

SIMPOSIOS

**Despertar y caminar con EPOC: la inhalación es importante
¿Qué recomendaría hoy a los pacientes con EPOC?**

ERS VIRTUAL CONGRESS 2020



Índice

Despertar y caminar con EPOC: la inhalación es importante.	3
Bienvenida e introducción Arschang Valipour, Austria.	3
Despertar y caminar con EPOC: un día en la vida de su paciente MeiLan K. Han, EE. UU.	4
Abordar la limitación del flujo de aire en la EPOC Omar S. Usmani, Reino Unido.	5
Individualizar el tratamiento Marc Miravittles, España.	7
Discusión y comentarios finales Arschang Valipour.	9
¿Qué recomendaría hoy a los pacientes con EPOC?	11
Bienvenida e introducción Michael Dreher, Alemania	11
Implicaciones de las nuevas guías para el uso de ICS en la EPOC James D. Chalmers, Reino Unido	12
¿Son dos realmente mejor que uno? Lo que nos dicen las guías Michael Dreher, Alemania	14
¿Cómo podemos hacer lo mejor para nuestros pacientes? Arschang Valipour, Austria.	15
Discusión y comentarios finales Michael Dreher	16
Glosario	19



Despertar y caminar con EPOC: la inhalación es importante

Waking and walking with COPD: Inhalation matters

Bienvenida e introducción

Arschang Valipour, Austria

Este simposio trata sobre:

- La relevancia de la falta de aliento en pacientes con EPOC
- Cómo elegir el inhalador adecuado para alcanzar las pequeñas vías aéreas y según el fenotipo del paciente
- Cómo centrar la decisión terapéutica en el paciente, teniendo en cuenta la información obtenida de los ensayos clínicos y los estudios en vida real



Despertar y caminar con EPOC: un día en la vida de su paciente

MeiLan K. Han, EE. UU.

La EPOC es un problema global de salud, con un impacto bien conocido en la mortalidad y la economía; sin embargo, a nivel individual existe cierta desconexión entre la percepción del especialista y la del paciente. En particular, el médico suele subestimar el impacto de la EPOC grave en la calidad de vida y la capacidad funcional.

Existe una importante **variación de los síntomas a lo largo del día**. Las mañanas son el momento más crítico para el 37% de los pacientes, seguido de las tardes (21%) y las noches (25%). De acuerdo con una encuesta realizada a 811 pacientes, los síntomas matutinos eran responsables de que 1 de cada 4 cambiase de trabajo, 1 de cada 2 no llegase puntual y 2 de cada 3 tuviese que acortar su jornada laboral.

El **tipo de sintomatología** también está sujeto a variación, de modo que por la mañana lo más habitual son las flemas y la tos, mientras que a última hora se hacen más relevantes la opresión y las sibilancias. Esto puede orientarnos en cierta medida para indicar técnicas de limpieza de las vías respiratorias por las mañanas, o bien para pautar tratamientos de rescate por la noche o ajustar el momento de administración de los tratamientos de acción larga.

Los síntomas generan un **círculo vicioso con el sueño**; más del 70% de los pacientes con EPOC informan de despertares

nocturnos frecuentes. La falta de sueño, a su vez, se correlaciona con **la ansiedad y la depresión**, y es un predictor de las exacerbaciones y de la mortalidad.

Asimismo, la apnea del sueño es una comorbilidad clave de la EPOC en lo relativo a la salud general y la funcionalidad. El tratamiento con CPAP mejora la supervivencia y reduce la frecuencia de las exacerbaciones.

Los pacientes con EPOC grave son proclives a experimentar **depresión**, y algunos factores fuertemente asociados son: el índice BODE, la función pulmonar (FEV_1), las visitas a urgencias durante el año previo, la terapia con oxígeno a largo plazo o la insuficiencia cardíaca.

Una **disminución en la actividad física** se considera asociada a un mal pronóstico, ya que repercute directamente en la sintomatología respiratoria, reduce la calidad de vida, y aumenta el riesgo de ansiedad y depresión. La relación entre la actividad y la calidad de vida global puede evaluarse a través del cuestionario SGRQ. El **cambio anual de la FEV_1** es el mejor predictor de empeoramiento en los componentes del cuestionario; así pues, parece especialmente relevante considerar la función pulmonar al prescribir el tratamiento con el objetivo de preservar la actividad y, en definitiva, la calidad de vida.

Conclusiones: Es esencial hablar con los pacientes sobre el tipo de síntomas que sufren y el momento del día en el que más los acusan. El sueño está muy relacionado con la salud general y la ansiedad, por lo que debe considerarse también la sintomatología nocturna. La valoración global del paciente incluye estudiar atentamente las comorbilidades y los factores de riesgo. Finalmente, la actividad física es clave para los pacientes con EPOC, por lo que debe estimularse al paciente de manera constante para que permanezca activo, y preservar, en la medida de lo posible, su función pulmonar.



