



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC

SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN INICIAL.
ALGORITMO DE TRATAMIENTO INICIAL
- ▶ TRATAMIENTO DE LA EPOC
 - Tratamiento farmacológico inicial
 - Seguimiento del tratamiento farmacológico
- ▶ TRATAMIENTO DE LA EXACERBACIÓN DE EPOC
- ▶ DATOS DE PRESCRIPCIÓN EN EPOC EN EUSKADI
- ▶ CORTICOIDES INHALADOS EN LA EPOC:
CUÁNDO Y CÓMO RETIRARLOS
- ▶ ELECCIÓN DE DISPOSITIVOS DE INHALACIÓN
- ▶ IDEAS CLAVE



INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como un trastorno pulmonar heterogéneo, caracterizado por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, expectoración y/o agudizaciones) secundarios a alteraciones de las vías respiratorias (bronquitis, bronquiolitis) y/o de los alvéolos (enfisema) que provocan obstrucción al flujo aéreo persistente y a menudo (pero no siempre) progresiva¹.

La EPOC es el resultado final de una serie de interacciones dinámicas, acumulativas y a veces repetidas entre los genes del individuo (p. ej. déficit de alfa-1 antitripsina) y su entorno a lo largo del tiempo, que dañan los pulmones o alteran su desarrollo o proceso de envejecimiento normal. Los principales factores de riesgo ambientales son el tabaquismo y la inhalación de partículas tóxicas y gases procedentes del hogar o de la contaminación ambiental. Contribuyen también otros factores que afectan al desarrollo pulmonar como el tabaquismo materno, el nacimiento prematuro o con bajo peso¹.

La EPOC es una condición frecuente, que presenta alta morbilidad y mortalidad. Según datos de 2022, la prevalencia en España ajustada por edad es de 20,9 casos por cada 1.000 habitantes (en Euskadi es de 14,2). Esta prevalencia es más del doble en hombres que en mujeres y aumenta con la edad, afectando a más del 10% en los hombres mayores de 70 años. La mortalidad ajustada por edad en España es de 22,6 por 100.000 habitantes, con tendencia descendente, y la tasa anual de hospitalizaciones es de 1,5 por 1.000 habitantes².

El curso de la EPOC en el tiempo se caracteriza por una disnea persistente y discapacidad, con exacerbaciones agudas que conllevan un declive más rápido de la función pulmonar, empeoramiento del estado de salud e incremento de las hospitalizaciones. Las exacerbaciones graves se asocian con un aumento de la mortalidad. Los reingresos dentro de los 30 días tras una exacerbación pueden alcanzar el 22% en países desarrollados, y una deficiente conciliación de la medicación al alta es uno de los factores que más contribuyen a los reingresos³.

En 2021 se publicó un boletín INFAC sobre la [actualización del tratamiento farmacológico de la EPOC estable](#). Desde entonces, las versiones posteriores de la guía GOLD han incorporado cambios en la definición, clasificación y manejo de la EPOC. Por otro lado, los datos obtenidos a partir de la explotación de historia clínica en Osakidetza apuntan a que los cambios en las recomendaciones del tratamiento no se han trasladado a la práctica clínica en una parte importante de los pacientes, especialmente en aspectos como el uso excesivo de corticoides inhalados (CI). El objetivo de este boletín INFAC es describir el tratamiento farmacológico de la EPOC en base a la guía GOLD 2024¹ y a otras guías y documentos actualizados³⁻⁵, así como realizar recomendaciones con el fin de mejorar la adecuación de los tratamientos.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN INICIAL. ALGORITMO DE TRATAMIENTO INICIAL

Debe sospecharse el diagnóstico de EPOC en cualquier persona que refiera disnea (progresiva en el tiempo, que empeora con el ejercicio, persistente), tos (puede ser intermitente y no productiva) o expectoración crónica, antecedentes de infecciones recurrentes de las vías respiratorias bajas o exposición a los factores de riesgo descritos anteriormente¹.

El diagnóstico de EPOC debe confirmarse siempre mediante **espirometría** forzada que demuestre la existencia de obstrucción al flujo aéreo ($FEV_1/FVC < 0,7$) post-broncodilatación.

Una vez confirmado el diagnóstico, la evaluación inicial del paciente tiene por objeto orientar su tratamiento. Para ello es necesario determinar los siguientes aspectos^{1,4}:

