina (AAT)**

En los pacientes con enfisema pulmonar con déficit de AAT grave está indicado el tratamiento sustitutivo con AAT para enlentecer la pérdida de densidad pulmonar. Para ampliar información, recomendamos consultar la normativa SEPAR sobre dicho tratamiento<sup>(17)</sup> y el capítulo correspondiente de este manual.

### **Antibióticos**

Se ha observado que el uso regular de algunos antibióticos como los macrólidos, reduce la tasa de exacerbaciones en pacientes agudizadores (al menos tres agudizaciones en el año previo a pesar de tratamiento inhalado adecuado). Este efecto en pacientes EPOC se ha observado tanto si presentan o no bronquiectasias asociadas<sup>(3)</sup>. La dosis recomendada de azitromicina: 250-500 mg al día, tres días por semana, y durante un año (no existen datos más allá de este tiempo). Hay

que tener en cuenta que el tratamiento prolongado con azitromicina aumenta la incidencia de resistencias bacterianas, prolongación del intervalo QT y provoca alteraciones auditivas, por lo que será prioritario control estrecho<sup>(1,3)</sup>.

### Tratamiento no farmacológico

Fomentar intervenciones educativas y de auto-manejo que motiven, involucren y entrenen a los pacientes para que adapten positivamente sus conductas de salud, han demostrado tener un impacto positivo en el curso de la enfermedad, han mejorado los niveles de salud, la calidad de vida de los pacientes y ha disminuido el uso de los servicios sanitarios.

### Nutrición

La valoración del estado nutricional es fundamental en el paciente con EPOC, es importante evitar el bajo peso y la desnutrición, ya que repercute negativamente en el aparato respiratorio y la musculatura de las extremidades. Se debe hacer una valoración del estado nutricional en todos los pacientes diagnosticados de EPOC, mediante el IMC<sup>(18)</sup>, de esta forma, pacientes con malnutrición (definida por la Organización Mundial de la Salud como un IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) deben recibir consejo dietético y soporte nutricional.

El bajo peso conduce a una mayor pérdida de la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>), mientras que la obesidad se va a relacionar con otras comorbilidades, provocando mayor impacto en los síntomas, mayor alteración funcional restrictiva o de hiperrespuesta bronquial agravando la disnea. La obesidad conlleva limitación de la capacidad al ejercicio y puede asociarse a una apnea obstructiva del sueño (AOS) e hipoventilación.

Se debe tener en cuenta los niveles de vitamina D en pacientes EPOC. Si presentan niveles < 25 nmol/L se recomienda tratamiento sustitutivo con vitamina D, ya que la administración de esta parece reducir las exacerbaciones moderadas-graves<sup>(19)</sup>.

### Actividad física y rehabilitación pulmonar

La actividad física (AF) junto al abandono del hábito tabáquico son las medidas que más condicionan la progresión de la EPOC. La falta de actividad física se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad, de hospitalización y exacerbación<sup>(20)</sup>. Debe recomendarse la realización de actividad física de forma generalizada porque retrasa el deterioro de la función pulmonar, for-

talece la musculatura, disminuye la disnea y los ingresos por exacerbación, mejora el acondicionamiento cardiopulmonar, aumenta la supervivencia y presenta beneficios psicológicos, siendo importante indicar al paciente que adapte el ejercicio a su nivel de disnea, gustos y preferencias.

La rehabilitación pulmonar (RP) mejora la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC<sup>(21)</sup>. Incluye un entrenamiento muscular, educación y cambios en los estilos de vida con el fin de mejorar la condición física y psicológica de los pacientes con enfermedad respiratoria crónica y promover conductas para mejorar el estado de salud a largo plazo. Deben ser derivados a RP aquellos pacientes que con tratamiento farmacológico optimizado continúen presentando limitación por la disnea de grado  $\geq 2$  mMRC, o en el periodo comprendido en las 3 semanas después de una exacerbación<sup>(22)</sup>. El grupo de trabajo de la GesEPOC considera que debe realizarse AF moderada un mínimo de 30 minutos al día 5 días por semana<sup>(18)</sup>.

