

Manejo de agudizaciones en EPOC. Nuevos aspectos

J.L. López-Campos, B. Ruiz Duque, R. Reinoso Arijá

CONCEPTO E IMPORTANCIA

Dentro de la expresión clínica de la EPOC, con frecuencia, su curso clínico crónico y frecuentemente progresivo se ve alterado por empeoramientos agudos de los síntomas, habitualmente acompañados de aumento de mediadores inflamatorios y con empeoramiento funcional que han venido a denominarse como agudizaciones o exacerbaciones. A pesar de que el clínico tiene claro qué es una agudización, las definiciones operativas que se han hecho aún no han alcanzado un acuerdo unánime en la comunidad científica. Consecuentemente en los últimos años se han propuesto distintas definiciones de agudización (Tabla 1). Estas definiciones no son totalmente superponibles, tienen sus matices y no están exentas de controversia.

Probablemente el cambio conceptual más relevante es la definición de GesEPOC 2021⁽¹⁾ que emplea el término de síndrome de agudización de la EPOC. En esta nueva concepción la agudización del paciente con EPOC se considera un síndrome consecuencia de distintos mecanismos etiopatogénicos, todos ellos con una expresión clínica similar. Como nota importante, la neumonía se considera parte del síndrome de agudización de la EPOC para GesEPOC 2021.

Durante la presentación clínica de la EPOC, es frecuente encontrar pacientes cuyas agudizaciones se acumulan en racimos. En este sentido, se ha descrito que la aparición de una agudización condiciona las futuras agudizaciones cada vez más repetidas y cercanas en el tiempo⁽²⁾. Por este motivo, GesEPOC 2021

TABLA 1. Definiciones de agudización según diferentes documentos de recomendaciones.

Documento	Definición
GOLD 2022 ⁽⁴⁷⁾	Empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que necesita un tratamiento adicional
GesEPOC 2021 ⁽¹⁾	Episodio de inestabilidad clínica que se produce en un paciente con EPOC como consecuencia del agravamiento de la limitación espiratoria al flujo aéreo o del proceso inflamatorio subyacente y se caracteriza por un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios respecto de la situación basal del individuo
Estrategia nacional 2009 ⁽⁴⁸⁾	Cambio agudo en la situación clínica basal de la persona enferma, más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos tres síntomas y que precisa un cambio terapéutico
ROMA 2021 ⁽⁴⁹⁾	En un paciente con EPOC, una exacerbación es un evento caracterizado por disnea y/o tos y esputo que empeoran durante ≤ 14 días, que pueden ir acompañados de taquipnea y/o taquicardia y a menudo se asocia con un aumento de la inflamación sistémica causada por una infección de las vías respiratorias, la contaminación u otra afectación de las vías respiratorias

diferencia conceptualmente entre fracaso terapéutico (empeoramiento de los síntomas que acontece durante una agudización y que requiere un cambio de estrategia terapéutica), recaída (un nuevo empeoramiento de síntomas tras la finalización del tratamiento y antes de que transcurran 4 semanas del anterior episodio) y recurrencia (cuando los síntomas reaparecen durante el año subsiguiente a una agudización).

Sabemos que las agudizaciones producen empeoramiento de los síntomas, aumentando la morbilidad, empeoran la calidad de vida, aumentan el deterioro funcional, se relacionan con diversas comorbilidades, empeoran los hallazgos clínicos referidos por los pacientes y, finalmente, se relacionan con la progresión y el pronóstico de la enfermedad, con un notable impacto pronóstico y una carga sobre el sistema sanitario⁽⁵⁾. Por tanto, la disminución de las agudizaciones se ha establecido como unos de los objetivos prioritarios en el tratamiento de la EPOC.

ETIOLOGÍA

La etiología más frecuente de las agudizaciones son las infecciones respiratorias, ya sean bacterianas o víricas. Algunos estudios con muestras endoscópicas han observado que al menos el 50% de los pacientes tienen presencia de alguna bacteria durante una agudización⁽⁴⁾ y que la adquisición de nuevas colonias bacterianas precipita una agudización⁽⁵⁾. La presencia de coinfección por bacterias y virus se ha descrito hasta en un 25% de los pacientes hospitalizados⁽⁶⁾. Además, la polución y sus cambios se han descrito como un potencial desencadenante de agudizaciones⁽⁷⁾. Sin embargo, alrededor de un tercio de las agudizaciones son de etiología desconocida.