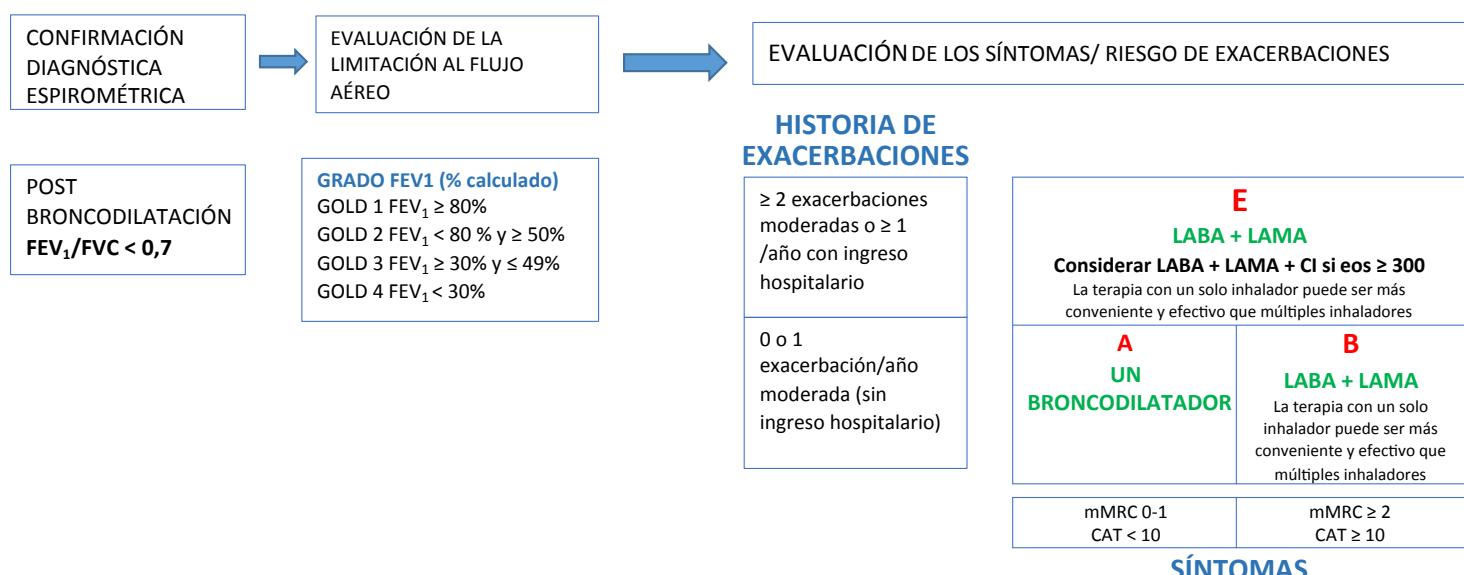
1. **Gravedad de la obstrucción al flujo aéreo**, basada en el valor del FEV_1 post-broncodilatación.
2. Naturaleza y magnitud de los **síntomas**. La disnea es un síntoma cardinal de la EPOC y una causa mayor de discapacidad y ansiedad asociada a la enfermedad. Debe evaluarse utilizando un instrumento validado, como la escala modificada de disnea del *Medical Research Council* ([mMRC](#)). Para determinar el estado de salud de las personas con EPOC se puede utilizar un cuestionario multidimensional como el [CAT](#).
3. Antecedentes de **exacerbaciones moderadas y graves**, como mejor indicador del riesgo de agudizaciones futuras. Las exacerbaciones pasadas se definen como moderadas cuando han requerido tratamiento con corticoide oral (con o sin antibiótico) y graves cuando han requerido hospitalización o visita a urgencias, o se han asociado a fallo respiratorio agudo¹.
4. Presencia y tipo de **comorbilidad**. A menudo las personas con EPOC presentan comorbilidades que requieren tratamiento y pueden confundirse con y/o agravar una exacerbación de EPOC, influyendo

en su pronóstico. Las más frecuentes son las cardiovasculares, síndrome metabólico, osteoporosis, depresión y ansiedad. Además, la propia EPOC (particularmente en presencia de enfisema) incrementa el riesgo de padecer cáncer de pulmón.

Además, el recuento de **eosinófilos** en sangre en fase estable es útil para predecir la magnitud del efecto de los corticoides inhalados (CI) y guiar su posible uso como parte del tratamiento.

La figura 1 muestra la nueva herramienta de evaluación y tratamiento inicial de la EPOC. Desde 2023, la guía GOLD propone una clasificación de tres grupos (ABE) en lugar de la previa (ABCD), debido al impacto clínico de las exacerbaciones, independientemente del nivel de síntomas. Este enfoque, que fusiona los grupos C y D en el E, tiene repercusiones en las recomendaciones de tratamiento y requiere una validación a través de una investigación clínica apropiada¹.

Figura 1. GOLD-ABE: herramienta de evaluación y tratamiento inicial de la EPOC¹



CAT: COPD Assessment Test. eos: eosinófilos/microL. FEV₁: volumen espirado forzado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada. mMRC: cuestionario modificado British Medical Research Council.

CI: corticoide inhalado (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona)

LABA: beta-2 adrenérgico de larga duración (formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol, vilanterol)

LAMA: anticolinérgico o antimuscarínico de larga duración (glicopirronio, tiotropio, umeclidinio)

SABA: beta-2 adrenérgico de corta duración (salbutamol, terbutalina)

SAMA: anticolinérgico o antimuscarínico de corta duración (bromuro de ipratropio)

TRATAMIENTO DE LA EPOC

El objetivo del tratamiento es la reducción y alivio de los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado de salud, así como reducir los riesgos a través de la prevención de la progresión de la enfermedad, prevención y tratamiento de las exacerbaciones y reducción de la mortalidad¹.

El **tratamiento no farmacológico** es una parte esencial del manejo de la EPOC y debe acompañar siempre al tratamiento farmacológico. La principal intervención preventiva y de tratamiento de la EPOC es la cesación tabáquica. No hay evidencia sobre la efectividad y seguridad de los cigarrillos electrónicos como método para dejar de fumar. Debe considerarse también la reducción de la exposición ocupacional a polvo, humo y gases, así como a los contaminantes aéreos ambientales y del hogar. En todas las personas con EPOC se debe promover la actividad física, completar el calendario de inmunizaciones recomendado (actualmente neumococo, COVID y gripe, consultar el [Manual de Vacunaciones](#)) y fomentar la educación en el autocuidado^{1,3} (*). La rehabilitación pulmonar debe considerarse en pacientes más sintomáticos y/o con alto riesgo de exacerbaciones¹.

(*) Osasun Eskola (programa Kronik ON) ofrece información para el autocuidado de pacientes con EPOC ([es](#), [eu](#)); así mismo, en el gestor de informes de Osabide Global están disponibles diversos materiales educativos para su entrega a pacientes (p.ej. *Cómo actuar ante los síntomas de EPOC*, *Paciente crónico complejo EPOC*, *Ejercicios de rehabilitación respiratoria*, etc.).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INICIAL

El tratamiento farmacológico de la EPOC debe ser individualizado y basarse en la gravedad de los síntomas, el riesgo de exacerbaciones, las comorbilidades, los efectos secundarios de los distintos fármacos y la respuesta al tratamiento (figura 1). Además de la disponibilidad y coste, es importante tener en cuenta las preferencias de los y las pacientes y su capacidad para utilizar los dispositivos de inhalación¹. Los pacientes de mayor gravedad pueden requerir inicio simultáneo de varios fármacos^{3,4}.