### Oxigenoterapia continua domiciliaria

Es un tratamiento que aumenta la supervivencia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria y ha demostrado reducir el número de exacerbaciones, hospitalizaciones y mejorar la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida<sup>(23)</sup>. Sus indicaciones en pacientes con EPOC, estando con tratamiento óptimo son:

- PaO<sub>2</sub>  $\leq$  55 mmHg o SpO<sub>2</sub>  $\leq$  88%.
- PaO<sub>2</sub> entre 55-59 mmHg en reposo, con SpO<sub>2</sub> del 88-89%, cuando presentan signos o síntomas secundarios de la hipoxemia: poliglobulia secundaria, insuficiencia cardiaca derecha, cor pulmonale, hipertensión pulmonar, edemas secundarios a insuficiencia cardiaca, arritmias o alteración del estado mental en relación con insuficiencia respiratoria<sup>(18)</sup>.

Se recomienda el uso de oxigenoterapia domiciliaria al menos 16 horas al día.

- Oxigenoterapia al esfuerzo: en los pacientes con EPOC estable y una desaturación arterial por debajo del 90% con el ejercicio, comprobada mediante la realización de una prueba de marcha de 6 minutos, se puede valorar la oxigenoterapia para deambular, debiendo comprobar su mejoría tras el tratamiento.
- Oxigenoterapia durante el sueño: la prescripción de OCD durante el sueño podría considerarse de

manera individualizada en aquellos pacientes con desaturaciones nocturnas ( $SpO_2 < 90\%$  durante más del 30% de la noche).

- Oxigenoterapia a alto flujo en situación estable: es un tratamiento recientemente introducido en pacientes EPOC. Mejora el aclaramiento mucociliar y el reclutamiento alveolar, reduce el espacio muerto y aumenta el lavado de  $CO_2$ . Actualmente poco se sabe sobre su utilidad en fase estable<sup>(18)</sup>.

### Ventilación no invasiva

Pacientes EPOC estables con hipercapnia y antecedentes de ingresos hospitalarios por insuficiencia respiratoria hipercápnica con acidosis, se podría contemplar la VMNI domiciliar a largo plazo. El objetivo de este tratamiento en la insuficiencia respiratoria crónica (IRC) es disminuir el trabajo de los músculos respiratorios y corregir la hipoxemia y/o hipercapnia, a través del aumento de la ventilación alveolar, mejorando así el intercambio gaseoso<sup>(24)</sup>.

### Deshabitación tabáquica

El tratamiento de la EPOC debe incluir el abandono tabáquico. Siendo el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad, es la medida más eficaz y costo-efectiva en el tratamiento de la EPOC, mejorando la salud de los pacientes y reduciendo la mortalidad. El abandono del tabaquismo ralentiza la progresión de la enfermedad<sup>(25)</sup>. Se debe ofrecer consejo a todos los fumadores en cada acto asistencial, basado en la terapia cognitivo-conductual y en el tratamiento farmacológico en caso necesario. Esta intervención, aumenta la tasa de abstinencia del tabaquismo a largo plazo (ver capítulo sobre tabaquismo en este manual).

### Vacunación

La vacunación es una estrategia que reduce el riesgo de exacerbaciones relacionadas con las infecciones víricas y bacterianas, reduciendo la morbimortalidad. Actualmente están recomendadas:

- Vacuna antigripal anual: con virus inactivados muertos o vivos, se recomiendan en todos los pacientes con EPOC una vez al año, con reducción del riesgo de neumonías, exacerbaciones, hospitalizaciones y, por tanto, disminuyendo la morbilidad.
- Vacuna antineumocócica (PCV13 y PPSV23): una revisión Cochrane<sup>(26)</sup> recomienda la vacunación

en pacientes mayores de 65 años y en individuos jóvenes con comorbilidad cardiovascular. Igualmente, un estudio realizado en pacientes con EPOC<sup>(27)</sup> demostró reducir el riesgo de neumonías en menores de 65 años con EPOC grave, por lo que las principales guías de práctica clínica la recomiendan<sup>(1,3)</sup>. La PPV23 precisa de revacunación a los 5 años. En cuanto a la vacuna conjugada de 13 serotipos, no precisa en los adultos dosis de recuerdo, y aporta una mayor memoria inmunológica. Ya que la EPOC confiere un riesgo elevado de enfermedad neumocócica invasiva y la mayoría de los pacientes son de edad avanzada, GesEPOC recomienda la vacunación antineumocócica con dicha vacuna conjugada<sup>(1)</sup>.