DIAGNÓSTICO

Cuando un paciente acude a un servicio sanitario refiriendo un aumento de sus síntomas respiratorios, el clínico debe concentrarse en resolver tres cuestiones: 1) cuál es el diagnóstico, 2) cuál es su gravedad y 3) si hay algún rasgo que haga pensar que tiene algunas características que sean tratables en ese contexto clínico.

Diagnóstico de agudización

Es importante tener presente que el diagnóstico de agudización es clínico, basado en síntomas. Esta afirmación tiene varias consecuencias. Primero, que

un empeoramiento de los síntomas respiratorios en un paciente con EPOC puede ser debido a numerosas circunstancias que incluyen causas respiratorias (por ejemplo, neumonía de la comunidad, tromboembolismo de pulmón, neumotórax, etc.) y no respiratorias (por ejemplo, un evento coronario agudo, insuficiencia cardíaca, clínica psiquiátrica, problemas sociales, etc.). Por tanto, un empeoramiento de los síntomas respiratorios no tiene por qué ser siempre una agudización de la EPOC⁽⁸⁾. Todas estas posibles causas de aumento de síntomas respiratorios tienen sus propios protocolos diagnóstico-terapéuticos de actuación. Consecuentemente, un primer paso es saber diagnosticar y diferenciar estos diagnósticos alternativos que pueden complicar la EPOC pero no deben ser considerados como agudizaciones sino como complicaciones⁽⁹⁾. Además, es frecuente encontrar una descompensación clínica mixta cardiológica y respiratoria, estableciendo cuadros clínicos mixtos en los que resulta muy difícil determinar qué órgano está condicionando el evento agudo de manera más importante⁽¹⁾. Finalmente, para diagnosticar una agudización de la EPOC, un paso previo necesario y a priori evidente es que el paciente esté diagnosticado de EPOC. Sin embargo, aunque esto es lo deseable, la realidad clínica nos dice que muchos pacientes con diagnóstico de agudización de EPOC no tienen un diagnóstico de EPOC firme realizado antes del evento agudo⁽¹⁰⁾. En estos casos no hay una actitud uniformemente recogida en las guías, pero lo razonable es descartar otras causas de empeoramiento y poner el diagnóstico de EPOC como probable o posible, pendiente de confirmación.

Valoración de la gravedad de la agudización

La valoración de la gravedad resulta un aspecto clave para decidir dónde se realizará el abordaje terapéutico. Tradicionalmente se han empleado datos de la presentación clínica, de la exploración física y de la valoración del intercambio gaseoso. Sin embargo, este tipo de valoración semicuantitativa puede ser confusa y aporta cierto grado de variabilidad en la categorización de los pacientes. En este sentido GesEPOC 2021 hace una propuesta de categorización de los pacientes (Tabla 2) que establece 4 grupos de gravedad según la estratificación del riesgo basal, el grado de disnea medica por la mMRC, el nivel de consciencia, la frecuencia respiratoria y el intercambio de gases.

TABLA 2. Criterios de gravedad del síndrome de agudización de la EPOC, según GesEPOC 2021.

Situación basal		Valoración del episodio agudo			
Estratificación de riesgo basal		Disnea (mMRC)	Alteración nivel de consciencia	Frecuencia respiratoria	Intercambio de gases
Leve ⁽¹⁾	Bajo riesgo	≤ 2	Ausente	< 24	SaO ₂ ≥ 95%
Moderado ⁽²⁾	Alto riesgo			24-30	SaO ₂ ≥ 90-94%
Grave ⁽³⁾	Cualquier estratificación de riesgo	≥ 3	Somnolencia	≥ 30	PaO ₂ ≥ 60 mmHg o SaO ₂ < 90%
Muy grave ⁽⁴⁾			Estupor/coma		pH < 7,3 PaCO ₂ ≥ 60 mmHg

⁽¹⁾Se deben cumplir todos los criterios.

⁽²⁾Cualquier criterio gris oscuro.

⁽³⁾Cualquier criterio blanco, con independencia del nivel de riesgo basal.

⁽⁴⁾Cualquier criterio gris claro, con independencia del nivel de riesgo basal.