La evidencia acerca de la elección del tratamiento inicial no es de alta calidad, ya que se basa en análisis de subgrupos realizados a posteriori y no en datos prospectivos^{1,4}. La guía GOLD 2024¹ propone el siguiente esquema para el tratamiento inicial de la EPOC:

- **Grupo A - pacientes menos sintomáticos con bajo riesgo de exacerbación:** se recomienda tratamiento broncodilatador, preferiblemente de larga duración (LABA o LAMA), excepto en pacientes con síntomas muy ocasionales, que pueden ser tratados con broncodilatadores de corta duración.
- **Grupo B - pacientes más sintomáticos con bajo riesgo de exacerbación:** se recomienda tratamiento combinado con LABA+LAMA, por su mayor eficacia frente a la monoterapia.
- **Grupo E - pacientes con alto riesgo de exacerbación:** se recomienda tratamiento inicial con LABA+LAMA, por su mayor eficacia en la reducción del riesgo de exacerbaciones en comparación con la monoterapia. Si hay indicación para CI (eosinófilos $\geq 300/\text{microl}$), se recomienda la combinación LABA+LAMA+CI, por su superioridad frente a LABA+CI en la reducción de exacerbaciones.

Los broncodilatadores (tanto los beta-2 adrenérgicos como los antimuscarínicos o anticolinérgicos) son el pilar de la terapia farmacológica de la EPOC estable⁴. No hay evidencia clara para seleccionar LABA o LAMA para pacientes del grupo A o del grupo B (en caso de que no se considere apropiada la combinación). Se recomienda valorar individualmente la percepción de alivio de síntomas por parte del paciente, así como la comorbilidad y el potencial de efectos adversos. Entre los LABA destaca la taquicardia y el temblor; entre los LAMA la boca seca y ocasionalmente se ha descrito retención urinaria¹. Los datos actuales no muestran diferencias en eventos adversos cardiovasculares (arritmias, etc.)⁴.

No se debe promover el uso de LABA+CI en la EPOC (con la excepción de pacientes con asma concomitante o con alto riesgo de exacerbaciones que no toleran un LAMA), ya que LABA+LAMA mejora los síntomas, con menos episodios de neumonía⁴.

Tampoco hay evidencia clara para seleccionar un principio activo determinado dentro de cada subgrupo (LABA, LAMA, CI), si bien pueden diferir en características como el número de administraciones diarias requeridas, propiedades farmacocinéticas, coste y dispositivo de inhalación^{3,4}.

Coexistencia de asma. La guía GOLD actual subraya que asma y EPOC son dos patologías diferentes, aunque pueden compartir características clínicas y rasgos tratables comunes. Los y las pacientes con EPOC que tengan asma de forma concomitante deben ser tratados como pacientes con asma, incluyendo siempre un CI, aunque pueden necesitar también tratamientos (farmacológicos o no) para la EPOC. Desde 2023, la guía GOLD recomienda dejar de utilizar el término "superposición asma-EPOC"¹.

Broncodilatadores de corta duración (SABA y SAMA) para rescate

Además del tratamiento crónico, todos los pacientes con EPOC requieren un broncodilatador de corta duración para el alivio de la disnea episódica y tratamiento temprano de exacerbaciones^{1,4}.

- En pacientes tratados con LAMA, habitualmente se utiliza SABA como rescate, por su inicio de acción más rápido. En estos pacientes, los SAMA no se recomiendan debido a la acumulación de efectos adversos anticolinérgicos⁴.
- En pacientes con uso frecuente de broncodilatadores de corta duración se debería escalar a un broncodilatador de larga duración. Los síntomas de sobreutilización de SABA incluyen el temblor y la taquicardia⁴.

SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El seguimiento del tratamiento debe incluir el refuerzo de las medidas no farmacológicas: evaluación de factores de riesgo como el tabaquismo o exposición ambiental a desencadenantes, asegurarse del mantenimiento del programa de ejercicio y actividad física, así como de una dieta saludable y descanso adecuados y la educación en el autocuidado¹.

Durante el seguimiento, el tratamiento de la EPOC se guía por los mismos parámetros básicos de disnea y antecedentes de exacerbaciones, pero difiere del tratamiento inicial en que no utiliza los grupos GOLD para la estratificación⁵.

El grado de reversibilidad de la obstrucción varía en el tiempo y, a diferencia del asma, no predice la respuesta al tratamiento con broncodilatadores o corticoides, por lo que no sirve de guía para ajustar el tratamiento. Por ello, a diferencia de la espirometría diagnóstica, no es necesario retirar la medicación broncodilatadora inhalada antes de la espirometría en el seguimiento de pacientes ya tratados¹.

Si la respuesta al tratamiento inicial no es apropiada, puede escalarse en función de cuál es el rasgo predominante a tratar: disnea (figura 2A) o exacerbaciones (figura 2B). Si coexisten disnea y exacerbaciones, se aplica el figura 2B (figura 2).

Antes de escalar el tratamiento farmacológico, es imprescindible¹:

- Evaluar la adherencia, la técnica de inhalación, el posible efecto de las comorbilidades y otras posibles causas de disnea. Para evaluar la adherencia puede utilizarse el cuestionario TAI (Test de Adherencia a los Inhaladores) y la información de adherencia del sistema de prescripción (*).

(*). Cuestionario TAI disponible en Osabide Global. Para evaluar la técnica de inhalación puede servir de ayuda el formulario "Evaluación de inhaladores" incluido en Osabide Global.

- Considerar el cambio de dispositivo y/o de principio/s activo/s, evaluando la respuesta. La terapia con un solo dispositivo puede ser más conveniente que el uso de múltiples dispositivos.
- Implementar o escalar los tratamientos no farmacológicos.