Abordar la limitación del flujo de aire en la EPOC

Omar S. Usmani, Reino Unido

El 94% de los neumólogos no considera el inhalador parte del tratamiento de la EPOC; sin embargo, **el dispositivo** asegura que el tratamiento alcanza las regiones adecuadas del pulmón para lograr el efecto deseado, por lo que **puede ser incluso más relevante** que el tipo de medicación.

Las características del dispositivo y los factores de uso relacionados con el paciente son consideraciones importantes en la elección del inhalador. Existen posibles razones fisiológicas para que el esfuerzo inspiratorio sea insuficiente, como la hiperinflación o una CVF reducida.

De hecho, muchos pacientes no generan la fuerza inspiratoria adecuada para vencer la resistencia del inhalador que tienen prescrito. Se estima que la prevalencia del **esfuerzo inspiratorio insuficiente** en pacientes con EPOC está en torno al 50%. El pico subóptimo de flujo respiratorio se correlaciona con tasas más altas de readmisión hospitalaria.

La EPOC es una **enfermedad de las vías respiratorias pequeñas** y estas son el punto crítico de la limitación del flujo de

aire relacionada con los síntomas, la función pulmonar disminuida y el aumento de la discapacidad. La prevalencia de la disfunción de las vías aéreas pequeñas entre los pacientes con EPOC es: 49% en los GOLD A, 88% en los GOLD B, 61% en los GOLD C y 96% en los GOLD D. A pesar de ello, muchos de los inhaladores son ineficaces en la distribución del fármaco a las vías aéreas pequeñas (<2 mm) y esta puede ser una causa de mal control de la EPOC.

Un **dispositivo inhalador de niebla fina** como **Respimat®** puede lograr un 53% de depósito profundo y un 45% de depósito proximal, por lo que es eficiente en la distribución del fármaco a través de todo el árbol respiratorio. Sus ventajas son: una alta fracción de partículas finas, la velocidad lenta del aerosol, la duración prolongada de la nube y el depósito pulmonar profundo. Al comparar la eficacia de Respimat® y HandiHaler®, con el mismo principio activo (tiotropio) en dosis clínicamente equivalentes, Respimat® mejoraba la función de las vías respiratorias grandes, con una FEV₁ mantenida, y también de las vías respiratorias pequeñas, verificada por oscilometría.



Respimat® cuenta además con un **dispositivo reutilizable** y se ha demostrado que su huella de carbono es un 71% menor, considerando la duración máxima de 6 meses. En cuanto a **usabilidad**, requiere menos fuerza para el ensamblaje y tiene desensamblaje automático al vaciarse el cartucho.

Para elegir el dispositivo correcto es recomendable tener un enfoque pragmático: preguntar al paciente si puede **inhalar**

rápida y profundamente durante al menos 3 segundos, en cuyo caso puede ser candidato a usar un inhalador de polvo seco. Si al paciente le es más asequible **inhalar de manera suave y continuada durante 10 segundos**, le puede resultar más adecuado un inhalador de cartucho presurizado (pMDI) o un inhalador de niebla fina.

Conclusiones: Asignar a cada paciente el dispositivo inhalador adecuado ayuda a optimizar la técnica inhalatoria y el depósito del fármaco. Con el uso de inhaladores de polvo seco, los pacientes con un pico de flujo respiratorio subóptimo pueden no lograr la máxima eficacia. En la EPOC es importante asegurar que la terapia inhalada alcanza las vías respiratorias pequeñas, donde ocurre la limitación de flujo de aire.



Individualizar el tratamiento

Marc Miravittles, España

La **disnea** no es solo un síntoma de la EPOC, sino también un marcador de gravedad, y constituye un buen **predictor de la supervivencia a 5 años**. Los broncodilatadores de acción larga mejoran la disnea, la función pulmonar y reducen las exacerbaciones en los pacientes con EPOC leve. Sin embargo, muchos de los pacientes tienen un grado moderado de la enfermedad, por lo que pueden continuar experimentando **síntomas a pesar del tratamiento** y, en este contexto, las combinaciones LAMA/LABA suelen mejorar los resultados.

Tras la pauta inicial de tratamiento, el **mantenimiento** —según recomiendan las guías GOLD 2020— se enfoca en la problemática principal del paciente, bien sea **la disnea o las exacerbaciones**. La disnea se alivia con el uso de otros broncodilatadores o de rehabilitación pulmonar. En el caso de exacerbaciones graves o frecuentes, pueden introducirse los ICS u otros fármacos orales.