En los últimos años se han desarrollado escalas pronósticas para aplicarse en las urgencias hospitalarias que permiten cuantificar el riesgo de mortalidad a corto plazo. Algunas de estas escalas son la BAP-65 se basa en los niveles de nitrógeno ureico, el estado mental, la frecuencia cardíaca y la edad⁽¹¹⁾, de manera análoga a la escala CURB-65 de la neumonía. Otra escala conocida es DECAF que utiliza 5 predictores de mortalidad (disnea basal, eosinopenia, consolidación, acidemia y fibrilación auricular). Este índice ha demostrado una excelente discriminación para mortalidad, siendo más preciso que otros predictores clínicos de mortalidad⁽¹²⁾. Su puntuación total tiene una relación directa con el riesgo de mortalidad durante el episodio agudo con puntos de corte bien definidos que separan nítidamente grados de gravedad, lo que permite identificar distintas gravedades. Consecuentemente, GesEPOC 2021 recomienda usar esta escala⁽¹⁾. Otras escalas pronósticas son DeCOPD, desarrollada por un grupo español⁽¹³⁾, la escala de Roche y cols.⁽¹⁴⁾, el sistema NEWS⁽¹⁵⁾ o la escala del grupo IRYSS-COPD⁽¹³⁾, entre otras.

Tipo de agudización

Cada día tenemos más evidencia de que las agudizaciones no son todas iguales. Además de su distinta gravedad, el sustrato inflamatorio parece cambiar entre pacientes y se han descrito diversos tipos de agudizaciones con implicaciones clínicas^(16,17). Esto ha llevado a proponer algoritmos de diferenciación de agudizaciones que pueden indicar el futuro en la valoración personalizada de las agudizaciones⁽¹⁸⁾. Actualmente,

sería deseable encontrar perfiles de pacientes con una mayor respuesta a los dos pilares del tratamiento farmacológico de la agudización que son los antibióticos y los corticoides sistémicos. En este contexto GesEPOC 2021 establece lo que denomina rasgos tratables de la agudización (Tabla 3) que nos identifican situaciones clínicas con biomarcadores y tratamientos concretos.

Estudios complementarios

Para evaluar tanto el diagnóstico como su gravedad o los rasgos fenotípicos, será necesario realizar algunas pruebas complementarias:

- **Valoración del intercambio gaseoso.** Probablemente la prueba complementaria más importante. Nos indicará si el paciente está o no en insuficiencia respiratoria, la necesidad de oxígeno suplementario o la indicación de ventilación mecánica. La evaluación más rápida se hace con pulsioximetría midiendo la saturación de oxígeno. En casos graves es necesario realizar una gasometría arterial para obtener los datos de presión parcial de oxígeno, presión parcial de anhídrido carbónico y pH.
- **Radiología torácica.** A todo paciente con una gravedad suficiente como para ser evaluado en un servicio de urgencias hospitalario debe realizarse una radiografía simple del tórax para descartar otros diagnósticos. Otras técnicas radiológicas se emplearán para casos concretos, por ejemplo, un angio-TC para la sospecha de embolia pulmonar.
- **Ecografía torácica.** La ecografía ha demostrado ser de gran utilidad para el diagnóstico rápido y a pie de cama de la insuficiencia cardíaca descom-

TABLA 3. Rasgos tratables de la agudización según GesEPOC 2021⁽¹⁾.

Rasgos tratables	Biomarcador	Tratamiento
Rasgos tratables endotópicos		
Infección bacteriana	Color del esputo PCR (≥ 20 mg/L)	Antibiótico
Inflamación Th2	Eosinofilia periférica (≥ 300 cel/mm ³)	Corticoides sistémicos
Disfunción ventricular	NT-proBNP	Diuréticos, beta-bloqueantes, ARA-II, IECAs
Isquemia miocárdica	Troponina	Antiagregantes, beta-bloqueantes
Rasgos tratables funcionales		
Insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica	PaO ₂ inferior a 60 mmHg	Oxigenoterapia
Insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica	PaCO ₂ > 45 mmHg	Evitar sedantes
Acidosis respiratoria	pH < 7,35	Considerar ventilación no invasiva
Rasgos tratables de imagen (Rx tórax/TC torácico)		
Neumonía	Infiltrado parénquima pulmonar	Antibiótico
Embolia pulmonar	Defecto de repleción vascular	Anticoagulación
Hipertensión pulmonar	Relación arteria pulmonar/aorta > 1	Valorar oxigenoterapia
Bronquiolitis infecciosa	Árbol en brote	Valorar antibiótico
Bronquiectasias	Bronquiectasias	Valorar antibiótico
Rasgos de estilo de vida o conductuales		
Baja adhesión terapéutica	Cuestionarios de adhesión (TAI, etc.)	Educación sanitaria
Técnica inhalatoria incorrecta	Revisión de la técnica (cuestionarios)	Entrenamiento
Problemática social	Evaluación social y de dependencia (Pfeiffer, etc.)	Programas de apoyo social

PaO₂: presión parcial de oxígeno; PaCO₂: presión parcial de anhídrido carbónico.

pensada, neumonía, tromboembolismo pulmonar, neumotórax, derrame pleural y pericárdico, o de la disfunción muscular diafragmática. Mediante protocolos como el denominado *Bedside Lung Ultrasonography in Emergency* (BLUE)^(19,20).