- Vacuna TDAP: en pacientes con EPOC para proteger del tétanos, difteria y tosferina, si no han sido vacunados en la adolescencia<sup>(1,3)</sup>.
- Vacunación frente a la COVID-19: en relación con la pandemia COVID-19, está indicada la vacunación frente a la infección por SARS-CoV-2<sup>(3)</sup>.

### Tratamiento quirúrgico en la EPOC

La bullectomía está indicada en pacientes con bullas gigantes (bulla que ocupa  $> 30\%$ ) con disnea limitante secundaria a la bulla o neumotórax espontáneos secundarios. Las técnicas de reducción de volumen endoscópicas han demostrado eficacia en casos seleccionados, por lo que pueden ser una opción en determinados pacientes.

El trasplante pulmonar está indicado en pacientes con EPOC muy seleccionados, mejorando la función pulmonar, el intercambio gaseoso, tolerancia al esfuerzo y calidad de vida. Para más información, recomendamos consultar la normativa SEPAR sobre trasplante pulmonar y el capítulo correspondiente en este manual.

### SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL PACIENTE CON EPOC ESTABLE

Una vez diagnosticado el paciente e iniciado el tratamiento, debe realizarse una adecuación de este en cada visita médica, en la que se deberán evaluar posibles cambios a nivel de riesgo, fenotipo o la aparición de nuevos rasgos tratables<sup>(3)</sup>. En la revisión, deben valorarse posibles obstáculos para el éxito del tratamiento, entre ellos, la adherencia y técnica

inhalatoria. Tras ver la respuesta clínica, se valorará la necesidad de ajustar el tratamiento, escalada o desescalada, cambiar el dispositivo o fármaco inhalado. Si a pesar de un tratamiento inhalado óptimo persisten los síntomas o las agudizaciones, se deben evaluar los rasgos tratables y la necesidad de tratamientos de segunda línea<sup>(3)</sup>.

### Seguimiento según la guía GOLD

Las modificaciones en el tratamiento durante el seguimiento en la GOLD 2022 están basadas en los síntomas y exacerbaciones<sup>(1)</sup>. Se debe siempre evaluar la adherencia y técnica inhalatoria y los aspectos no farmacológicos. Si el paciente responde al tratamiento inicial, es adecuado mantenerlo.

Si no responde, habría que considerar distintas premisas en función del síntoma objetivo a tratar:

#### Síntoma objetivo: persistencia de la disnea

- Paciente con monoterapia: escalar a terapia doble
- Paciente con terapia doble (LABA + LAMA): considerar cambiar de inhalador o bien cambiar a otra combinación (LABA + LAMA), investigar y tratar otras causas de disnea.
- Paciente con doble terapia (LABA + CI): considerar desescalada de corticoides inhalados (por falta de respuesta a corticoides inhalados o indicación inicial inadecuada) y cambiar a doble terapia LABA + LAMA o bien pasar a triple terapia (LABA + LAMA + CI).
- Pacientes con triple terapia (LABA + LAMA + CI): considerar desescalada de corticoides inhalados (por falta de respuesta a corticoides inhalados o indicación inicial inadecuada) y cambiar a doble terapia LABA + LAMA o bien cambiar a otra combinación (LABA + LAMA).

#### Síntoma objetivo exacerbaciones

- Paciente con monoterapia: escalar a terapia doble (LABA + LAMA) o (LABA + CI si eosinófilos  $\geq 300$ , o eosinófilos  $\geq 100$  y  $\geq 2$  exacerbaciones moderadas o 1 hospitalización).
- Paciente con doble terapia (LABA + LAMA).
  - Si eosinófilos mayor o igual a 100: escalar a triple terapia (LABA + LAMA + CI).
  - Si eosinófilos menor de 100: valorar añadir roflumilast (FEV<sub>1</sub> < 50% y bronquitis crónica).

**Cuestionario de control clínico en la EPOC**

**Estabilidad**

A1: ¿Cómo se encuentra usted desde la última visita?

Mejor  Igual  Peor

E1: ¿Ha presentado alguna agudización en los últimos 3 meses?

