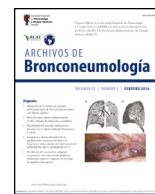




# ARCHIVOS DE Bronconeumología

[www.archbronconeumol.org](http://www.archbronconeumol.org)



SEPAR habla

## Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable

Marc Miravittles<sup>a,b,\*</sup>, Juan José Soler-Cataluña<sup>c</sup>, Myriam Calle<sup>d</sup>, Jesús Molina<sup>e</sup>, Pere Almagro<sup>f</sup>, José Antonio Quintano<sup>g</sup>, Juan Antonio Trigueros<sup>h</sup>, Borja G. Cosío<sup>i,b</sup>, Ciro Casanova<sup>j</sup>, Pere Simonet<sup>k</sup>, David Rigau<sup>l</sup>, Joan B. Soriano<sup>m</sup> y Julio Ancochea<sup>n</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova-Lliria, Valencia, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

<sup>e</sup> Centro de Salud Francia, Dirección Asistencial Oeste, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, España

<sup>g</sup> Centro de Salud Lucena I, Lucena, Córdoba, España

<sup>h</sup> Centro de Salud Menasalbas, Toledo, España

<sup>i</sup> Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, Palma de Mallorca, España

<sup>j</sup> Servicio de Neumología-Unidad de Investigación, Hospital Universitario La Candelaria, Tenerife, España

<sup>k</sup> Centro de Salud Viladecans-2, Dirección Atención Primaria Costa de Ponent-Institut Català de la Salut, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, España

<sup>l</sup> Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona, España

<sup>m</sup> Instituto de Investigación Hospital Universitario de La Princesa (IISP), Universidad Autónoma de Madrid, Consultor Metodológico y de Investigación de SEPAR, Madrid, España

<sup>n</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación, Hospital Universitario de La Princesa (IISP), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de marzo de 2017

Aceptado el 29 de marzo de 2017

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Normativa

Tratamiento

Fenotipos

### R E S U M E N

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presenta una gran heterogeneidad clínica, por lo que su tratamiento se debe individualizar según el nivel de riesgo y el fenotipo. La Guía española de la EPOC (GesEPOC) estableció por primera vez en 2012 unas pautas de tratamiento farmacológico basadas en fenotipos clínicos. Estas pautas han sido adoptadas posteriormente por otras normativas nacionales, y han sido respaldadas por nuevas evidencias publicadas desde entonces. En esta actualización 2017 se ha sustituido la clasificación de gravedad inicial por una clasificación de riesgo mucho más sencilla (bajo o alto riesgo), basándose en la función pulmonar, el grado de disnea y la historia de agudizaciones, y se recomienda la determinación del fenotipo clínico únicamente en pacientes de alto riesgo. Se mantienen los mismos fenotipos clínicos: no agudizador, EPOC-asma (ACO), agudizador con enfisema y agudizador con bronquitis crónica. La base del tratamiento farmacológico de la EPOC es la broncodilatación, y también es el único tratamiento recomendado en pacientes de bajo riesgo. En los pacientes con alto riesgo se añadirán diversos fármacos a los broncodilatadores según el fenotipo clínico. GesEPOC supone una aproximación al tratamiento de la EPOC más individualizado según las características clínicas de los pacientes y su nivel de riesgo o de complejidad.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mmiravittles@vhebron.net](mailto:mmiravittles@vhebron.net) (M. Miravittles).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018>

0300-2896/© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease  
Guidelines  
Treatment  
Phenotypes

The clinical presentation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) varies widely, so treatment must be tailored according to the level of risk and phenotype. In 2012, the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) first established pharmacological treatment regimens based on clinical phenotypes. These regimens were subsequently adopted by other national guidelines, and since then, have been backed up by new evidence. In this 2017 update, the original severity classification has been replaced by a much simpler risk classification (low or high risk), on the basis of lung function, dyspnea grade, and history of exacerbations, while determination of clinical phenotype is recommended only in high-risk patients. The same clinical phenotypes have been maintained: non-exacerbator, asthma-COPD overlap (ACO), exacerbator with emphysema, and exacerbator with bronchitis. Pharmacological treatment of COPD is based on bronchodilators, the only treatment recommended in low-risk patients. High-risk patients will receive different drugs in addition to bronchodilators, depending on their clinical phenotype. GesEPOC reflects a more individualized approach to COPD treatment, according to patient clinical characteristics and level of risk or complexity.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad infradiagnosticada, con una elevada morbimortalidad y supone un problema de salud pública de gran magnitud<sup>1</sup>.

En el contexto del Plan de calidad del Sistema Nacional de Salud y la estrategia en EPOC del Ministerio de Sanidad, Igualdad y Política Social se desarrolló la primera Guía española de la EPOC (GesEPOC) en el año 2012 a partir de una iniciativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, conjuntamente con las sociedades científicas implicadas en la atención a pacientes con EPOC y el Foro Español de Pacientes<sup>2</sup>.

GesEPOC fue la primera guía clínica en EPOC en proponer un tratamiento guiado por fenotipos clínicos, un enfoque que posteriormente ha sido adoptado por otras guías nacionales de EPOC<sup>3,4</sup>. Su implementación ha sido importante, ya que en la auditoría realizada en consultas externas de neumología en España (estudio EPOCONSUL) entre mayo de 2014 y mayo de 2015, un 46,3% de las historias clínicas de pacientes con EPOC ya recogían la clasificación por fenotipos de GesEPOC<sup>5</sup>.

La continua actividad investigadora en EPOC y la generación de nuevas evidencias hace necesario actualizar las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de forma periódica. En este artículo se presenta el apartado de tratamiento farmacológico de la EPOC estable en la nueva GesEPOC 2017. Para su desarrollo se ha seguido la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*<sup>6</sup>. Los detalles del protocolo que incluyen las preguntas PICO: Paciente, Intervención, Comparación y resultados (Outcomes), la búsqueda bibliográfica y las tablas de evidencia se pueden consultar en la publicación completa de la guía<sup>7</sup>. La constitución del grupo de trabajo se presenta en el [anexo 1](#).

### El proceso de la atención inicial al paciente con EPOC

La EPOC se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco.

GesEPOC propone una evaluación del paciente en 4 pasos: 1) diagnóstico de la EPOC; 2) estratificación del riesgo en bajo o alto; 3) determinación del fenotipo en pacientes de alto riesgo; y 4) tratamiento guiado por síntomas (bajo riesgo) o por fenotipo (alto riesgo).

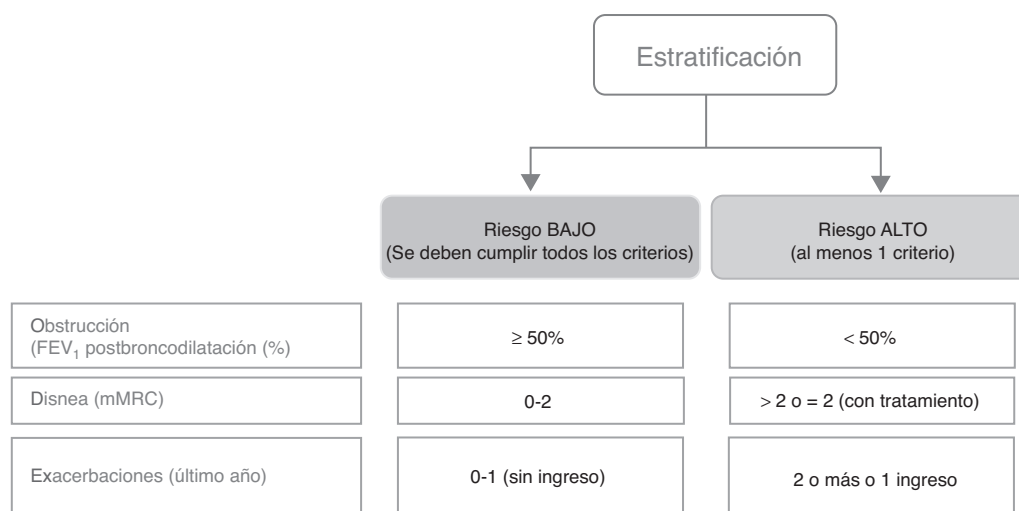
### Diagnóstico

El proceso se inicia con la sospecha diagnóstica ante un adulto fumador o exfumador de más de 10 años-paquete, que presenta síntomas respiratorios. La realización de una espirometría permitirá confirmar el diagnóstico al demostrar un cociente entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) 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 sobrediagnosticar a los de edad más avanzada<sup>8</sup>.