- **Electrocardiograma.** En caso de necesitar una evaluación cardiológica es necesario realizar un electrocardiograma en el que evaluemos alteraciones del ritmo y de la repolarización, al menos. Es frecuente encontrar la fibrilación auricular asociada y puede ser consecuencia o causa de una exacerbación de un empeoramiento clínico.
- **Hemograma.** La realización de un hemograma nos aporta dos datos relevantes. Por un lado, la serie roja nos indicará si el paciente tiene algún tipo de anemia y su gravedad o, por el contrario,

poliglobulia. Por otro lado, la serie blanca puede ser útil para sospechar un origen infeccioso⁽²¹⁾.

- **Bioquímica.** El estudio de las alteraciones en los electrolitos, la bioquímica hepática o la función renal puede mostrar alteraciones de comorbilidades con impacto clínico y pronóstico en la agudización, por lo que es necesaria su determinación en el ámbito hospitalario. Además, dependiendo de la sospecha clínica se pueden solicitar marcadores plasmáticos como el dímero D, troponina o el péptido natriurético.
- **Expresión de virus.** Actualmente, es necesario estudiar los virus como causa desencadenante de esta agudización, mediante una muestra de secreciones respiratorias mediante una prueba de reacción en cadena de las polimerasas. En prin-

cipio deberían determinarse virus influenza, virus respiratorios sincitial y SARS-CoV-2.

- **Cultivo de esputo.** En principio no está recomendado como prueba de rutina. Su potencial aplicabilidad sería la de detectar infecciones bacterianas para decidir sobre la antibioterapia a aplicar. Sin embargo, la frecuente mala calidad de la muestra y la tardanza de varios días en obtener resultados definitivos, la hacen poco práctica en las urgencias hospitalarias. En pacientes con agudizaciones frecuentes, obstrucción grave o agudizaciones con necesidad de ventilación mecánica, se debe realizar un cultivo de esputo para determinar la presencia de bacilos gramnegativos.

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico

La estrategia del tratamiento farmacológico de la agudización se basa en 4 pilares que se identifican por las letras ABCD. A de antibióticos, B de broncodilatadores, C de corticoides y D de dispositivos.

Antibioterapia

Debido a que las infecciones son la causa más frecuente de agudización el uso de antibióticos constituye otro de los pilares del tratamiento farmacológico. En relación a los antibióticos, el clínico debe plantearse dos cuestiones principales, su indicación y cuál utilizar. En principio, los antibióticos deben usarse para el tratamiento de las infecciones bacterianas. Por esto, deberían usarse tan solo en las agudizaciones de origen bacteriano o que se compliquen con una infección bacteriana. Sin embargo, la determinación en la práctica diaria del origen bacteriano de una agudización es problemático. Tradicionalmente, las normativas recomiendan usar antibióticos en paciente que tengan los tres síntomas cardinales de Anthonisen⁽²²⁾, los que tengan dos, siempre que uno sea la purulencia del esputo, o bien aquellos que requieran ventilación mecánica invasiva o no invasiva, por su gravedad. A pesar de que un esputo purulento no siempre equivale a tratamiento con antibióticos⁽²³⁾, sigue siendo el marcador más usado. Actualmente, los criterios para iniciar una terapia antibiótica según GesEPOC 2021 son la purulencia del esputo, la necesidad de soporte ventilatorio y, además, una elevación de la proteína C reactiva ≥ 20 mg/dl aunque no tenga esputo puru-

lento⁽¹⁾, a lo que hay que añadir la presencia de una neumonía de la comunidad.

Una vez decidida la indicación de antibioterapia, el siguiente paso es decidir qué antibióticos usar. En este punto es importante poder sospechar qué germen o gérmenes pueden estar causando la infección. Sabemos que los patógenos más frecuentes son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. Sin embargo, en pacientes más graves los bacilos gramnegativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, adquieren una mayor importancia. Debido a que la sensibilidad antibiótica es distinta para ambos grupos, resulta importante discernir si la infección bacteriana está o no producida por *Pseudomonas*. Sin embargo, no disponemos de herramientas rápidas que nos permitan identificar *Pseudomonas* como causante de la infección en urgencias. Por tanto, actualmente se recomienda hacer una valoración del riesgo epidemiológico y sospechar riesgo de infección por *Pseudomonas* en pacientes con uso de más de 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año, una función pulmonar con un FEV₁ < 50%, la presencia de bronquiectasias significativas o el aislamiento previo de *Pseudomonas* en esputo en fase estable o en una agudización previa⁽²⁴⁾. Según estas normas, el tratamiento antibiótico de elección y las dosis de cada antibiótico según GesEPOC 2021 están resumidos en la tabla 4.