Figura 2. Seguimiento del tratamiento farmacológico según la guía GOLD 2024¹

Figura 2A. Predomina disnea

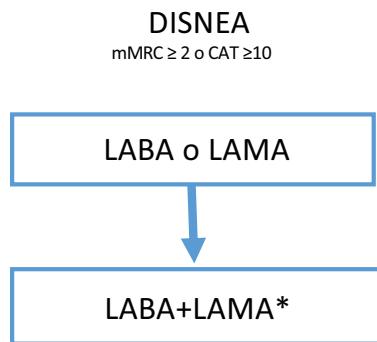
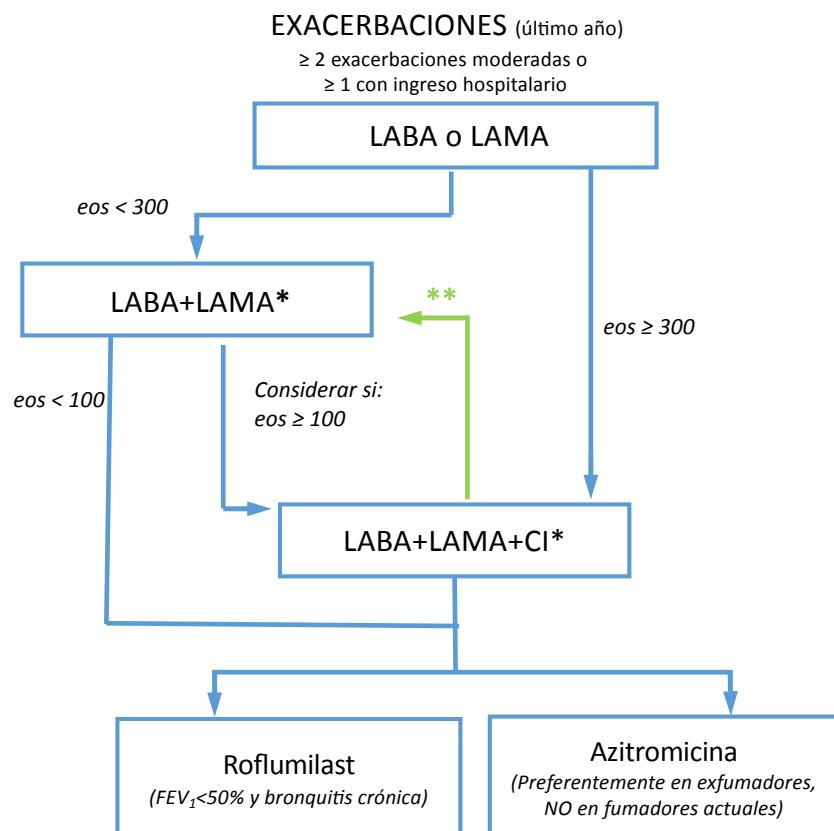


Figura 2B. Predominan exacerbaciones



* Podría ser preferible en un inhalador combinado

** Considerar desescalada de CI si neumonía u otros efectos adversos considerables, indicación inadecuada, o falta de respuesta a CI. En caso de eos ≥ 300/microL la desescalada puede asociarse a exacerbaciones.

Eos: eosinófilos/microL. FEV₁: volumen espirado forzado en el primer segundo. LABA: beta-2 adrenérgico de larga duración. LAMA: anticolinérgico o antimuscarínico de larga duración. CI: corticoide inhalado. SABA: beta-2 adrenérgico de corta duración. SAMA: anticolinérgico o antimuscarínico de corta duración.

Según la guía GOLD 2024 (figura 2), en el seguimiento del tratamiento se debe valorar:

1. **Disnea bien controlada y sin exacerbaciones en el último año:** continuar con el tratamiento. Si el tratamiento incluye CI, es razonable reducir la dosis o interrumpirlo⁵ (figura 3).

2. Disnea persistente, sin exacerbaciones en el último año.

- a. En tratamiento con monoterapia LABA o LAMA: escalar a LABA+LAMA.
- b. En tratamiento con LABA+LAMA. Considerar cambio de inhalador o de principio/s activo/s¹. En personas con posible asma concomitante, añadir CI⁵.
- c. En tratamiento con LABA+CI (figura 3).
 - Si la indicación inicial para el CI no está clara, no ha habido respuesta al tratamiento con CI o ha presentado efectos secundarios significativos, se sugiere cambiar a LABA+LAMA⁵.
 - Si el CI ha contribuido a reducir las exacerbaciones y ha sido bien tolerado, o en pacientes con asma concomitante, o si el recuento de eosinófilos $\geq 100/\text{microL}$, se sugiere escalar a triple terapia LABA+LAMA+CI⁵.

3. Exacerbaciones persistentes (con o sin disnea persistente asociada):

- a. Pacientes en tratamiento con LABA o LAMA en monoterapia: escalar a LABA+LAMA¹. Si el recuento de eosinófilos $\geq 300/\text{microL}$, escalar a LABA+LAMA+CI.
- b. Pacientes en tratamiento con LABA+LAMA: añadir CI si el recuento de eosinófilos es $\geq 100/\text{microL}$ (se espera mayor respuesta cuanto mayor es el recuento de eosinófilos)¹. Si es $< 100/\text{microL}$, considerar añadir un macrólido o roflumilast.
- c. Pacientes en tratamiento con LABA+CI: se sugiere escalar a LABA+LAMA+CI si el recuento de eosinófilos es $\geq 100/\text{microL}$. Si es $< 100/\text{microL}$ o en pacientes con neumonías recurrentes u otros efectos secundarios a CI, se recomienda el cambio a LABA+LAMA^{1,5}.
- d. Pacientes en tratamiento con LABA+LAMA+CI. El primer paso es optimizar la terapia y el tratamiento no farmacológico, así como el manejo de las comorbilidades. Tras ello, puede considerarse añadir roflumilast o macrólidos¹.
- Siempre que se introduzca un **CI** se debe considerar cuidadosamente la dosis a utilizar, de cara a reducir el riesgo potencial de efectos adversos¹.
- **Macrólidos.** En pacientes con triple terapia que continúan con exacerbaciones frecuentes, se sugiere considerar el uso de macrólidos. Los beneficios en la reducción de exacerbaciones deben sopesarse frente al riesgo de resistencia microbiana, pérdida de audición y arritmias cardíacas relacionadas con la prolongación del intervalo QT e interacciones con otros fármacos. Existe mayor experiencia con azitromicina, especialmente en personas que no fuman (el análisis de subgrupos sugiere menor efecto en fumadores actuales). Las pautas incluyen azitromicina 250 mg/día o 500 mg 3 veces por semana. No hay datos de eficacia y seguridad de azitromicina más allá de un año¹. Según el Plan Nacional de Resistencia Antibiótica (PRAN), el tratamiento con macrólidos a largo plazo debe evitarse en pacientes que reciben antiarrítmicos o pacientes con prolongación del intervalo QT (se recomienda realizar un electrocardiograma para descartarlo), en aquellos en que se han aislado micobacterias, o cuando no hay posibilidad de realizar seguimiento del tratamiento (a los 3 meses y después, cada 6 meses). En pacientes con posibilidad de infección por micobacterias en base a síntomas o signos radiológicos, antes de iniciar el tratamiento con macrólidos debe descartarse dicha infección⁶.
- **Roflumilast** está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave (FEV₁ post-broncodilatador $< 50\%$) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes, como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador. Tiene un impacto modesto en la reducción de exacerbaciones. Sus efectos adversos (insomnio, diarrea, náuseas, vómitos, pérdida de peso, dispepsia) son frecuentes y pueden limitar su uso; además podría asociarse a síntomas psiquiátricos por lo que se requiere precaución en pacientes con depresión⁷.