Gracias a los grandes estudios clínicos: IMPACT y ETHOS, que incluían a pacientes con exacerbaciones graves o frecuentes, se evidenció que la triple terapia era superior a las combinaciones LAMA/LABA y LABA/ICS; sin embargo, las diferencias observadas se detectaron solo al inicio de los estudios, por lo que **el número de pacientes susceptibles a los ICS** parece ser **limitado**.

Para identificar a la población susceptible a los ICS es esencial evaluar el recuento de eosinófilos, la historia de exacerbaciones

previas y el tipo de exacerbaciones. Los pacientes con un **recuento de eosinófilos ≥ 150 células/ μl** tienen una buena respuesta al tratamiento con ICS relativa a la tasa de exacerbaciones. Por el contrario, los pacientes con un recuento de eosinófilos < 150 células/ μl no acusan diferencias en función del tratamiento; de lo que se deduce que los ICS no les aportan un beneficio sustancial en la prevención de exacerbaciones.

En cuanto al **historial de exacerbaciones previas**, un análisis de los resultados del estudio IMPACT mostró que solo los exacerbadores frecuentes obtienen beneficio de los ICS. Estos resultados han podido confirmarse en vida real, que avalan la mayor eficacia de la triple terapia frente a la doble broncodilatación en los pacientes con un historial previo de exacerbaciones frecuentes y con un umbral de 250 células/ μl en el recuento eosinofílico para diferenciar a los pacientes respondedores a los ICS.

Analizando a los pacientes **según el tratamiento administrado en las exacerbaciones** (antibióticos o corticosteroides orales), se deduce que las exacerbaciones causadas por infecciones bacterianas no pueden prevenirse de un modo eficaz con ICS; mientras que, en las exacerbaciones susceptibles de mitigarse con corticosteroides orales, los ICS resultan más eficaces. Finalmente, **los fumadores activos no responden bien a los ICS**, algo que se ha verificado tanto en asma como en EPOC.



Existe consenso en prescribir ICS a aquellos pacientes con exacerbaciones frecuentes y un recuento de eosinófilos **>300 células/ μ l** en sangre periférica, mientras que se desaconseja su uso cuando el recuento es **<100 células/ μ l**, incluso en exacerbadores frecuentes. La población entre ambos umbrales (un 50% según las bases de datos) requiere una **decisión terapéutica individualizada** de acuerdo a la

frecuencia y el tipo de exacerbaciones, y el hábito tabáquico, fundamentalmente.

Esta es una decisión relevante y con consecuencias a largo plazo, dado que los pacientes con EPOC tratados con ICS tienen un riesgo elevado de sufrir efectos adversos como neumonía, tuberculosis, fracturas óseas y diabetes.

Conclusiones: Es esencial identificar adecuadamente a aquellos pacientes susceptibles a los ICS, que pueden beneficiarse específicamente de este tratamiento. Compilando la evidencia disponible, se propone que solo los pacientes no fumadores, con exacerbaciones tratables con corticosteroides orales y >2 exacerbaciones moderadas (o 1 grave) previas reciban ICS. Por su parte, el tratamiento desde el inicio con LAMA/LABA podría reducir el fallo terapéutico y, por tanto, reducir el riesgo de escalado a triple terapia.



Discusión y comentarios finales

Modera: **Arschang Valipour**

¿Cómo se puede evaluar adecuadamente la calidad de vida de los pacientes para evitar esa discrepancia entre su percepción y la percepción del especialista?

Dra. Han: Es importante hablar con los pacientes no solo de la disnea, sino también preguntarles sobre las actividades cotidianas; también observarles caminar en la consulta puede resultar útil. Estas observaciones pueden combinarse con el uso del cuestionario CAT.

Una evaluación de este tipo puede permitirnos captar mejor la respuesta al tratamiento.

Dada la relevancia del ejercicio físico, ¿cómo se puede mantener a los pacientes activos?

Dra. Han: Este es un aspecto muy relevante, particularmente durante la época de pandemia.

Lo primero (y esencial) es que continúen con sus programas de rehabilitación pulmonar; y, de manera complementaria, pueden salir a pasear y utilizar recursos online para realizar actividades en casa.

¿Cómo realizar el entrenamiento de la técnica inhalatoria durante la rehabilitación, como parte del proceso de educación al paciente?

Dr. Usmani: Hoy en día se han adoptado ampliamente métodos virtuales para la consulta, en las pruebas espirométricas y también en la rehabilitación pulmonar. Y, si bien es cierto que se pierde parte de la esencia, los métodos remotos parecen funcionar. En los tres primeros meses de la pandemia en EE. UU. la adherencia a los inhaladores se ha incrementado un 50% cuando se utilizaban dispositivos electrónicos adyacentes al dispositivo para registrar el uso. Quizás uno de los activadores haya sido la disponibilidad de más tiempo para concentrarse en la salud. Para el entrenamiento en la técnica inhalatoria concretamente puede ser útil el uso de vídeos.