Broncodilatadores de acción corta

La agudización produce un empeoramiento de la función pulmonar y un aumento de los síntomas. Por este motivo, el reforzamiento de la broncodilatación mediante la administración de broncodilatadores constituye un eje común de actuación en todas las agudizaciones si no hay contraindicación. Las principales características de esta broncodilatación pueden resumirse en los siguientes puntos:

- El tratamiento broncodilatador se añade a su tratamiento de base. Sabemos que los broncodilatadores de larga duración son mejores que los de corta en el tratamiento de la EPOC estable⁽²⁵⁾. Por otro lado, durante una agudización, con una situación clínica adversa, parece un mal momento para suspender su broncodilatación basal de mantenimiento. Además, disponemos de evidencia que los broncodilatadores de corta siguen funcionando cuando se está en tratamiento con fármacos de larga duración⁽²⁶⁾.

TABLA 4. Antibioterapia empírica. Elección del antibiótico, según GesEPOC 2021⁽¹⁾.

Gravedad	Gérmes	Elección
Leve	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina-ácido clavulánico • Cefditoreno • Levofloxacino* • Moxifloxacino*
Moderada	Igual que leves más <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina y enterobacterias	<ul style="list-style-type: none"> • Cefditoreno • Levofloxacino* • Moxifloxacino*
Grave-muy grave sin riesgo de <i>Pseudomonas</i>	Igual que leves más <i>S. pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a penicilina y enterobacterias	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina-ácido clavulánico • Ceftriaxona • Cefotaxima • Levofloxacino* • Moxifloxacino*
Grave-muy grave con riesgo de <i>Pseudomonas</i>	Igual que moderadas más <i>P. aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • β-lactámico con actividad antipseudomónica** • Alternativa: quinolonas* con actividad antipseudomónica***

*Las agencias reguladoras de medicamentos recomiendan evitar fluoroquinolonas si existe alternativa terapéutica debido a sus efectos adversos.

**Piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam.

***Ciprofloxacino 500-750 mg cada 12 horas o levofloxacino 500 mg cada 12 horas.

- La vía de administración es la inhalada. Habitualmente se administran mediante cartuchos presurizados con cámara de inhalación. La alternativa es usar terapia nebulizada. La eficacia de la terapia nebulizada no es superior al cartucho presurizado con cámara⁽²⁷⁾ y el cartucho con cámara además tiene efecto de entrenamiento y de refuerzo positivo para el uso de la cámara espaciadora. Por otro lado, durante la pandemia de SARS-CoV-2 han surgido dudas sobre la seguridad en la transmisión del coronavirus en el ámbito urgencias con las terapias nebulizadas⁽²⁸⁾. Se debe usar terapia nebulizada cuando la taquipnea dificulta la correcta utilización de la cámara.
- Las dosis recomendadas son, para el caso del salbutamol, de 400 a 600 g/4 a 6 h (4-6 inhalaciones/4-6 h) o terbutalina 500 a 1.000 μ g/4-6 h (1-2 inhalaciones/6 h) y en el caso de ipratropio de 80 a 120 μ g/4-6 h (4-6 inhalaciones c/4-6 h). En el caso de utilizar la medicación nebulizada la pauta será de 2,5 a 5 mg de salbutamol o 0,5 a 1 mg de ipratropio cada cuatro a seis horas⁽¹⁾.
- La potencia broncodilatadora entre broncodilatadores agonistas β_2 de corta duración (SABA) y antimuscarínicos de corta duración (SAMA) es

similar^(29,30). Sin embargo, los SABA suelen tener un inicio de acción más rápido. Por este motivo suelen ser más preferidos que los SAMA.

- No existen evidencias consistentes que indiquen que unir SABA y SAMA durante la agudización sea mejor que dar uno solo de ellos⁽³⁰⁾.