TRATAMIENTO DE LA EXACERBACIÓN DE EPOC

La exacerbación de EPOC se define como un evento caracterizado por un aumento de la disnea y/o tos y esputo, que empeoran en un lapso de tiempo inferior a 14 días desde el inicio de los síntomas. Puede ir acompañada de taquipnea y/o taquicardia y a menudo se asocia con un aumento de la inflamación local y sistémica causada por infección, contaminación u otra afectación en las vías respiratorias. Los objetivos del tratamiento son minimizar el impacto negativo de la exacerbación actual y prevenir futuros eventos¹.

La evaluación de la exacerbación incluye¹: la gravedad, el diagnóstico diferencial (insuficiencia cardíaca, neumonía, embolia pulmonar, etc.) y la etiología (test rápidos, cultivo de esputo, etc.). El 50-70% de las exacerbaciones se atribuyen a infecciones respiratorias, el 10% a la contaminación ambiental y hasta el 30% son de etiología desconocida. Comorbilidades como la insuficiencia cardíaca, el reflujo gastroesofágico, la ansiedad o la depresión pueden también desencadenar exacerbaciones^{8,9}.

Más del 80% de las exacerbaciones se tratan en el ámbito extrahospitalario^{1,10}.

Las exacerbaciones leves solo requieren de tratamiento con broncodilatadores de acción corta. Las moderadas se tratan además con corticoides orales, con o sin antibiótico. Las graves suelen precisar hospitalización o visita a servicios de urgencias, y pueden acompañarse de insuficiencia respiratoria aguda⁸.

- **Broncodilatadores de corta duración.** Los SABA (con o sin SAMA) son el tratamiento inicial recomendado en la exacerbación de la EPOC, por su inicio de acción más rápido en comparación con SAMA^{8,10}. Las revisiones sistemáticas indican que no hay diferencia entre administrar el SABA con inhalador de cartucho presurizado (ICP) con cámara vs. nebulizador. No se recomienda la nebulización continua por los efectos adversos de temblor y taquicardia y, en el caso de utilizarse (pacientes de mayor gravedad), se debe nebulizar con aire en lugar de oxígeno para reducir el riesgo de hipercapnia⁸. Se recomienda utilizar un SABA, 1-2 pulsaciones cada hora durante las 2-3 primeras horas, luego cada 2-4 horas, según la respuesta^{8,10}. El bromuro de ipratropio (SAMA) se utiliza a veces en combinación con SABA, aunque la evidencia acerca de su posible beneficio no es concluyente. No se recomienda el uso de SAMA en monoterapia¹⁰.
- **Corticoides orales:** están indicados en exacerbaciones moderadas y graves, durante 5 días, sin prolongar más el tratamiento^{1,8}. Mejoran la función pulmonar y el tiempo de recuperación⁸. La dosis recomendada es de 30-40 mg/día de prednisona o equivalente^{8,10}.
- **Antibióticos:** se debe considerar el tratamiento con antibióticos orales en caso de presentar los tres síntomas cardinales (aumento de la disnea, del volumen de esputo, o de la purulencia del esputo) o dos de los tres siempre que el aumento en la purulencia del esputo sea uno de ellos, así como en pacientes que requieren ventilación mecánica (invasiva o no)¹. Acortan el tiempo de recuperación y disminuyen el riesgo de recaída. La duración del tratamiento habitualmente no debe superar los 5 días en el medio extrahospitalario^{1,8}. El antibiótico recomendado es amoxicilina/ácido clavulánico a dosis de 875/125 mg cada 8 horas durante 5 días^{6,11}, aunque podrían ser necesarios tratamientos más largos (5-7 días) en personas con EPOC grave ($FEV_1 \leq 50\%$)⁶. En personas alérgicas a betalactámicos el tratamiento recomendado es levofloxacino 500 mg/24 h durante 5 días^{6,11}. En pacientes con criterios de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* puede utilizarse ciprofloxacino 750 mg/12 h durante 5-7 días⁶.

El tiempo de recuperación habitual de las exacerbaciones es de 4 a 6 semanas, aunque hay pacientes que no recuperan su estado funcional anterior. Tras una exacerbación moderada-grave, se recomienda realizar una consulta de seguimiento a las 1-4 semanas para evaluar la situación de cada paciente, adecuar el tratamiento y planificar el seguimiento¹.

DATOS DE PRESCRIPCIÓN EN EPOC EN EUSKADI

En Euskadi, según datos extraídos en agosto 2024¹², hay 29.312 personas mayores de 40 años con diagnóstico o marca de EPOC en tratamiento con algún fármaco inhalado crónico o a demanda en Presbide (59,6% hombres; 40,4% mujeres, edad promedio 71 años).

En la tabla 1 se describe el tratamiento inhalado que reciben. Destaca el elevado uso de CI, ya que el 61% de los y las pacientes tiene prescrito un CI (combinado o en monoterapia). Por otro lado, solo la mitad de las personas con EPOC y tratamiento farmacológico disponen de alguna prescripción de inhalador de rescate en su tratamiento (SABA, SAMA o SABA+SAMA).

Respecto a la adherencia según Presbide, en el caso de los tratamientos de base, el % de prescripciones con buena adherencia (entre 80 y 110%) oscila entre el 51,6% (asociación LABA+CI) y el 73,4% (asociación LABA+LAMA+CI).

Tabla 1. Personas mayores de 40 años con diagnóstico de EPOC en tratamiento farmacológico con algún fármaco inhalado (grupo ATC R03). Datos extraídos en agosto 2024¹²

Tratamiento inhalado	% pacientes *
Monoterapia con un único broncodilatador: SABA (4,3%), SAMA (0,4%), LABA (1,0%) y LAMA (1,5%)	7,2
Biterapia LABA+LAMA	21,5
Biterapia LABA + CI (sin LAMA)	28,2
Triterapia (LABA+LAMA+CI)	31,1

* Tratamientos combinados: sin tener en cuenta si son en inhalador único o en varios inhaladores.