### Estratificación del riesgo

A continuación se debe evaluar el nivel de riesgo. Como tal se entiende a la probabilidad de que el paciente pueda presentar agudizaciones, progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad. Atendiendo a la necesidad de simplificar la estratificación de riesgo y adecuar los niveles de intervención, tanto diagnóstica como terapéutica, GesEPOC propone una nueva clasificación en 2 niveles de riesgo: bajo y alto. Esta clasificación de riesgo no implica derivación entre niveles asistenciales.

Los factores considerados para la evaluación del riesgo son el grado de obstrucción medido por el FEV<sub>1</sub>(%) posbroncodilatador, el nivel de disnea medido por la escala mMRC y la presencia de agudizaciones ([fig. 1](#)). Los puntos de corte establecidos son los recomendados por la *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*<sup>9</sup>. El punto de corte del 50% del FEV<sub>1</sub> es el sugerido para diferenciar la EPOC con obstrucción grave-muy grave de la leve-moderada; el grado de disnea 2 o superior se considera alto nivel de disnea en pacientes en tratamiento para su EPOC, mientras que en pacientes no tratados debe ser superior a 2; y los pacientes con 2 o más agudizaciones moderadas (que requieran tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos) o con un ingreso hospitalario por agudización son los considerados con mayor riesgo de agudización en el futuro<sup>9</sup>. Los componentes de esta clasificación de riesgo han demostrado poder predictivo sobre la mortalidad<sup>10</sup> y además quedan englobados dentro del cuartil 1 de los índices multidimensionales BODE o BODEx, que sí han demostrado contrastada capacidad predictiva de riesgo<sup>11,12</sup>. A mayor nivel de riesgo, la necesidad de intervenciones diagnósticas y/o terapéuticas será mayor ([tablas 1 y 2](#)).



**Figura 1.** Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC.  
FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

**Tabla 1**  
Adecuación de las pruebas diagnósticas a los niveles de riesgo

Nivel de riesgo	Pruebas diagnósticas
Bajo riesgo	<i>Espirometría forzada</i> <i>Pruebas complementarias básicas</i> Radiografía de tórax Análítica básica con alfa-1 antitripsina Saturación arterial de oxígeno (SpO <sub>2</sub> )
Alto riesgo	<i>Añadir las siguientes pruebas</i> Volúmenes pulmonares, DLCO Prueba de esfuerzo: prueba de la marcha durante 6 minutos TC torácica <i>Caracterización fenotípica</i> Identificar fenotipo clínico <i>Precisar riesgo pronóstico</i> Índices multidimensionales: BODE o BODEx

**Tabla 2**  
Adecuación del nivel de intervención asistencial a los niveles de riesgo

Nivel de riesgo	Intervenciones terapéuticas
Bajo riesgo	<b>Deshabitación tabáquica</b> <i>Consejo</i> <i>Tratamiento específico</i> <b>Educación terapéutica</b> <i>Programa estructurado de educación terapéutica orientado a:</i> Fomentar el autocuidado Adherencia terapéutica Técnica inhalatoria <b>Actividad física</b> <i>Ejercicio regular</i> <b>Vacunación</b> <i>Antigripal</i> <i>Antineumocócica</i> <b>Tratamiento farmacológico</b> <i>Broncodilatadores</i> <b>Comorbilidad</b> <i>Tratamiento de la comorbilidad</i>
Alto riesgo	<b>Añadir al tratamiento previo:</b> <i>Tratamiento farmacológico</i> Guiado por fenotipo <i>Tratamiento no farmacológico</i> Rehabilitación respiratoria Valorar oxigenoterapia continua domiciliar Valorar ventilación no invasiva

### Determinación del fenotipo

En los pacientes de alto riesgo es preciso conocer su fenotipo, que indica un tratamiento diferente y específico (fig. 2). GesEPOC reconoce 4 fenotipos: 1) no agudizador; 2) EPOC-asma (ACO [del inglés *asthma-COPD overlap*]); 3) agudizador con enfisema; y 4) agudizador con bronquitis crónica.

Las denominaciones de ACO, enfisema y bronquitis crónica se basan en las manifestaciones clínicas predominantes y el cumplimiento de los criterios diagnósticos. Cualquiera de estos 3 tipos de pacientes puede ser un agudizador, de manera que estas características se combinan para formar los 4 fenotipos clínicos con tratamiento diferenciado: ACO, fenotipo agudizador con bronquitis crónica, fenotipo agudizador con enfisema y fenotipo no agudizador<sup>13</sup>.

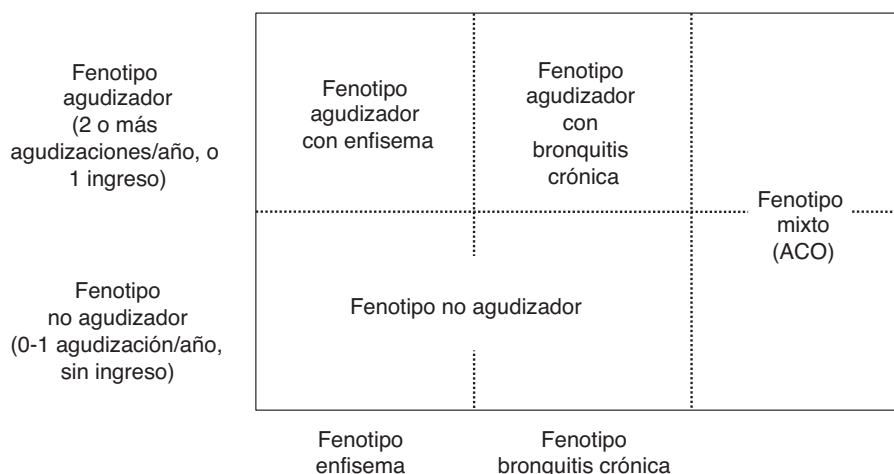
### Fenotipo ACO

Según el reciente consenso GesEPOC-GEMA se puede diagnosticar de ACO a un paciente con EPOC que cumpla también los criterios diagnósticos de asma según las guías actuales, o que presente rasgos considerados asmáticos, como tener una prueba broncodilatadora muy positiva (incremento en el FEV<sub>1</sub> > 400 ml y 15%) y/o una eosinofilia en sangre periférica superior a las 300 células/mm<sup>3</sup> (fig. 3)<sup>14</sup>.

### Fenotipo agudizador con enfisema

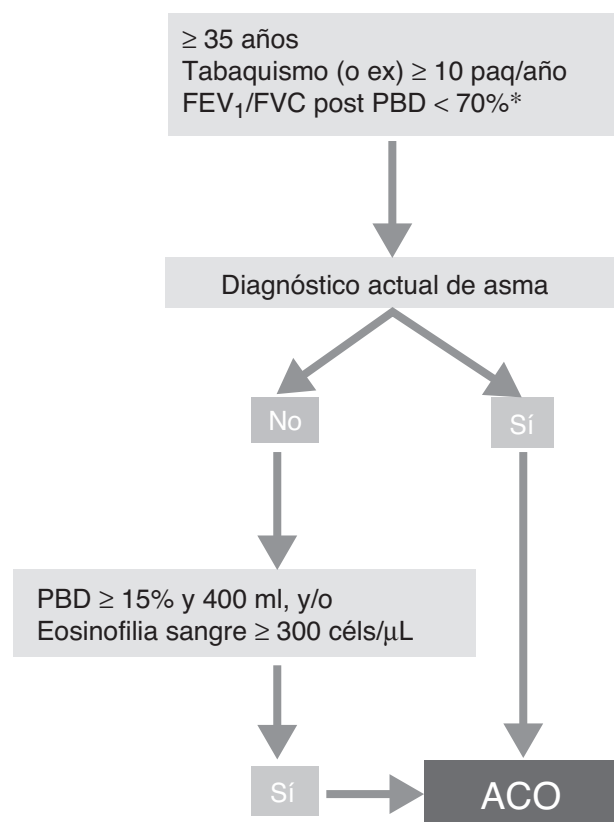
Se define como fenotipo agudizador a todo paciente con EPOC que presente en el año previo 2 o más agudizaciones moderadas, definidas como aquellas que precisan al menos tratamiento ambulatorio con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, o una grave que precise ingreso hospitalario<sup>15</sup>. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos 4 semanas desde la resolución de la exacerbación previa, o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos donde no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico o una recaída<sup>16</sup>. Los pacientes con fenotipo agudizador tienen mayor riesgo de hospitalización y agudizaciones graves de mortalidad; debido a la diferente respuesta a los tratamientos farmacológicos es importante diferenciar los que tienen un fenotipo enfisematoso o bronquítico crónico.