No  Sí

Estable (Se deben cumplir los dos criterios)  Inestable (Si se cumple cualquiera de los criterios)

**Impacto**

I1: ¿Cuál es el color del esputo de los últimos días?

Blanco / limpio o sin esputo  Oscuro / Sucio

I2: ¿Cuántas veces utilizó la medicación de rescate en la última semana?

RP: la escalera que precede la medicación de rescate, con independencia del número de inhalaciones que utiliza cada vez

< 3 veces / semana  > 3 veces / semana

I3: ¿Cuánto tiempo (en promedio) ha pasado al día en la última semana?

$\geq 30$  minutos al día  < 30 minutos al día

I4: ¿Cuál es el grado de disnea actual (escala mMRC)?

FEV<sub>1</sub>  $\geq 50\%$  / Disnea 0 - 1  FEV<sub>1</sub> < 50% / Disnea 0 - 2  FEV<sub>1</sub>  $\geq 50\%$  / Disnea  $\geq 2$   FEV<sub>1</sub> < 50% / Disnea  $\geq 3$

Bajo impacto (Se deben cumplir 3 de los 4 criterios)  Alto impacto (Si se cumplen al menos 2 criterios)

Grado 0: Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso  
Grado 1: Disnea al andar rápido en llano, o al subir una pendiente poco pronunciada  
Grado 2: La disnea impide mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano, u obliga a detenerse o disminuir al andar en llano al propio paso  
Grado 3: al andar en llano menos de 300 metros  
Grado 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

**Control**

Estabilidad <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> Bajo impacto	Inestabilidad <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> Alto impacto
<input type="checkbox"/> Control (Se deben cumplir los dos criterios)	<input type="checkbox"/> No control (Si se cumple cualquiera de los criterios)

Figura 4. Cuestionario de control clínico en la EPOC. (Tomada de GesEPOC 2021).

- Paciente con doble terapia (LABA + CI): escalar a triple terapia (LABA + LAMA + CI).
- Paciente con triple terapia (LABA + LAMA + CI): valorar añadir roflumilast y/o azitromicina en exfumadores.

### Seguimiento según la guía GesEPOC

El control del tratamiento debe hacerse en cada visita médica, y para ello GesEPOC propone utilizar el control de la EPOC mediante la aplicación de una escala diseñada y validada para facilitar las decisiones terapéuticas, que se basa en una serie de variables de fácil obtención en cada visita que evalúan la estabilidad y el nivel de impacto de la enfermedad<sup>(3)</sup> (Fig. 4). Además de valorar el control, será necesario valorar los cambios en el nivel de riesgo y fenotipo como se expone en la figura 3.

Aspectos a valorar en cada consulta médica:

#### Adherencia terapéutica

La adherencia terapéutica juega un papel clave en las enfermedades crónicas, como es la EPOC. Se estima un porcentaje de adhesión terapéutica del 51%.

Disponemos de un cuestionario validado específico para la evaluación objetiva del cumplimiento terapéutico de la medicación inhalada, el Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI). Es un cuestionario sencillo que nos permite detectar el mal cumplimiento de la terapia inhalada y valorar el tipo de falta de cumplimiento. Sin embargo, este tipo de cuestionarios tan subjetivos deben combinarse con otro método más objetivo, como los registros de dispensación de receta electrónica. La combinación de los dos métodos nos permitirá valorar la adhesión terapéutica. Si esta es baja, se relaciona con mayor riesgo de exacerbaciones, aumento de número de hospitalizaciones y mortalidad<sup>(28)</sup>.

Para promover y mejorar la adherencia terapéutica es de vital importancia la educación en la patología, y conseguir implicar al paciente y/o cuidador.

### Técnica inhalatoria

La vía inhalatoria, es la vía de elección para la administración de la mayoría de los fármacos utilizados en pacientes con EPOC, su principal inconveniente radica en la dificultad que presentan estos pacientes en la utilización correcta de los dispositivos. Un mal uso del dispositivo inhalatorio se relaciona con peor control de la enfermedad, y por tanto un mayor riesgo de exacerbaciones. En cada visita, es necesario corroborar la técnica inhalatoria, corregir errores y adiestrar al paciente en su uso. Se debe tener en cuenta que el uso de diferentes dispositivos en un mismo paciente aumenta el riesgo de errores en la técnica.