¿Cuándο están indicados los corticoides inhalados?

Los CI son la base del tratamiento del asma, pero su papel en la EPOC es objeto de debate⁹. Las recomendaciones sobre el uso de los CI en triple terapia provienen de ensayos clínicos realizados en pacientes sintomáticos y con exacerbaciones frecuentes o graves (con ≥ 2 exacerbaciones moderadas o ≥ 1 con ingreso hospitalario en los 12 meses previos), en los que se ha demostrado que añadir CI al tratamiento con LABA+LAMA reduce la frecuencia de exacerbaciones alrededor de un 25%, a costa de un aumento en el riesgo de neumonía, mostrando en su conjunto un balance beneficio-riesgo favorable^{9,13-15}. Por otra parte, los autores de los ensayos clínicos IMPACT¹⁴ y ETHOS¹⁵ atribuyeron a la triple terapia una mejora en la supervivencia; sin embargo, la **FDA** y la **EMA** han rechazado esta conclusión⁹, y atribuyen las diferencias en la mortalidad a factores de confusión y a defectos en el diseño e interpretación de los resultados, incluyendo la retirada del CI previa a la aleatorización y la inclusión selectiva de pacientes respondedores a CI (muy exacerbadores y sin limitación grave del flujo aéreo (FEV₁ > 50%) o con historia de asma). Las poblaciones incluidas en los ECA de triple terapia son muy específicas y no representan la realidad de las personas con EPOC⁹.

Por otro lado, el análisis de varios ensayos clínicos ha mostrado una asociación entre el recuento de eosinófilos y la respuesta a los CI en relación a la prevención de las exacerbaciones, por lo que actualmente la guía GOLD 2024 recomienda tener en cuenta este parámetro además de la historia de exacerbaciones a la hora de indicar añadir los CI a la terapia broncodilatadora¹.

Los CI, asociados a broncodilatadores de larga duración, están recomendados en pacientes con EPOC de alto riesgo (historia de exacerbaciones frecuentes y/o graves), especialmente si el recuento de eosinófilos en sangre es alto ($\geq 300/\text{microL}$). Puede considerarse también su uso si el recuento es $\geq 100/\text{microL}$, y la persona continúa con exacerbaciones a pesar del tratamiento con LABA+LAMA. Sin embargo, no están recomendados en pacientes con EPOC de bajo riesgo de exacerbaciones o aquellos con enfermedad leve, o con eosinófilos $< 100/\text{microL}$, ya que su balance beneficio-riesgo es desfavorable^{1,4,5,9}.

¿Cómo se utilizan los CI en nuestro medio?

A pesar de las recomendaciones actuales, muchos pacientes con EPOC siguen utilizando CI siguiendo las recomendaciones de las guías anteriores (especialmente las previas a la publicación de GOLD-2017, más restrictiva con el uso de CI), así como en la extrapolación de la respuesta clínica que se obtiene con los CI en asma^{9,16}. El análisis de datos de más de 200.000 personas en Europa y América indica que el 50-80% de los pacientes con EPOC recibe tratamiento de CI, mientras que solo estarían indicados en el 10-30%^{9,13}. En España, los estudios muestran que en el 48%-68% de pacientes con diagnóstico de EPOC los CI forman parte de su tratamiento, siendo la mayor parte no exacerbadores o con exacerbaciones infrecuentes^{17,18}. En la CAE, el 61% de las personas con diagnóstico de EPOC en tratamiento farmacológico tienen prescritos CI¹² (ver apartado de datos de prescripción en la CAE).

¿Cuáles son los riesgos de los CI?

El uso innecesario de CI se asocia a un mayor riesgo de efectos adversos en pacientes con EPOC, que con frecuencia tienen edad avanzada, comorbilidad y alta prevalencia de fragilidad¹⁹. Además de los efectos adversos locales frecuentes (candidiasis oral, disfonía), el uso de CI se asocia a efectos adversos sistémicos²⁰⁻²³.

- Neumonía: está bien documentado que la exposición a CI se asocia a un incremento del riesgo de neumonía en torno al 40%, dosis-dependiente^{20,22}, que podría ser mayor en personas con EPOC más grave²⁰.
- Osteoporosis y fracturas: los CI producen una disminución de la densidad mineral ósea dependiente de la dosis²². Su uso a dosis altas y por tiempo prolongado se ha asociado también a aumento en el riesgo de fracturas^{21,23}, especialmente en personas mayores de 65 años²³.
- Tuberculosis e infecciones por otras micobacterias: aunque su incidencia es baja, la evidencia es consistente. El riesgo de tuberculosis parece asociarse al uso de dosis altas de CI y a antecedentes de tuberculosis pulmonar²².
- Diabetes: aunque los ECA no han mostrado mayor riesgo de diabetes en pacientes tratados con CI, los estudios observacionales muestran de forma consistente un aumento de riesgo de desarrollo o progresión de la diabetes, sobre todo a altas dosis^{9,22}.
- Oculares: la exposición acumulativa de CI a dosis altas se asocia a un aumento de riesgo de cataratas^{22,24}.

¿Cuándo y cómo retirar los CI?