Para caracterizar mejor el enfisema nos podemos ayudar de la medición del atrapamiento aéreo mediante los volúmenes estáticos pulmonares y la prueba de transferencia del monóxido de carbono (DLCO). La realización de una tomografía computarizada de tórax será necesaria cuando se piense en la posibilidad de un tratamiento quirúrgico o si presentan agudizaciones frecuentes<sup>17</sup>.



**Figura 2.** Fenotipos de la EPOC.

ACO: solapamiento asma y EPOC.



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico de la EPOC según consenso GesEPOC-GEMA. ACO: solapamiento asma y EPOC; céls: células; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; paq-año: paquetes-año; PBD: prueba broncodilatadora. <sup>a</sup>Mantenida tras tratamiento con LABA/CI (6 meses). En algunos casos además tras ciclo de glucocorticoides orales (15 días). Fuente: reproducido con permiso de Miravittles et al.<sup>14</sup>

#### Fenotipo agudizador con bronquitis crónica

Para identificar la bronquitis crónica preguntaremos por la presencia de tos con expectoración al menos 3 meses al año en 2 años consecutivos. En el caso del paciente con fenotipo agudizador con bronquitis crónica debemos realizar una tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) para comprobar si el paciente tiene bronquiectasias<sup>18</sup> y también cultivos de esputo en fase estable, en especial si la expectoración es amarillenta u

**Tabla 3**

Puntos clave del tratamiento farmacológico de la EPOC

La base del tratamiento de la EPOC estable son los broncodilatadores de larga duración (BDLD)  
Los fármacos que se deben añadir a BDLD dependerán del fenotipo del paciente  
El tratamiento del fenotipo no agudizador se basa en el uso de los BDLD solos o en combinación  
El tratamiento del ACO se basa en la utilización de BDLD combinados con corticosteroides inhalados (CI)  
El tratamiento del fenotipo agudizador con enfisema se basa en BDLD, a los que se pueden añadir los CI o la teofilina según el nivel de gravedad  
En el tratamiento del fenotipo agudizador con bronquitis crónica a los BDLD se pueden añadir CI, inhibidores de la fosfodiesterasa iv, mucolíticos o antioxidantes según la gravedad o, en casos especiales, antibióticos de forma preventiva  
Se debe prestar especial atención a las comorbilidades, optimizando su control

oscura<sup>19</sup>. En caso de positividad repetida se considerará que el paciente tiene una infección bronquial crónica<sup>20</sup>.

#### Fenotipo no agudizador

El fenotipo no agudizador se caracteriza por presentar como máximo un episodio de agudización moderada el año previo. Es un paciente de menor riesgo de deterioro de su calidad de vida, de pérdida de función pulmonar o de mortalidad que el agudizador.

#### Tratamiento de la EPOC estable

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC se resumen en 3: reducir los síntomas de la enfermedad, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones y mejorar el pronóstico. Se deben alcanzar tanto los beneficios a corto plazo (control de la enfermedad), como los objetivos a medio y largo plazo (reducción del riesgo).

Existen una serie de medidas generales a tener en cuenta en todo paciente con EPOC que comprenden el abandono del tabaco, la adecuada nutrición, la actividad física regular adaptada a la edad y a las condiciones del paciente, la evaluación y tratamiento de las comorbilidades y la vacunación, que no van a ser abordadas en esta publicación, pero que se describen con mayor detalle en normativas específicas<sup>21,22</sup> y en la publicación completa de la guía<sup>7</sup>. Los puntos clave del tratamiento farmacológico de la EPOC se exponen en la [tabla 3](#).

### Tratamiento del paciente de bajo riesgo

El paciente con EPOC de bajo riesgo es un paciente con obstrucción leve o moderada al flujo aéreo, bajo grado de disnea ( $\text{mMRC} \leq 2$  sin tratamiento) y fenotipo no agudizador. En este caso no está indicado ningún tipo de tratamiento 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, pero los pacientes más sintomáticos deben recibir BDLT de forma continuada.

**Broncodilatadores de corta duración.** Los BDCD pueden ser de 2 tipos: anticolinérgicos (*short-acting muscarinic antagonist*) como el bromuro de ipratropio y beta-2 agonistas de acción corta (*short-acting beta-agonist*) como salbutamol o terbutalina, y son eficaces en el control rápido de los síntomas. En pacientes con síntomas ocasionales el tratamiento con BDCD reduce los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo<sup>23</sup>. Estos fármacos, añadidos al tratamiento de base, son de elección para el tratamiento a demanda de los síntomas, sea cual sea el nivel de gravedad de la enfermedad. Cuando el paciente tiene síntomas permanentes o sufre alguna limitación en sus actividades diarias por su problema respiratorio requerirá un tratamiento de base regular con BDLT.

**Broncodilatadores de larga duración.** Los BDLT pueden ser beta-2 adrenérgicos (salmeterol, formoterol, olodaterol, vilanterol e indacaterol —su nombre en inglés: *long-acting beta-agonists* [LABA]—) o anticolinérgicos (tiotropio, aclidinio, glicopirronio, umeclidinio —su nombre en inglés *long-acting muscarinic antagonist* [LAMA]—). Deben utilizarse como primer escalón en el tratamiento de todos los pacientes con síntomas persistentes que precisan tratamiento de forma regular, porque permiten un mayor control de los síntomas que el conseguido con BDCD y mejoran tanto la calidad de vida como la función pulmonar<sup>24–30</sup>. Además, los BDLT han demostrado reducir el número de exacerbaciones, tanto los LABA, como LAMA<sup>30</sup>.

Existen diferencias entre los diversos BDLT; los hay con una duración de acción de 12 horas (aclidinio, salmeterol y formoterol) y de 24 horas (tiotropio, umeclidinio, glicopirronio, indacaterol, olodaterol y vilanterol). En relación con la prevención de agudizaciones tiotropio ha demostrado ser más eficaz que salmeterol en pacientes con EPOC e historia de al menos una agudización el año previo<sup>31</sup>. También tiotropio ha demostrado ser superior a indacaterol en la prevención de agudizaciones<sup>32</sup>. Por este motivo ante la elección de un BDLT en monoterapia se recomienda un LAMA de primera elección sobre un LABA.

**Pregunta PICO.** ¿Qué broncodilatador debemos recomendar en monoterapia? **Recomendación débil a favor:** en pacientes con EPOC que precisan un broncodilatador de larga duración en monoterapia se recomienda el tratamiento con un LAMA.

**Especificaciones:** la evidencia analizada se basa en una mayor prevención de agudizaciones en estudios realizados con el LAMA tiotropio. En pacientes sin agudizaciones no hay diferencias en la eficacia clínica entre LAMA y LABA.

En general, los BDLT son bien tolerados y presentan escasos efectos adversos. No obstante, se deben tener en cuenta los siguientes. LABA: temblor fino de las extremidades, calambres musculares, taquicardia, hipertensión arterial, vasodilatación periférica, cefalea, hiperglucemia, hipopotasemia, tos, broncoespasmo, irritación orofaríngea y dispepsia. El tratamiento con LAMA se puede asociar a sequedad de boca, retención urinaria, incremento de la presión ocular e irritación faríngea. Se debe tener en cuenta que los ensayos clínicos excluyen a pacientes con cardiopatía significativa, por lo

que se debe estar alerta con el uso de los nuevos broncodilatadores en estos pacientes.

**Doble terapia broncodilatadora.** En pacientes sintomáticos o con una limitación al ejercicio evidente, a pesar de la monoterapia broncodilatadora, se debe ensayar la doble terapia broncodilatadora. En estos casos la asociación de LABA y LAMA ofrece 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<sup>33–35</sup>. Por este motivo, en un segundo escalón de tratamiento en los pacientes de bajo riesgo se pueden asociar 2 BDLT para optimizar el efecto broncodilatador. Las combinaciones existentes de BDLT (LABA/LAMA) se presentan en la [tabla 4](#).

### Tratamiento del paciente de alto riesgo con fenotipo no agudizador

El paciente con EPOC de alto riesgo es el que presenta una limitación al flujo aéreo grave o un elevado grado de disnea ( $\text{mMRC} > 2$  sin tratamiento o 2 o superior con tratamiento) o al menos 2 agudizaciones moderadas o un ingreso el año previo, o cualquier combinación de estos factores. Se trata de un paciente que precisa una aproximación diagnóstica más detallada con el objetivo de identificar su fenotipo<sup>36</sup>.