Corticoides sistémicos

El uso de corticoides sistémicos en la agudización de la EPOC aceleran la mejoría de los síntomas, mejorar la función pulmonar y disminuye la probabilidad del fracaso terapéutico sin un claro impacto en mortalidad^(31,32). Sin embargo, algunos estudios sugieren que los pacientes con bajo contejo de eosinófilos en sangre periférica pueden tener una respuesta inferior^(33,34). Consecuentemente, GesEPOC 2021 sugiere la utilización de corticoides sistémicos según el contejo de eosinófilos en sangre. Especialmente en aquellos con cifras superiores a 300 cel/ μ l⁽¹⁾. Las principales características del uso de los corticoides pueden resumirse en los siguientes puntos:

- La dosis recomendada es de 0,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente.
- La duración recomendada de un máximo de cinco días en la agudización moderada y un máximo

de 14 días en la grave o muy grave^(31,35,36) No hay evidencia de que agudizaciones más graves requieran más dosis.

- Aunque no se han observado diferencias entre la administración intravenosa o la oral, la vía parenteral es preferible para agudizaciones graves o muy graves⁽³¹⁾.
- Alternativamente, la vía inhalada con budesonida nebulizada se ha probado con eficacia adecuada, aunque a un mayor coste⁽³⁷⁾ y con una dosis aún no estandarizadas⁽³⁸⁾.
- Una dosis de 40 mg de prednisona hasta 14 días parece segura en relación al eje hipotálamo-hipofisario⁽³⁹⁾. Es preferible por tanto dar la dosis completa durante todos los días de tratamiento, antes que acortar la duración del tratamiento para hacer un descenso precoz progresivo de la dosis.

Tratamiento no farmacológico

- **Oxigenoterapia.** La oxigenoterapia constituye otro de los pilares del tratamiento. Uno de los principales efectos perjudiciales de la agudización es la hipoxemia, con repercusiones sistémicas bien conocidas. Su tratamiento es la administración externa de oxígeno. Se debe administrar la cantidad necesaria para evitar la hipoxemia. Tras la instauración de la oxigenoterapia es necesario comprobar el intercambio gaseoso y el equilibrio ácido-base mediante una gasometría arterial tras media hora de tratamiento, con objeto de detectar situaciones de hipercapnia y acidosis respiratoria. Las diversas formas y dosis de administración de oxigenoterapia en el paciente agudo salen de los objetivos de este capítulo. Recientemente se ha comenzado a utilizar oxigenoterapias de alto flujo en el contexto de la agudización, presentándose como una manera de oxigenación que no implica un mayor riesgo de intubación ni de mortalidad⁽⁴⁰⁾.
- **Soporte ventilatorio.** El análisis pormenorizado de la ventilación mecánica invasiva y no invasiva en el paciente agudo queda fuera de los objetivos del presente capítulo. Brevemente, la aplicación de la ventilación mecánica no invasiva en el paciente EPOC agudizado ha demostrado tener un impacto positivo en términos pronósticos tanto en planta de hospitalización como en unidades de cuidados intensivos^(41,42). Las indicaciones de ventilación mecánica no invasiva según GesEPOC 2021 son presentar una acidosis respiratoria (pH

TABLA 5. Criterios de ingreso hospitalario según GesEPOC 2021⁽¹⁾.

- Ausencia de mejoría tras tratamiento correcto y observación de 6-12 horas
- Acidosis respiratoria (pH < 7,35)
- PaO₂ < 55 mmHg
- PaCO₂ > 50 mmHg en pacientes sin hipercapnia previa
- Necesidad de ventilación mecánica no invasiva
- Neumonía, siempre que se cumplan los criterios específicos de gravedad de la neumonía que indican ingreso
- Presencia de complicaciones o comorbilidades graves:
 - Derrame pleural
 - Neumotórax
 - Enfermedad venosa tromboembólica
 - Traumatismo torácico con fracturas costales
 - Alteraciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmias no controladas)
 - Anemia grave
- Soporte domiciliario insuficiente

< 7,35) con hipercapnia (PaCO₂ > 45 mmHg) a pesar de tratamiento óptimo⁽¹⁾. Entre sus contraindicaciones figuran la parada respiratoria, la inestabilidad cardiovascular, la somnolencia que impida la colaboración del paciente, el alto riesgo de aspiración, una cirugía facial o gastroesofágica reciente, anomalías nasofaríngeas y en quemados.

- **Rehabilitación.** La rehabilitación respiratoria ha demostrado numerosos beneficios clínicos en el paciente con EPOC estable. Recientemente estamos comenzando a obtener evidencia de su eficacia y seguridad como tratamiento durante la agudización⁽⁴³⁾. Además, también se han descrito efectos positivos de los programas de rehabilitación después de la agudización para evitar ingresos y mejorar el estado de salud⁽⁴⁴⁾.