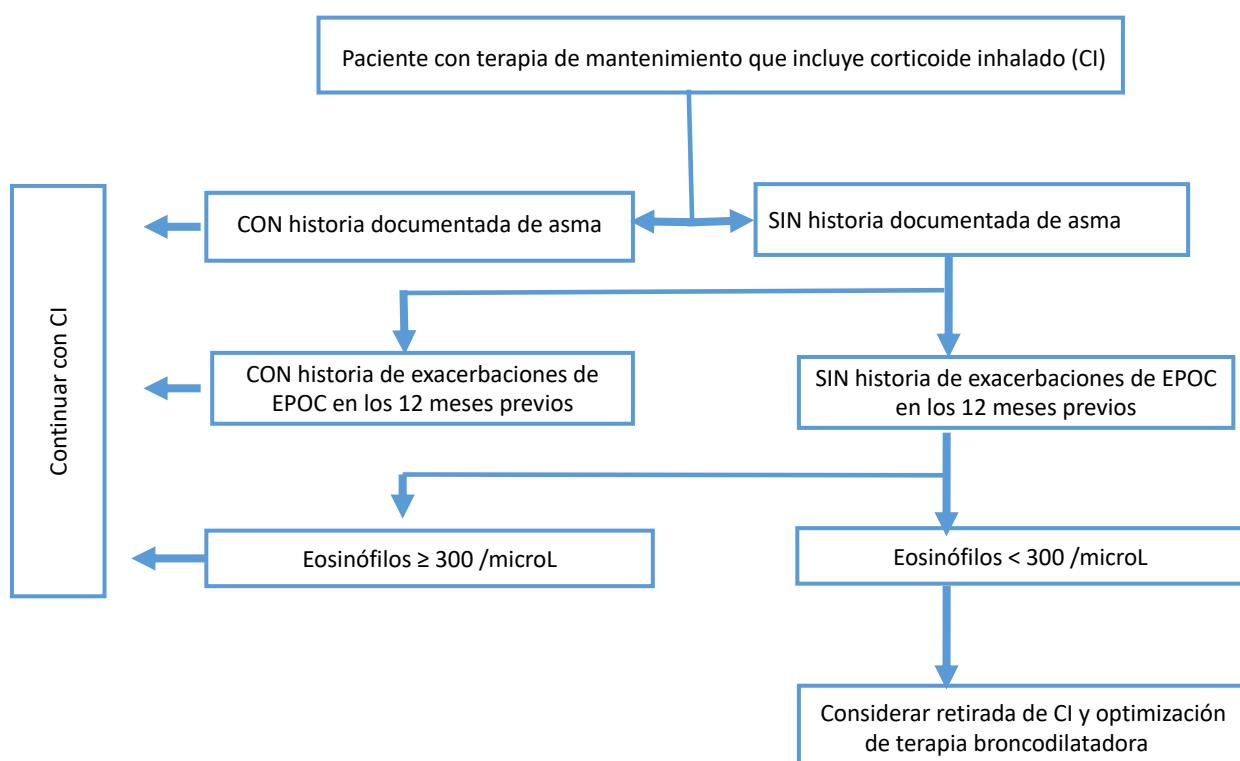
En los últimos años se han publicado múltiples artículos que abordan la retirada de CI en pacientes con EPOC en situaciones en las que el balance beneficio-riesgo puede ser desfavorable^{9,13,16,19,21,25,26}. Hay evidencias que apoyan la seguridad de la retirada de los CI en pacientes apropiados (sin asma ni exacerbaciones en el último año), siempre que se asegure una terapia broncodilatadora adecuada.

Según dos revisiones sistemáticas, la retirada de CI en pacientes con EPOC no aumenta la frecuencia de exacerbaciones ni se asocia a cambios clínicamente relevantes en síntomas o función pulmonar, excepto en el subgrupo de pacientes con un recuento de eosinófilos ≥ 300 /microL (medidos en períodos de estabilidad), en el que la retirada se asocia a mayor riesgo de exacerbaciones^{25,26}. En un análisis de subgrupos, no se observó incremento en el riesgo de exacerbaciones en pacientes con recuento de eosinófilos 150-300 /microL²⁵. No obstante, sobre todo en pacientes con recuento de eosinófilos intermedios, a la hora de valorar la retirada de CI se pueden considerar otros aspectos clínicos como la respuesta previa a CI, episodios de neumonía, presencia de micobacterias u otros efectos adversos sistémicos relevantes^{9,19,25}.

Respecto a cómo retirar los CI, no se ha evaluado de forma adecuada si se precisa o no una retirada gradual²⁷. En tres de los cuatro ensayos incluidos en la revisión de Chalmers y cols²⁵, la retirada fue abrupta, mientras que en el ensayo WISDOM (EPOC grave o muy grave) la retirada fue gradual (en períodos de 6 semanas) para los pacientes tratados con dosis altas de CI (≥ 1.000 mcg/día de fluticasona propionato)²⁸. Algunas publicaciones sugieren realizar una retirada gradual en las personas que reciben dosis altas de CI y/o aquellas con recuentos de eosinóficos 100-300/microL^{9,19}.

En la figura 3 se describe la propuesta de retirada de Cl en pacientes con EPOC.

Figura 3. Propuesta de retirada de corticoides inhalados (CI) en pacientes con EPOC. Adaptada de^{9,13,25,26}



ELECCIÓN DE DISPOSITIVOS DE INHALACIÓN

Los resultados clínicos no difieren de forma significativa entre los distintos dispositivos de inhalación siempre que se utilicen de forma correcta; sin embargo, la técnica inadecuada o la baja adherencia se asocian a peores resultados. Por tanto, la elección del dispositivo es un aspecto tan relevante como la del fármaco. Los criterios para la selección del dispositivo incluyen el flujo y volumen inspiratorio, la destreza para utilizar el dispositivo, las preferencias de los y las pacientes, la complejidad del tratamiento inhalado o el impacto ambiental de los dispositivos, entre otros factores²⁹. La toma de decisiones compartida entre profesional y paciente es la mejor estrategia para seleccionar el dispositivo¹.

Los criterios para la selección del dispositivo, así como la tabla con los fármacos inhalados, sus presentaciones y los dispositivos de inhalación se recogen en el documento específico **"Fármacos y dispositivos de inhalación para asma y EPOC"**.