**Doble terapia broncodilatadora.** El tratamiento inicial en un paciente con EPOC de alto riesgo no agudizador es la doble broncodilatación. 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. No obstante, los resultados obtenidos en la comparación de la capacidad de ejercicio entre la doble broncodilatación y la monoterapia no son tan consistentes<sup>33,34</sup>. No existen hasta la fecha comparaciones directas entre las diferentes combinaciones LABA/LAMA, y los análisis comparativos indirectos realizados no permiten identificar claras diferencias entre ellas<sup>35,37</sup>.

**Pregunta PICO.** ¿Cuándo utilizar doble broncodilatación (beta adrenérgico de larga duración [LABA]/antimuscarínico de larga duración [LAMA]) frente a monoterapia broncodilatadora?

**Recomendación débil a favor:** la terapia con doble broncodilatación proporciona una mayor eficacia broncodilatadora y es de elección en pacientes sintomáticos ( $\text{mMRC} \geq 2$ ) a pesar de un tratamiento con un solo broncodilatador.

**Especificaciones:** en pacientes con afectación espirométrica grave o muy grave, la terapia con doble broncodilatación es recomendable de inicio sobre la monoterapia por su mayor efecto sobre la función pulmonar.

**Teofilinas.** Las teofilinas son fármacos broncodilatadores débiles, pero que presentan efectos aditivos a los broncodilatadores habituales. Se ha descrito un efecto positivo de estos fármacos sobre la fuerza del diafragma, un aumento del rendimiento de los músculos respiratorios, una reducción del atrapamiento aéreo y una mejoría del aclaramiento mucociliar<sup>38</sup>. La dosis habitual es de 200–300 mg/12 h por vía oral en comprimidos de liberación sostenida. En cualquier caso, su limitada eficacia clínica y su estrecho margen terapéutico las relega a ocupar un lugar de tercera línea, principalmente en pacientes de alto riesgo si persisten disneicos tras la doble terapia broncodilatadora<sup>38</sup>.

La toxicidad de la teofilina es dosis-dependiente. Cuando se administra de forma prolongada se debe verificar sus concentraciones plasmáticas y se debe tener en cuenta el riesgo de interacciones con otros fármacos como el alopurinol, ciprofloxacino, eritromicina, benzodiacepinas o cimetidina, entre otros.



**Tabla 4**  
Características de los fármacos inhalados para el tratamiento de la EPOC

Principio activo	Presentación	Dosis recomendada
<i>Beta-2 adrenérgicos</i>		
Salbutamol	ICP: 100 µg/inh	200 µg/4-6 h
Terbutalina	TH: 500 µg/inh	500 µg/6 h
Salmeterol	ICP: 25 µg/inh	
	AH: 50 µg/inh	50 µg/12 h
Formoterol	ICP: 12 µg/inh	
	TH: 9 µg/inh	12 µg/12 h
	AL: 12 µg/inh	
Indacaterol	BH: 150 µg/inh	150 µg/24 h
	BH: 300 µg/inh	
Olodaterol	RM: 2,5 µg/inh	5 µg/24 h
<i>Anticolinérgicos</i>		
Bromuro de ipratropio	ICP: 20 µg/inh	20-40 µg/6-8 h
Bromuro de tiotropio	HA: 18 µg/inh	18 µg/24 h
	RM: 2,5 µg/inh	5 µg/24 h
Aclidinio	GE: 400 µg/inh	400 µg/12 h
Glicopirronio	BH: 44 µg/inh	44 µg/24 h
Umeclidinio	EL: 62,5 µg/inh	62,5 µg/24 h
<i>LABA/LAMA</i>		
Indacaterol/glicopirronio	BH: 110/50 µg/inh	110/50 µg/24 h
Aclidinio/formoterol	GE: 340/12 µg/inh	340/12 µg/12 h
Umeclidinio/vilanterol	EL: 62,5/25 µg/inh	62,5/25 µg/24 h
Tiotropio/olodaterol	RM: 2,5/2,5 µg/inh	5/5 µg/24 h
<i>LABA/CI</i>		
Beclometasona/formoterol	NH: 100/6 µg/inh	200/12 µg/12 h
	ICP Modulite® 100/6 µg/inh	
Formoterol/budesonida	TH: 4,5/160 y 9/320 µg/inh	9/320 µg/12 h
	SM: 4,5/160 y 9/320 µg/inh	
	EH: 4,5/160 y 9/320 µg/inh	
Salmeterol/propionato de fluticasona	AH: 50/500 µg/inh	50/500 µg/12 h
	FP: 50/500 µg/inh	
Furoato de fluticasona/vilanterol	EL: 100/25 µg/inh	100/25 µg/24 h

AH: Accuhaler®; AL: Aerolizer®; BH: Breezhaler®; CI: cápsulas inhaladas; EH: Easyhaler; EL: Ellipta®; FP: Forspiro®; GE: Genuair®; HA: Handihaler®; ICP: inhalador en cartucho presurizado; inh: inhalación; LABA/CI: beta-2 adrenérgico de larga duración/corticosteroide inhalado; LABA/LAMA: beta-2 adrenérgico de larga duración/antimuscarínico de larga duración; NH: Nexthaler®, p.o.: por vía oral; RM: RespiMat®; SM: Spiromax®; TH: Turbuhaler®.

#### Tratamiento del paciente de alto riesgo y fenotipo mixto enfermedad pulmonar obstructiva crónica-asma

Se ha asociado la presencia de ACO con un mayor grado de inflamación eosinofílica bronquial, que sería la responsable de su mayor respuesta clínica y espirométrica a los CI y justifica el uso de los CI asociados a un LABA como primera opción con el objetivo de mejorar su función pulmonar, síntomas respiratorios y reducir las agudizaciones si las hubiere<sup>39</sup>. En estos casos es necesario un seguimiento para evaluar la respuesta y, al igual que sucede con el asma, seleccionar la mínima dosis necesaria de CI para el tratamiento a largo plazo.

Se ha descrito una asociación entre la inflamación eosinofílica en fase estable y durante las agudizaciones<sup>40</sup>, y los CI son especialmente eficaces en reducir la frecuencia de agudizaciones en pacientes con EPOC y este tipo de inflamación<sup>41</sup>. Estas agudizaciones no suelen cursar con expectoración purulenta, sino con síntomas de rinitis, sibilantes y tos con expectoración blanquecina, y son las que se pueden beneficiar más del tratamiento preventivo con CI<sup>40,42</sup>.

En los casos de mayor gravedad puede ser necesario el tratamiento triple CI/LABA/LAMA. Esta triple combinación ha demostrado su eficacia en pacientes con EPOC que presentaban gran reversibilidad en la obstrucción al flujo aéreo<sup>43</sup>. Además, tiotropio ha demostrado eficacia en pacientes con asma<sup>44</sup>.

#### Tratamiento del paciente de alto riesgo y fenotipo agudizador con enfisema

**Doble terapia broncodilatadora.** Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) comparó indacaterol/glicopirronio frente a glicopirronio con un brazo abierto de tratamiento con tiotropio. La población del

estudio fue pacientes con FEV<sub>1</sub> <50% del teórico y que había sufrido al menos una agudización el año previo. Los resultados mostraron una reducción significativa de 12% en la tasa de agudizaciones moderadas o graves (p=0,038) frente a glicopirronio. Frente a tiotropio hubo una reducción numérica, pero no llegó a ser significativa<sup>45</sup>. Este estudio demostró que la doble broncodilatación era superior a la monoterapia en la prevención de agudizaciones en la EPOC.

Posteriormente otro ECA comparó la misma combinación, indacaterol/glicopirronio (LABA/LAMA) frente a salmeterol/fluticasona (LABA/CI) en pacientes con EPOC con FEV<sub>1</sub> entre el 25% y el 60% y al menos una agudización el año previo. Los resultados mostraron una diferencia significativa a favor de la combinación indacaterol/glicopirronio en la reducción de agudizaciones de cualquier nivel de gravedad. Además, los pacientes con indacaterol/glicopirronio tuvieron una menor incidencia de neumonías<sup>46</sup>. Los resultados de ambos estudios justifican que la combinación LABA/LAMA sea de primera elección en el tratamiento inicial de los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador, excepto en pacientes con ACO. Cabe recordar que en este último ECA se excluyeron los pacientes con eosinofilia sanguínea superior a 600 células/mm<sup>3</sup> y aquellos con antecedentes de asma<sup>46</sup>.

**Corticosteroides inhalados.** Los CI están indicados en pacientes que presentan frecuentes agudizaciones pese a realizar un tratamiento broncodilatador óptimo, por cuanto su uso asociado a un LABA produce una disminución significativa del número de agudizaciones y una mejoría en la calidad de vida<sup>47,48</sup>. En la EPOC los CI se deben utilizar siempre en asociación con un BDLD, generalmente un LABA.