INGRESO Y ALTA HOSPITALARIOS

Los criterios para considerar un ingreso hospitalario según GesEPOC 2021 están resumidos en la tabla 5. Aunque muchos de estos criterios son ampliamente consensuados por diversos documentos de recomendaciones, en muchos casos es necesario tomar una decisión individualizada según las características clínicas de la agudización teniendo en cuenta aspectos sociales y de recursos^(45,46). Las distintas normativas por lo general aportan criterios para definir el paciente que

TABLA 6. Recomendaciones de tratamiento al alta hospitalaria, según GesEPOC 2021⁽¹⁾.

- Abstinencia tabáquica
- Recomendación de ejercicio regular. Valorar rehabilitación pulmonar tras hospitalización
- Mantener y ajustar el tratamiento habitual, según fenotipo clínico y rasgos tratables:
 - Revisar la técnica inhalatoria del enfermo
 - Fenotipo no agudizador: LAMA + LABA
 - Fenotipo agudizador no eosinofílico: LAMA + LABA. Se puede considerar añadir CSI (triple terapia) en pacientes con recuento de eosinófilos en sangre periférica > 100 células/mm³
 - Fenotipo agudizador eosinofílico: LABA/CSI o triple terapia (LAMA + LABA + CSI), según intensidad del cuadro
 - Evaluar y tratar diferentes rasgos tratables
 - Oxigenoterapia: reajustar según necesidades
- Antibióticos si se cumplen las indicaciones
- Corticoides orales: 0,5 mg/kg/día durante 5-14 días
- Ventilación mecánica no invasiva domiciliaria. Considerarla en pacientes con agudizaciones acidóticas recurrentes y/o en paciente que asocian
- Hipoventilación por otras causas (síndrome de apnea-hipoapnea, obesidad-hipoventilación, etc.)
- Control clínico en 72 horas y revisión en 2-4 semanas
- Asegurar adhesión terapéutica
- Planificación de cuidados de enfermería
- Garantizar continuidad asistencial

LABA: beta₂-adrenérgicos de acción prolongada; LAMA: antimuscarínicos de acción prolongada; CSI: corticoides inhalados.

podría continuar su tratamiento en el domicilio. Una vez que se decide el alta hospitalaria, existen una serie de actuaciones que deben ser llevadas a cabo y que están resumidas en la tabla 6.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021; S0300-2896(21)00166-6.
2. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax. 2012; 67: 957-63.
3. Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. Ther Adv Chronic Dis. 2014; 5: 212-27.
4. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008; 359: 2355-65.
5. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169: 448-53.
6. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 1114-21.
7. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009; 4: 2332-43.
8. Beghe B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. Eur Respir J. 2013; 41: 993-5.
9. Lopez-Campos JL, Calero C, Lopez-Ramirez C. Exacerbations or complications? Redefining the concepts in COPD. Int J Clin Pract. 2014; 68: 1048.
10. Pozo-Rodríguez F, Castro-Acosta A, Álvarez CJ, Lopez-Campos JL, Forte A, Lopez-Quilez A, et al. Determinants of between-hospital variations in outcomes for patients admitted with COPD exacerbations: findings from a nationwide clinical audit (AUDIPOC) in Spain. Int J Clin Pract. 2015; 69: 938-47.
11. Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Yaitanes A, Tabak YP. Validation of a novel risk score for severity of illness in acute exacerbations of COPD. Chest. 2011; 140: 1177-83.
12. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2012; 67: 970-6.
13. Quintana JM, Esteban C, Unzurrunzaga A, Garcia-Gutierrez S, Gonzalez N, Barrio I, et al. Predictive score for mortality in patients with COPD exacerbations attending hospital emergency departments. BMC Med. 2014; 12: 66.
14. Roche N, Chavaillon JM, Maurer C, Zureik M, Piquet J. A clinical in-hospital prognostic score for acute exacerbations of COPD. Respir Res. 2014; 15: 99.
15. Hodgson LE, Dimitrov BD, Congleton J, Venn R, Forni LG, Roderick PJ. A validation of the National Early Warning Score to predict outcome in patients with COPD exacerbation. Thorax. 2017; 72: 23-30.
16. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184: 662-71.
17. Gao P, Zhang J, He X, Hao Y, Wang K, Gibson PG. Sputum inflammatory cell-based classification of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2013; 8: e57678.
18. Lopez-Campos JL, Agustí A. Heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a two-axes classification proposal. Lancet Respir Med. 2015; 3(9): 729-34.