Existen diferentes dispositivos inhalatorios (Tabla 2), es necesario asegurarse que el paciente realiza correctamente la técnica y que tiene capacidad inspiratoria suficiente para la liberación del fármaco en el dispositivo seleccionado. La elección de un dispositivo de inhalación debe hacerse de manera individualizada, teniendo en cuenta el acceso, el coste y las habilidades y preferencias de los pacientes.

### BIBLIOGRAFÍA

- Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - 2022. Disponible en: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports/>
- Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. Arch Bronconeumol. 2021; 57(1): 61-9.
- Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2022; 58: 69-81.
- Cabrera C, Casanova C, Marín Trigo JM, de Torres Tajés JP, Sicilia Torres R, González JM, et al. Validación pronóstica según los criterios de la GesEPOC 2017. Arch Bronconeumol. 2019; 55: 409-13.
- Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the international Lung Cancer Consortium. Am J Epidemiol. 2012; 176(7): 573-85.
- López-Campos JL, Almagro P, Gómez JT, Chiner E, Palacios L, Hernández C, et al. Actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC): comorbilidades, auto-manejo y cuidados paliativos. Arch Bronconeumol. 2022; (in press).
- 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(6): 324-35.
- Pérez-de-Llano L, Cosío BG; CHACOS study group. Asthma-COPD overlap is not a homogeneous disorder: further supporting data. Respir Res. 2017; 18: 183.
- Pérez de Llano L, Miravittles M, Golpe R, Álvarez-Gutiérrez FJ, Cisneros C, Almonacid C, et al. A Proposed Approach to Chronic Airway Disease (CAD) Using Therapeutic Goals and Treatable Traits: A Look to the Future. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020; 15: 20912100.
- Fernández Guerra J, García Jiménez JM, Marín Sánchez F. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tratamiento de la fase estable. En: Soto Campos JG, ed. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 321-31.
- Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Laserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonist for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (3): CD006001.
- Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008; 3(1): 127-36.
- Martínez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, Orevillo C, Darken P, Martin UJ, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. Chest. 2017; 152(6): 1169-78.
- Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. Respir Res. 2019; 20(1): 238.
- 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(18): 1671-80.
16. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (7): CD001287.
  17. Martínez-García MA, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2018; 54(2): 88-98.
  18. Cosío BG, Hernández C, Chiner E, Gimeno-Santos E, Pleguezuelos E, Seijas N, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento no farmacológico. *Arch Bronconeumol.* 2022 (in press).
  19. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax.* 2019; 74(4): 337-45.
  20. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, de Batlle J, Rabinovich RA, Raste Y, et al.; PROactive consortium. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax.* 2014; 69(8): 731-9.
  21. Koolen EH, van Hees HW, van Lummel RC, Dekhuijzen R, Djamin RS, Spruit MA, et al. "Can do" versus "do do": A Novel Concept to Better Understand Physical Functioning in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med.* 2019; 8(3): 340.
  22. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, Mazor KM, Priya A, Spitzer KA, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *JAMA.* 2020; 323(18): 1813-23.
  23. León Jiménez A. Guía Clínica de oxigenoterapia domiciliaria. *Rev Esp Patol Torac.* 2014; 26(Suppl 2): 1-93.
  24. Egea-Santaolalla CJ, Chiner Vives E, Díaz Lobato S, Mangado NG, Lujan Tomé, M, Mediano San Andrés O. Ventilación mecánica a domicilio. *Open Respir Arch.* 2020; 2: 67-88.
  25. De Higes Martínez EB, Perera López L. Manejo diagnóstico y tratamiento del tabaquismo en la práctica clínica diaria. En: *Manual Separ de Procedimientos.* Barcelona: Ed. Respira-SEPAR; 2015.
  26. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (11): CD001390.
  27. Alfageme I, Vázquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M, et al. Clinical efficacy of antipneumococcal vaccination inpatients with COPD. *Thorax.* 2006; 61: 189-95.
  28. Plaza V, López-Viña A, Cosío BG; en representación del Comité Científico del Proyecto TAI. Test of Adherence to Inhalers. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(7): 360-1.