Las diversas asociaciones disponibles de LABA/CI se presentan en la [tabla 4](#).

Subanálisis recientes de ECA de las combinaciones LABA/CI para la prevención de agudizaciones de la EPOC han mostrado que el mayor efecto preventivo del CI se obtiene en pacientes con concentraciones elevadas de eosinófilos en sangre<sup>49,50</sup>. Además, el riesgo de neumonía con el uso de CI en la EPOC parece mayor en pacientes con concentraciones bajas de eosinófilos<sup>51</sup>. Sin embargo, estos resultados no han sido aún demostrados en estudios prospectivos diseñados específicamente para este fin, y no existe tampoco un punto de corte universalmente aceptado de eosinofilia sanguínea para recomendar o no el uso de CI en la EPOC. Por este motivo, y debido a que los estudios de registro de la combinación LABA/CI no diferenciaban entre pacientes con o sin eosinofilia, no es posible aún dejar de recomendar el uso de los CI en pacientes agudizadores con recuentos bajos eosinófilos en sangre periférica, si bien hay que esperar una escasa eficacia en estos casos<sup>42</sup>.

Se debe buscar un equilibrio entre los efectos beneficiosos de los CI y sus posibles efectos adversos. Se ha observado en los grandes ECA efectos secundarios tales como aftas orales, disfonía, hematomas, reducción en la densidad mineral ósea y neumonías, aunque sin aumento de la mortalidad<sup>52</sup>. Aunque el riesgo de neumonía es mayor en pacientes que toman fluticasona a dosis altas, también se ha observado un aumento del riesgo de neumonía, pero de menor magnitud, asociado al uso de budesonida<sup>53,54</sup>.

**Pregunta PICO.** ¿Cuál es el tratamiento de elección en pacientes sintomáticos con agudizaciones, LABA/CI o la doble broncodilatación LABA/LAMA?. **Recomendación débil a favor:** en pacientes sintomáticos, a pesar del tratamiento con un broncodilatador de acción prolongada, y en especial si presentan agudizaciones, el tratamiento con doble broncodilatación (LABA/LAMA) es de elección frente al tratamiento con LABA/CI.

**Especificaciones:** la mayor eficacia de LABA/LAMA frente a LABA/CI en prevención de agudizaciones se ha demostrado con indacaterol/glicopirronio frente a salmeterol/fluticasona.

**Triple terapia (LABA/LAMA/corticosteroides inhalados).** En pacientes de alto riesgo y que no presentan un buen control de las agudizaciones con 2 fármacos (sean 2 BDLD o un BDLD más un CI) se puede utilizar la triple terapia LABA/LABA/CI. Los escasos estudios existentes con triple terapia indican un mayor efecto sobre la función pulmonar<sup>43</sup> y una disminución de las agudizaciones y las hospitalizaciones en pacientes graves<sup>43,55,56</sup>. Estos efectos son evidentes al añadir un LAMA a la combinación LABA/CI<sup>57-59</sup>, sin embargo no está claro el aumento en la eficacia al añadir un CI a la combinación LABA/LAMA<sup>55,56</sup>. El aspecto más importante relativo a la triple terapia es conocer su eficacia en comparación con la doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA).

**Mucolíticos.** El uso de carbocisteína a largo plazo, comparado con placebo, reduce de forma significativa el número de exacerbaciones, retrasa el empeoramiento de los síntomas y mejora la calidad de vida de los pacientes con EPOC<sup>60</sup>. La N-acetilcisteína (NAC) a dosis de 600 mg/24 h es capaz de reducir el número de exacerbaciones en pacientes no tratados con CI de forma concomitante<sup>61</sup>. Estudios más recientes con NAC a dosis altas (600 mg/12 h) han demostrado una reducción significativa de las agudizaciones, especialmente en pacientes de alto riesgo (aquellos con FEV1 < 50% o con 2 o más agudizaciones al año previo, o ambos)<sup>62,63</sup>.

El perfil de tolerancia y seguridad de ambos fármacos es excelente. Aunque por su principal mecanismo de acción parecería que el uso de mucolíticos debería quedar reservado a pacientes agudizadores con bronquitis crónica, los ensayos clínicos realizados no han seleccionado a los pacientes por la presencia de expectoración crónica, por lo que no se puede descartar un efecto en la prevención de

agudizaciones derivado de su posible acción antioxidante también en pacientes con fenotipo agudizador con enfisema.

**Pregunta PICO.** ¿Cuándo utilizar mucolíticos en la prevención de agudizaciones?

**Recomendación condicional a favor de la intervención:** en pacientes con EPOC y fenotipo agudizador, a pesar de un tratamiento adecuado se sugiere añadir un mucolítico a dosis altas.

**Especificaciones:** se debe discutir con el paciente los costes asociados al tratamiento con agentes mucolíticos.

**Tratamiento del paciente de alto riesgo y fenotipo agudizador con bronquitis crónica.** La presencia de tos y expectoración crónica es un factor reconocido que predispone a las agudizaciones en la EPOC. El primer escalón de tratamiento será la doble terapia broncodilatadora, y el siguiente paso será identificar la mejor opción para cada paciente según sus características<sup>64</sup>. Estas opciones incluyen fármacos ya descritos con anterioridad como los CI y los mucolíticos, además de los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 y los antibióticos a largo plazo.

**Inhibidores de la fosfodiesterasa 4.** Roflumilast es un fármaco antiinflamatorio oral que actúa mediante la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa 4 y que ha demostrado prevenir las agudizaciones en pacientes con EPOC grave que presentan tos y expectoración crónica y además sufren agudizaciones frecuentes<sup>65</sup>. Este efecto se mantiene cuando se añade roflumilast al tratamiento de mantenimiento con un BDLD, sea LABA o LAMA. Además, consigue un incremento significativo del FEV1 valle de entre 50 y 70 ml sobre el conseguido con salmeterol o tiotropio<sup>65,66</sup>. El efecto del roflumilast en la prevención de agudizaciones se ha observado incluso al añadirse a la terapia triple (LABA/LAMA/CI)<sup>67</sup>. Un estudio reciente ha demostrado que esta medicación es más eficaz en la reducción de agudizaciones en pacientes más graves que requieren ingreso hospitalario<sup>68</sup>. La dosis habitual es de 500 µg por vía oral una vez al día.

Los efectos adversos con roflumilast suelen aparecer al inicio del tratamiento; son rápidamente detectados por el paciente y suelen desaparecer en las 4 primeras semanas, pero en ocasiones condicionan el abandono del fármaco. Los más frecuentes son la pérdida de peso, los efectos gastrointestinales, las náuseas, el dolor de cabeza y la pérdida de apetito. El perfil de seguridad de roflumilast no se modifica en función del tratamiento concomitante que el paciente pueda estar tomando para la EPOC. Se debe evitar la utilización de roflumilast con teofilinas.

**Pregunta PICO.** ¿Cuándo utilizar roflumilast en la prevención de agudizaciones?. **Recomendación débil a favor:** se sugiere el uso de roflumilast como fármaco de segunda línea para prevenir exacerbaciones en pacientes de fenotipo agudizador con bronquitis crónica y limitación grave al flujo aéreo.

**Especificaciones:** su perfil de seguridad puede hacer que la tolerancia al fármaco sea escasa. Se debe prestar atención a la posible aparición de efectos adversos.

**Utilización de antibióticos en la EPOC estable**

La indicación del tratamiento a largo plazo con macrólidos sería en pacientes de alto riesgo con al menos 3 agudizaciones el año previo a pesar de un tratamiento inhalado adecuado<sup>69,70</sup>.

Los macrólidos administrados de forma prolongada han demostrado en pacientes estables con EPOC grave reducir de forma significativa el número de agudizaciones<sup>71</sup>. Las pautas utilizadas han sido: eritromicina 250 mg/12 h durante un año<sup>72</sup>, azitromicina 500 mg/día, 3 días por semana durante un año<sup>69,73</sup> y azitromicina 250 mg/día durante un año<sup>74</sup>. Los resultados de todos estos estudios han sido coincidentes en demostrar una reducción significativa

de las agudizaciones. Sin embargo, las poblaciones estudiadas fueron distintas y las pautas diferentes, por lo que es difícil hacer una recomendación. Cabe destacar que en el estudio de Albert et al.<sup>74</sup> se comprobó un incremento de las resistencias bacterianas a macrólidos y un aumento de problemas auditivos en los pacientes tratados con azitromicina. Por analogía a las pautas utilizadas en pacientes con similares características, y afectados de bronquiectasias, la dosis recomendada sería azitromicina 250 o 500 mg/día, 3 días por semana durante un año, con repetición en sucesivos periodos invernales (de noviembre a mayo) en caso de buena respuesta (ausencia de agudizaciones). Este tratamiento debe reservarse a centros de referencia con seguimiento clínico, auditivo y de bioquímica hepática y microbiológico con identificación de microorganismos en esputo y estudio de sensibilidad a los antibióticos<sup>70</sup>. No existe evidencia de la eficacia de este tratamiento más allá del año de seguimiento, por lo que se recomienda evaluar el posible riesgo-beneficio de forma anual<sup>70</sup>.