19. Staub LJ, Mazzali Biscaro RR, Kaszubowski E, Maurici R. Lung Ultrasound for the Emergency Diagnosis of Pneumonia, Acute Heart Failure, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease/Asthma in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Emerg Med.* 2019; 56: 53-69.
20. Lim SY, Lim G, Lee YJ, Cho YJ, Park JS, Yoon HI, et al. Ultrasound Assessment Of Diaphragmatic Function During Acute Exacerbation Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019; 14: 2479-84.
21. Hoshina T, Nanishi E, Kanno S, Nishio H, Kusuhara K, Hara T. The utility of biomarkers in differentiating bacterial from non-bacterial lower respiratory tract infection in hospitalized children: difference of the diagnostic performance between acute pneumonia and bronchitis. *J Infect Chemother.* 2014; 20: 616-20.
22. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987; 106: 196-204.
23. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J.* 2012; 39: 1354-60.
24. Soler-Cataluna JJ, Novella L, Soler C, Nieto ML, Esteban V, Sanchez-Toril F, et al. Clinical Characteristics and Risk of Exacerbations Associated With Different Diagnostic Criteria of Asthma-COPD Overlap. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56: 282-90.
25. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015: CD009552.
26. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Komatsu Y, Hanaoka M, Honda T, Kubo K. Additive efficacy of short-acting bronchodilators on dynamic hyperinflation and exercise tolerance in stable COPD patients treated with long-acting bronchodilators. *Respir Med.* 2013; 107: 394-400.
27. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1736-44.
28. Hess MW. Nebulized Therapy in the COVID-19 Era: The Right Tool for the Right Patient [Letter]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020; 15: 2101-2.
29. Chan CS, Brown IG, Kelly CA, Dent AG, Zimmerman PV. Bronchodilator responses to nebulised ipratropium and salbutamol singly and in combination in chronic bronchitis. *Br J Clin Pharmacol.* 1984; 17: 103-5.
30. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; CD003900.
31. Wedzicha JAEC-C, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017; 49(3): 1600791.
32. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; CD001288.
33. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 48-55.
34. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, Laub RR, Moberg M, Bech CS, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7: 699-709.
35. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309: 2223-31.
36. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 12: CD006897.
37. Mirici A, Metal M, Akgun M. Comparison of the efficacy of nebulised budesonide with parenteral corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Investig.* 2003; 23: 55-62.
38. Zhang R, Zhu J, Liu Y, Li Y, Liu W, Zhang M, et al. Optimization of Nebulized Budesonide in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020; 15: 409-15.
39. Schuetz P, Leuppi JD, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Prospective analysis of adrenal function in patients with acute exacerbations of COPD: the Reduction in the Use of Corticosteroids in Exacerbated COPD (REDUCE) trial. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173: 19-27.
40. Yang PL, Yu JQ, Chen HB. High-flow nasal cannula for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2021; 50: 252-61.
41. Fernandez Guerra J, Lopez-Campos Bodineau JL, Perea-Milla Lopez E, Pons Pellicer J, Rivera Irigoien R, Moreno Arrastio LF. Non invasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Med Clin (Barc).* 2003; 120: 281-6.
42. Lopez-Campos JL, Jara-Palomares L, Munoz X, Bustamante V, Barreiro E. Lights and shadows of non-invasive mechanical ventilation for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. *Ann Thorac Med.* 2015; 10: 87-93.
43. Martínez-Velilla N, Valenzuela PL, Zambom-Ferraresi F, Sáez de Asteasu ML, Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, et al. Tailored exercise is safe and beneficial for acutely

- hospitalised older adults with COPD. *Eur Respir J.* 2020; 56(6): 2001048.
44. Stefan MS, Pekow PS, Priya A, ZuWallack R, Spitzer KA, Lagu TC, et al. Association between Initiation of Pulmonary Rehabilitation and Rehospitalizations in Patients Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204: 1015-23.
 45. Bouza E, Alvar A, Almagro P, Alonso T, Ancochea J, Barbé F, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Spain and the different aspects of its social impact: a multidisciplinary opinion document. *Rev Esp Quimioter.* 2020; 33: 49-67.
 46. Lopez-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodriguez F, Roberts CM, European CAT. Variability of hospital resources for acute care of COPD patients: the European COPD Audit. *Eur Respir J.* 2014; 43: 754-62.
 47. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2022 report. Available at: <https://goldcopd.org/>. Accessed: February 2022.
 48. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
 49. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204: 1251-8.