IDEAS CLAVE

- El diagnóstico de EPOC debe confirmarse siempre mediante espirometría.
- La principal intervención preventiva y de tratamiento de la EPOC es la cesación tabáquica.
- Los broncodilatadores de larga duración son el pilar de la terapia farmacológica de la EPOC estable.
- Antes de escalar el tratamiento, es necesario evaluar la adherencia, la técnica de inhalación y la comorbilidad.
- El tratamiento de elección en pacientes con disnea persistente es la combinación LABA+LAMA.
- El papel de los CI en la EPOC es objeto de debate. Solo son beneficiosos en pacientes con exacerbaciones frecuentes y/o graves, especialmente si el recuento de eosinófilos es superior a 300/microL, o en pacientes con asma concomitante.
- Se recomienda plantear la retirada de los CI en pacientes en los que no están indicados, para reducir el riesgo de neumonía y de otros efectos adversos.
- La selección del dispositivo de inhalación es tan relevante como la del /los fármaco/s.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Clara Ortega Michel, neumóloga de la OSI Goierri-Alto Urola y a Iñaki Salegi Etxebeste, neumólogo de la OSI Donostialdea, la revisión del texto, así como sus acertados comentarios y sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2024 Report*. 2024. [Consultado el 24/08/2024].
2. Ministerio de Sanidad. *Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2023*.
3. Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Beauchesne MF, Kermelly SB, et al. 2023 Canadian Thoracic Society Guideline on Pharmacotherapy in Patients With Stable COPD. *Chest*. 2023;164(5):1159-83.
4. King Han M, Dransfield M. *Stable COPD: Initial pharmacologic management*. En: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [Consultado el 24/08/2024].
5. King Han M, Dransfield M. *Stable COPD: Follow-up pharmacologic management*. En: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [Consultado el 24/08/2024].
6. Plan Nacional de Resistencia Antibiótica (PRAN). *Guía terapéutica antimicrobiana de Sistema Nacional de Salud*. [Consultado el 24/07/2024].
7. King Han M, Dransfield M. *Management of refractory chronic obstructive pulmonary disease*. En: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer [consultado el 24/08/2024].
8. Moore A, Hylton H, Long A, Patel I. *Managing COPD exacerbations in primary care*. DTB. 2024;62(7):102-6.
9. Quint JK, Ariel A, Barnes PJ. *Rational use of inhaled corticosteroids for the treatment of COPD*. NPJ Prim Care Respir Med. 2023;33(1):27.
10. Stoller J, Hatipoglu U. *COPD exacerbations: Management*. En: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [Consultado el 24/08/2024].
11. *Problemas de la respiración. Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica reagudizada*. AMF. 2024;20(5):277-8.
12. Datos procedentes del sistema de información de la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza.
13. Ariel A, Barnes PJ, Maricoto T, Roman-Rodriguez M, Powell A, Quint JK. *Rational use of inhaled corticosteroids for the treatment of COPD: a plain language summary*. J Comp Eff Res. 2023;12(12):e230136.
14. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, IMPACT Investigators. *Once-daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD*. N Engl J Med. 2018;379(18):1671-80.
15. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. *Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD*. N Engl J Med. 2020;383(1):35-48.
16. Brunton SA, Hogarth DK. *Overuse of long-acting beta(2)-agonist/inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: time to rethink prescribing patterns*. Postgrad Med. 2023;135(8):784-802.
17. Izquierdo JL, Morena D, Gonzalez Y, Paredero JM, Perez B, Graziani D, et al. *Clinical Management of COPD in a Real-World Setting. A Big Data Analysis*. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021;57(2):94-100.

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAE. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

18. Miravitles M, Roman-Rodriguez M, Ribera X, Ritz J, Izquierdo JL, OPTI group. *Inhaled Corticosteroid Use Among COPD Patients in Primary Care in Spain*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:245-58.
19. Primary Health Tasmania. *A guide to deprescribing inhaled corticosteroids*. December 2022.
20. Chen H, Sun J, Huang Q, Liu Y, Yuan M, Ma C, et al. *Inhaled Corticosteroids and the Pneumonia Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. Front Pharmacol. 2021;12:691621.
21. Therapeutics Initiative. *Minimizing inhaled corticosteroids for COPD*. Therapeutics Letter 2023;145.
22. Miravitles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, Vazquez-Niebla JC, Mohammed J, Nunez A, et al. *Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD*. Eur Respir Rev. 2021;30(160).
23. Peng S, Tan C, Du L, Niu Y, Liu X, Wang R. *Effect of fracture risk in inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. BMC Pulm Med. 2023;23(1):304.
24. Savran O, Suppli Ulrik C. *Inhaled Corticosteroid Exposure and Risk of Cataract in Patients with Asthma and COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Ophthalmol. 2023;2023:8209978.
25. Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, Janssens W, Pavord I, Rigau D, et al. *Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD*. Eur Respir J. 2020;55:2000351.
26. Georgiou A, Ramesh R, Schofield P, White P, Harries TH. *Withdrawal of Inhaled Corticosteroids from Patients with COPD; Effect on Exacerbation Frequency and Lung Function: A Systematic Review*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2024;19:1403-19.
27. Schroeder MN, Sens HM, Shah SK. *De-Prescribing Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review*. J Pharm Pract. 2024;37(2):478-84.
28. Magnussen H, Watz H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Henrik W. *Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD*. Respir Med. 2014;371(14): 1285-94.
29. Rigby D. *Inhaler device selection for people with asthma or chronic obstructive pulmonary disease*. Australian Prescriber. 2024;47(5):140-7.

Fecha de revisión bibliográfica: septiembre 2024

Este boletín debe citarse: Tratamiento farmacológico de la EPOC. INFAC. 2025;33(4):36-46.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: al farmacéutico de atención primaria de su OSI o a CEVIME o al e-mail: infac@osakidetza.eus

Consejo de Redacción: Iñigo Aizpuru¹, Iciar Alfonso², Ainhoa Arana³, María Armendáriz³, Markel Brouard⁴, Laura De la Rosa³, Saioa Domingo³, Maitane Elola⁵, Aritz Etxebarria³, Jesús Fernández⁴, Julia Fernández³, Isabel Fontán³, Leire Gil³, Ana Isabel Giménez³, Juan José Iglesias⁴, Josune Iribar³, Nekane Jaio³, Itxasne Lekue³, M^a José López¹, Javier Martínez³, Teresa Morera⁶, Carmela Mozo³, Elena Ruiz de Velasco³, Amaia Sagastibelza⁷, Rita Sainz de Rozas³, Inés San José³, Maitane Umerez³, Elena Valverde³, Eluska Yetano⁴, Miren Zubillaga⁴.

1. Farmacéutico/a CEVIME; 2. Farmacóloga clínica; 3. Farmacéutico/a de atención primaria; 4. Médico/a de familia; 5. Médica de medicina interna; 6. Profesora de farmacología (UPV); 7. Pediatra de atención primaria.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>

⚠ Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