**Pregunta PICO. ¿Cuándo utilizar macrólidos a largo plazo en la prevención de agudizaciones?**

**Recomendación débil a favor:** en pacientes con EPOC con fenotipo agudizador, con al menos 3 agudizaciones el año previo, a pesar del tratamiento adecuado, se sugiere el tratamiento con macrólidos a largo plazo.

**Especificaciones:** el grupo elaborador cree que se debe restringir esta indicación a pacientes con frecuentes agudizaciones y grado de obstrucción grave. Una vez seleccionados se debe realizar un control estricto ante los posibles efectos adversos asociados al tratamiento, como la prolongación del intervalo QT, pérdida de la capacidad auditiva o la generación de resistencias.

La utilización de quinolonas durante los periodos de estabilidad ha demostrado erradicar las bacterias presentes en el esputo en la mayoría de pacientes con EPOC grave y agudizaciones frecuentes<sup>75</sup>. Un ECA evaluó la eficacia de la administración cíclica de moxifloxacino (400 mg/día, 5 días cada 2 meses) durante un año en pacientes con EPOC estable<sup>76</sup>. Los resultados demostraron que el tratamiento redujo de forma significativa, un 45%, las agudizaciones en aquellos pacientes que presentaban esputo purulento o mucopurulento, es decir, aquellos con mayor probabilidad de sufrir una infección bronquial bacteriana crónica.

Debido a que las quinolonas son tratamiento de primera elección en el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC en pacientes graves, es importante preservar esta clase de antibióticos, por lo que se desaconseja el uso de quinolonas a largo plazo con finalidad preventiva.

**Pregunta PICO. ¿Cuándo utilizar quinolonas a largo plazo en la prevención de agudizaciones?**

**Recomendación fuerte en contra:** en pacientes con EPOC en fase estable no se recomienda administrar tratamiento crónico con fluoroquinolonas con el propósito de prevenir exacerbaciones.

**Especificaciones:** el grupo elaborador de la guía está de acuerdo en racionalizar el uso de fluoroquinolonas, y no indicarlo como pauta preventiva de exacerbaciones debido al riesgo de desarrollo de resistencias bacterianas.

Los pacientes candidatos a tratamiento crónico con antibióticos son pacientes con alta probabilidad de ser portadores de bronquiectasias. Las bronquiectasias pueden contribuir a mantener un círculo vicioso amplificando la inflamación subyacente e induciendo la presencia de agudizaciones frecuentes<sup>18,77</sup>, e incluso se asocian a una mayor mortalidad<sup>78</sup>. En pacientes con EPOC y bronquiectasias se debe tratar el componente infeccioso de acuerdo a las normativas de tratamiento de las bronquiectasias<sup>79</sup>.

**Tabla 5**

Indicaciones de la oxigenoterapia continua domiciliaria

Paciente con EPOC estable en reposo y al nivel del mar, respirando aire ambiente $PaO_2 < 55$ mm Hg
$PaO_2$ entre 55-60 mm Hg con repercusión por hipoxemia Hipertensión arterial pulmonar/cor pulmonale Insuficiencia cardíaca congestiva/arritmias Hematocrito $> 55\%$

#### Otros tratamientos específicos

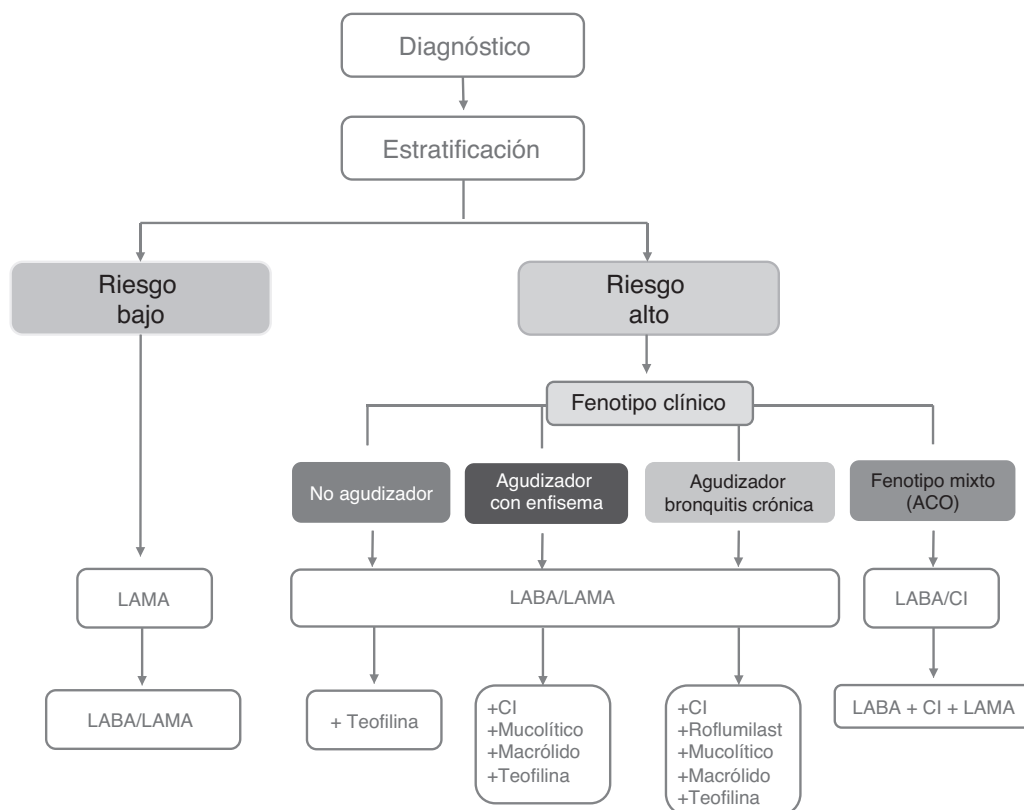
**Oxigenoterapia crónica domiciliaria.** La oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) es un tratamiento que consigue aumentar la supervivencia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria<sup>80</sup>. También ha demostrado reducir el número de exacerbaciones y hospitalizaciones y mejorar la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida<sup>81</sup>. Los beneficios conseguidos con la oxigenoterapia dependen de la duración de su administración. La duración diaria de la OCD se recomienda que debe ser al menos de 16 horas, con el objetivo de mantener una  $PaO_2 \geq 60$  mm Hg o una saturación de oxígeno  $\geq 90\%$  en situación de reposo y al nivel del mar. La indicación debe realizarse cuando la enfermedad está en fase estable y mediante la realización de una gasometría arterial (tabla 5).

La utilización de la OCD en pacientes con hipoxemia intermitente, como la que aparece durante el sueño, o en los pacientes con hipoxemia leve a moderada en reposo o durante el ejercicio no se ha demostrado que tenga efectos sobre la supervivencia o el tiempo hasta el primer ingreso hospitalario u otros parámetros clínicos, por lo que no está recomendada<sup>82</sup>. En ausencia de criterios de OCD, la oxigenoterapia nocturna puede considerarse en pacientes con demostración de desaturación nocturna de oxihemoglobina ( $< 90\%$  durante al menos un 30% del tiempo total de registro) y secuelas relacionadas con la hipoxia (poliglobulia o signos de insuficiencia cardíaca derecha). Se debe considerar la CPAP o la ventilación mecánica, que puede sustituir o complementar la oxigenoterapia<sup>83</sup>, pero se debe descartar un síndrome de apneas del sueño.

La oxigenoterapia durante la deambulación mejora la capacidad para realizar ejercicio en pacientes con EPOC grave. Se puede utilizar en casos de limitación por disnea y con desaturaciones inferiores al 88% en la prueba de la marcha<sup>84</sup>. Debe reevaluarse en los primeros 2 meses la mejoría conseguida, tanto en la disnea como en la distancia recorrida<sup>84</sup>. No obstante, son necesarios más estudios para definir los beneficios.

**Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina.** El tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina purificada (AAT) se recomienda por las principales sociedades científicas (*American Thoracic Society*, *European Respiratory Society* y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica)<sup>85,86</sup> en los pacientes con enfisema pulmonar con un déficit de AAT grave y con fenotipo homocigoto PiZZ o variantes raras deficitarias por su efecto en enlentecer la pérdida de densidad pulmonar medida por TACAR. El estudio RAPID es el mayor ECA realizado hasta la fecha para evaluar la eficacia del tratamiento sustitutivo en frenar la evolución del enfisema en pacientes con déficit grave de AAT<sup>87</sup>. Los resultados demostraron que tras 2 años de seguimiento los pacientes en tratamiento tenían una reducción significativa en la pérdida de densidad pulmonar medida por TACAR, comparados con los pacientes del grupo placebo. Además, el estudio tenía una fase de continuación abierta de 2 años más en la que los pacientes que habían estado en placebo recibieron tratamiento activo, y se observó que enlentecían la progresión de la enfermedad de forma significativa en relación con el periodo anterior de 2 años con placebo. No obstante, el exceso de pérdida de tejido pulmonar que sufrieron durante los 2 años con placebo no se recuperó. Esto indica la importancia de identificar y tratar precozmente a los pacientes en riesgo de una evolución rápida de su enfermedad para





**Figura 4.** Esquema de tratamiento de la EPOC según nivel de riesgo y fenotipo.

CI: corticosteroides inhalados; LABA: agonista  $\beta_2$  adrenérgico de larga duración; LAMA: antimuscarínico de larga duración.

prevenir el daño pulmonar<sup>88</sup>. Sus criterios de inclusión y exclusión están bien definidos en las normativas específicas<sup>85,86</sup>.

Todo paciente con EPOC debe tener al menos una medición de sus concentraciones de alfa-1 antitripsina sérica. Tras la identificación de un paciente con déficit de AAT se debe realizar un estudio familiar para detectar posibles casos no diagnosticados<sup>85,86</sup>. Los casos detectados deben ser notificados al Registro español de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina<sup>89</sup>, y se deben derivar a un centro de referencia para un diagnóstico completo y evaluación del posible tratamiento sustitutivo y estudio familiar

#### Esquema de tratamiento inicial de la EPOC estable

El esquema de tratamiento inicial de la EPOC estable se presenta en la [figura 4](#). Los pacientes con bajo riesgo recibirán inicialmente un LAMA. En casos de persistencia o empeoramiento de los síntomas o agudizaciones se incrementará el tratamiento a la doble terapia broncodilatadora.

Los pacientes de alto riesgo recibirán de primera elección una combinación LABA/LAMA, excepto en los casos de ACO en que está indicada la combinación LABA/CI. En estos pacientes se debe determinar el fenotipo, y en caso de control insuficiente añadirán nuevos fármacos de acuerdo al fenotipo del paciente. Antes de llevar a cabo un incremento en la medicación es importante investigar el cumplimiento adecuado, una correcta técnica inhalatoria y también comprobar si existen comorbilidades que puedan ser la causa de la sintomatología.

#### Adecuación del tratamiento durante el seguimiento

Está bien establecido el incremento del tratamiento de acuerdo a la progresión de la enfermedad o a su gravedad, y en particular

debido a la persistencia o empeoramiento de los síntomas o a la presencia de agudizaciones. Sin embargo, es muy escasa la evidencia existente sobre la posible reducción o retirada de tratamiento en pacientes que consiguen una mejoría o estabilidad clínica. En función de la evidencia existente se puede recomendar:

- El tratamiento broncodilatador ejerce su efecto solamente durante su administración, por lo que es muy probable que la retirada de un broncodilatador o su sustitución por otro de menor potencia broncodilatadora, o menor duración de acción, produzca un empeoramiento funcional y/o sintomático<sup>90</sup>.
- En pacientes con ACO se puede ensayar la reducción de dosis de CI hasta conseguir la mínima dosis eficaz, al igual que se realiza en el asma. No se recomienda dejar a estos pacientes en tratamiento con BDLD sin CI.
- En pacientes con fenotipo agudizador no es posible especificar una pauta de reducción de tratamiento en caso de estabilidad. Deberá realizarse según juicio clínico empezando por la retirada de aquellos fármacos que probablemente son menos activos o que presentan mayor probabilidad de efectos adversos a corto o largo plazo.
- El tratamiento a largo plazo con CI está asociado a la posible aparición de efectos adversos<sup>54</sup>. Por este motivo es esencial evaluar en cada paciente la relación beneficio-riesgo del uso de estos fármacos. Existe un alto grado de consenso en que la retirada de los CI es posible, aunque el acuerdo es menor a la hora de delimitar las características de los pacientes en los que se debe llevar a cabo<sup>91</sup>.

Existen estudios que indican que la retirada indiscriminada de los CI puede incrementar la inflamación bronquial<sup>92</sup> y asociarse a un aumento en el riesgo de agudizaciones<sup>93</sup>. Sin embargo,

trabajos recientes con una gran población de pacientes moderados o graves no han encontrado un mayor riesgo de agudizaciones al retirar los CI, siempre que se sustituyan por una broncodilatación adecuada<sup>94,95</sup>. Análisis secundarios de estos estudios muestran que la concentración de eosinófilos en sangre puede ser también un buen marcador para identificar aquellos pacientes que pueden interrumpir los CI sin riesgo, incluso con obstrucción al flujo aéreo grave y agudizaciones el año previo, siempre que continúen tratamiento con doble terapia broncodilatadora<sup>96</sup>. De forma parecida, otros trabajos sugieren que la retirada de CI es segura en pacientes leves-moderados ( $FEV_1 > 50\%$ ) que no presentaron agudizaciones, o incluso con agudizaciones el año previo, siempre que se optimice la broncodilatación<sup>97</sup>.

A efectos prácticos se recomienda la retirada de CI en todos aquellos pacientes que los están recibiendo sin indicación. Además la retirada se debe considerar en pacientes más graves ( $FEV_1 < 50\%$ ) si tienen riesgo de efectos adversos relacionados con los CI: neumonías previas, osteoporosis, diabetes mal controlada, fragilidad cutánea, etc. Si se mantienen estables, sin agudizaciones en el último año, se debe valorar la concentración de eosinófilos en sangre y aconsejar la retirada si su concentración es inferior a  $300 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$ , ya que concentraciones superiores constituyen criterio de ACO y de necesidad del uso de CI.

Aunque el mayor estudio clínico realizado hasta la fecha utilizaba una pauta descendente de la dosis de CI<sup>94</sup>, la evidencia acumulada en otros estudios clínicos sugiere que la retirada puede ensayarse sin reducción de dosis<sup>97,98</sup>.

El tratamiento farmacológico de los pacientes con EPOC debe reevaluarse periódicamente, pues con la edad, los cambios en las comorbilidades, la estacionalidad de los síntomas y las exacerbaciones, la disponibilidad de nuevos fármacos, las nuevas estrategias de tratamiento, unidos a medidas de higiene y no farmacológicas deben permitir personalizar el tratamiento y mejorar los resultados clínicos.

## Conflicto de intereses

Marc Miravittles ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Grupo Ferrer, GlaxoSmithKline, Grifols, Laboratorios Esteve, Teva, Cipla, Menarini, Novartis y Gebro Pharma.

Borja G. Cosío ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Teva, Menarini y Novartis.

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

Myriam Calle ha recibido honorarios por impartir conferencias de Novartis, AstraZeneca, Glaxo SmithKline y Boehringer Ingelheim.

Pere Almagro ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini y Novartis.

Ciro Casanova Macario ha recibido en los últimos 3 años honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Gebropharma, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini, Novartis y Rovi.

Jesús Molina ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Gebro, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Rovi y Teva.

Pere Simonet ha recibido honorarios por impartir conferencias de Boehringer Ingelheim, Menarini, Mundipharma, GlaxoSmithKline y Teva.

José Antonio Quintano ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Esteve, Gebro, Grifols, Menarini, Mundipharma, Pfizer, Rovi y Teva.

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

## ANEXO 1. Organización de GESEPOC

Coordinador: Marc Miravittles, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Integrantes del grupo de trabajo: Myriam Calle, Borja García-Cosío, Juan Antonio Riesco, Eusebi Chiner, Ciro Casanova y Juan José Soler-Cataluña (SEPAR). Joan B. Soriano (SEPAR-epidemiología). Julio Ancochea, coordinador científico de la estrategia en EPOC del SNS (SEPAR). Pere Almagro, Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Elena Gimeno (SEPAR-Fisioterapia). Eulogio Pleguezuelos, Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física y Sociedad de Rehabilitación Cardio-Respiratoria (SERMEF/SORECAR). José Antonio Quintano, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Juan Antonio Trigueros, Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). Jesús Molina, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC). Pere Simonet, Sociedad de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP). Pascual Piñera y Adolfo Simón, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Carme Hernández y Carmen Mata (SEPAR-Enfermería). Leopoldo Palacios y Carlos Verdejo, Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG). María Emilia Carretero Díaz, Foro Español de Pacientes (FEP). David Rigau y Ena Pery Niño de Guzmán Quispe, Centro Cochrane Iberoamericano.

## Bibliografía

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545-602.
2. Miravittles 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;48:247-57.
3. Kobizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, et al. Czech Pneumological and Phthisiological Society. Chronic obstructive pulmonary disease: Official diagnosis and treatment guidelines biomed of the Czech Pneumological and Phthisiological society: A novel phenotypic approach to COPD with patient oriented care. *Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013;157:189-201.
4. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, Mazur W, Lehto JT, Katajisto M, et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: The Finnish guidelines. Guidelines of the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Respiratory Society. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013; <http://dx.doi.org/10.1111/bcpt.12366>.
5. 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;12:417-26.
6. Alonso-Coello P, Rigau D, Juliana Sanabria A, Plaza V, Miravittles M, Martínez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:261-7.
7. Gesepoc 2017.
8. 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;131:349-55.
9. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:128-49.

10. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martínez-Cambor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: A pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med*. 2015;3:443–50.
11. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005–12.
12. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692–9.
13. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, de-Torres JP, et al. CHAIN study. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to chronic COPD management: Results from the CHAIN cohort. *PLoS One*. 2016;11:e0160770.
14. Miravittles M, Alvarez-Gutierrez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Algorithm for identification of ACO: Consensus between the Spanish COPD (GesEPOC) and asthma (GEMA) guidelines. *Eur Respir J*. 2017;49:1700068.
15. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128–38.
16. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Catalán Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Topics Respir Med*. 2011;6:7–12.
17. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: Associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261:274–82.
18. Martínez-García F, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, Catalán P, Agramunt M, Ballester V, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest*. 2011;140:1130–7.
19. Miravittles M, Marin A, Monsó E, Vilà S, de la Roza C, Hervás R, et al. Colour of sputum is a marker of bacterial colonization in COPD. *Respir Res*. 2010;11:58.
20. Marin A, Monsó E, García-Núñez M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, et al. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:295–302.
21. Jiménez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorza Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano Reina S, et al. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:354–63.
22. Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P, Gáldiz JB, Gea J, de Lucas P, et al. SEPAR. Guidelines for the evaluation and treatment of muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:384–95.
23. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD001495.
24. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*. 1997;10:815–21.
25. Aalbers R, Ayres J, Backer V, Decramer M, Lier PA, Magyar P, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J*. 2002;19:936–43.
26. Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo/usual therapy: Results of a meta-analysis. *Respir Res*. 2006;7:147.
27. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*. 2004;125:249–59.
28. Beier J, Beeh KM. Long-acting  $\beta$ -adrenoceptor agonists in the management of COPD: Focus on indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:237–43.
29. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following six months treatment with once daily tiotropium compared to twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58:399–404.
30. Puhon MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A network meta-analysis. *BMC Med*. 2009;7:2.
31. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten van Molken MPMH, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093–103.
32. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al., INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): A randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:524–33.
33. Price D, Østrem A, Thomas M, Welte T. Dual bronchodilation in COPD: Lung function and patient-reported outcomes—a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;12:141–68.
34. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016;149:1181–96.
35. Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M, Groenke L, Voss F, Reason T. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting  $\beta$ 2-agonists: A systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10:89–104.
36. Miravittles M, D'Urzo A, Singh D, Koblikov V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: A narrative review. *Respir Res*. 2016;17:112.
37. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting  $\beta$ -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: A network meta-analysis. *Thorax*. 2016;71:15–25.
38. Ram FS, Jardin JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2005;99:135–44.
39. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): Opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:74–9.
40. 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.
41. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: A randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29:906–13.
42. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016;71:118–25.
43. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741–50.
44. Peters SP, Kunselman SJ, Nikolina Icitovic MA, Moore WC, Pascual R, Amersdes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010;363:1715–26.
45. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary 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.
46. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al., FLAME Investigators. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222–34.
47. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Fergusson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775–89.
48. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD006829.
49. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:435–42.
50. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood eosinophils: A biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:523–5.
51. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:731–41.
52. Nieto A, Mazon A, Pamies R, Linana JJ, Lanuza A, Jiménez FO, et al. Adverse effects of inhaled corticosteroids in funded and nonfunded studies. *Arch Intern Med*. 2007;167:2047–53.
53. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD010115.
54. Finney L, Berry M, Singanayagam A, Elkin SL, Johnston SL, Mallia P. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med*. 2014;2:919–32.
55. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:545–55.
56. Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;9:CD009039.
57. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, et al., GLISTEN Study Group. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: The GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70:519–27.
58. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:963–73.
59. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone propionate/salmeterol in patients with COPD: Results of two randomized, double-blind studies. *COPD*. 2016;13:1–10.
60. Zheng JP, Kang J, Huang SG. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): A randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2008;371:2013–8.
61. Decramer M, Rutten-van MM, Dekhuijzen PN, Troosters T, Van Herwaarden C, Pellegrin R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (bronchitis randomized on NAC cost-utility study, BRONCUS): A randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1552–60.
62. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Ng LY, Yee KS, Tseng CZ. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest*. 2014;146:611–23.

63. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): A randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:187-94.
64. Santos S, Marín A, Serra-Batllés J, de la Rosa D, Solanes I, Pomares X, et al. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Int J Chron Obst Pulm Dis*. 2016;11:515-25.
65. Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martínez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: Two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:695-703.
66. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PMA, Goehring UM, Brose M, Bredenbrocker D, et al. Roflumilast with long-acting b2-agonists for COPD: Influence of exacerbation history. *Eur Respir J*. 2011;38:553-60.
67. Martínez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:857-66.
68. Martínez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta_2$ -agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE(2)SPOND). A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:559-67.
69. Uzun S, Djamić RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:361-8.
70. Miravittles M, Anzueto A. Antibiotic prophylaxis in COPD: Why, when, and for whom? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;32:119-23.
71. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0121257.
72. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1139-47.
73. Pomares X, Montón C, Espasa M, Casabon J, Monsó E, Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obst Respir Dis*. 2011;6:449-56.
74. Albert RK, Connett J, Biley WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:689-98.
75. Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, de la Roza C, Hervás R, et al. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonization in COPD. *Eur Respir J*. 2009;34:1066-71.
76. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Respir Res*. 2010;11:10.
77. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355-65.
78. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:823-31.
79. Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:629-40.
80. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for COPD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD001744.
81. Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:513-8.
82. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A Randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375:1617-27.
83. Ortega Ruiz F, Díaz Lobato S, Galdiz Iturri JB, García Rio F, Güell Rous R, Morante Velez F, et al. SEPAR. Continuous home oxygen therapy. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:185-200.
84. Bradley JM, Lasserson T, Elborn S, Macmahon J, O'Neill B. A systematic review of randomized controlled trials examining the short-term benefit of ambulatory oxygen in COPD. *Chest*. 2007;131:278-85.
85. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:820-99.
86. Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic obstructive pulmonary disease: An update. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:185-92.
87. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al., RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha-1 antitrypsin deficiency (RAPID): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360-8.
88. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: Towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:149.
89. Lara B, Blanco I, Martínez MT, Rodríguez E, Bustamante A, Casas F, et al. Spanish registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: Database evaluation and population analysis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:13-8.
90. Adams SG, Anzueto A, Briggs DD Jr, Leimer I, Kesten S. Evaluation of withdrawal of maintenance tiotropium in COPD. *Respir Med*. 2009;103:1415-20.
91. Alcázar Navarrete B, Casanova C, Miravittles M, de Lucas P, Riesco JA, Rodríguez González-Moro JM. Correct use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A consensus document. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:193-8.
92. Kunz LI, Ten Hacken NH, Lapperre TS, Timens W, Kerstjens HA, van Schadewijk A, et al., GLUCOLD Study Group. Airway inflammation in COPD after long-term withdrawal of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2017; Jan 3;49(1). pii: 1600839. doi:10.1183/13993003.00839-2016.
93. Van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The COPE study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1358-63.
94. Rossi A, Guerriero M, Corrado A, OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: A real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res*. 2014;15:77.
95. Magnussen H, Disse B, Rodríguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al., WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371:1285-94.
96. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodríguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:390-8.
97. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M, et al. INS-TEAD: A randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J*. 2014;44:1548-56.
98. Nighat J, Nadeem NJ, Taylor S, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD - a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res*. 2011;12:107.