Se ha destacado la importancia de medir el pico del flujo inspiratorio para elegir el dispositivo adecuado. ¿Cómo se puede estimar esto en la práctica clínica?

Dr. Usmani: Considero que este aspecto debe evaluarse especialmente en los pacientes con EPOC que reciben el alta tras una exacerbación, ya que los pulmones se encuentran debilitados y prescribirles un inhalador para el cual deben esforzar la musculatura pulmonar no resulta adecuado. Este perfil de paciente suele necesitar un inhalador de niebla fina con espaciador, aunque en la visita de las 6-8 semanas posteriores se puede reconsiderar el dispositivo. No debemos perder de vista que la prescripción no solo es el fármaco, sino también el dispositivo.



Por otro lado, si no se dispone de herramientas específicas para evaluar el pico del flujo inspiratorio, basta con observar la inspiración del paciente fijándose en la tensión de la musculatura del cuello, los intercostales y el diafragma durante al menos 3 segundos para verificar que los pulmones tienen la potencia suficiente para activar el dispositivo de polvo seco. A continuación, se le puede pedir que levante la barbilla e inhale despacio de manera suave y continuada durante 4-5 segundos, para valorar si esto le resulta más accesible y, por tanto, pueda ser más adecuado prescribirle un inhalador de niebla fina.

¿Es posible determinar un indicador de aplicación directa en la práctica clínica para comenzar a usar ICS en primera línea en los pacientes con EPOC?

Dr. Miravittles: En general, con los pacientes que llegan al especialista derivados desde urgencias con un $FEV_1 \leq 50\%$ y un recuento elevado de eosinófilos, comenzaría sin dudar el tratamiento con ICS combinados con broncodilatadores de larga acción. Sin embargo, esto no es lo más común en Atención Primaria o en el contexto de programas de cribado, en los cuales por sus condiciones iniciales no es habitual ni aconsejable pautar ICS desde el inicio.

¿En qué proporción de pacientes los ICS pueden o deben formar parte de la primera línea de tratamiento?

Dr. Miravittles: En las grandes series de pacientes con EPOC, que combinan Atención Primaria y Secundaria, menos de un tercio son exacerbadores frecuentes y, entre ellos, hay muchos pacientes con bajos recuentos de eosinófilos. Estimo que no más del 25% de los pacientes serían candidatos a recibir ICS.

Dr. Valipour: De hecho, en un registro alemán se señala que solo un 10-12% de los pacientes cumpliría ambos criterios: ≥ 2 exacerbaciones y recuento de eosinófilos >300 células/ μl . Por tanto, parece que el número de candidatos reales a recibir ICS son bastante menores que el número de prescripciones registrado.

En caso de un paciente tratado con ICS que responde al tratamiento, pero presenta neumonía como efecto adverso, ¿cuál sería la estrategia a seguir?

Dr. Miravittles: La estrategia sería discontinuar el tratamiento inmediatamente (sin ajuste de la dosis) tanto si el tratamiento es LABA/ICS como si está en triple terapia. En ambos casos, pasaría a administrar un doble broncodilatador.



¿Qué recomendaría hoy a los pacientes con EPOC?

What would you recommend today for COPD patients?

Bienvenida e introducción

Michael Dreher, Alemania

Este simposio trata sobre:

- Las nuevas guías clínicas sobre ICS y cómo conectar las recomendaciones de las guías con la necesidad de individualizar los tratamientos en la EPOC
- Los beneficios de la doble broncodilatación frente a la monoterapia
- El uso óptimo de los broncodilatadores y los ICS en el contexto de práctica clínica real



Implicaciones de las nuevas guías para el uso de ICS en la EPOC

James D. Chalmers, Reino Unido

La **EPOC es una enfermedad enormemente heterogénea** en su progresión; esto implica que el manejo terapéutico no puede ser universal. Además, una parte de la carga de la enfermedad procede de los efectos secundarios de la medicación, por lo que los beneficios y los riesgos potenciales deben integrarse en la toma de decisiones.

La **estrategia GOLD** ha evolucionado en los últimos 5 años desde el manejo clínico centrado en la función pulmonar (FEV₁) hacia un enfoque más personalizado, incluyendo el recuento de eosinófilos como biomarcador.

El **recuento de eosinófilos** permite predecir el riesgo de exacerbación y la respuesta a los ICS.

Los análisis de los ensayos aleatorizados han demostrado que el uso de ICS puede prevenir cierto tipo de exacerbaciones en las cuales los eosinófilos son los iniciadores. Dicho de otro modo, los eosinófilos modulan el efecto de los ICS.

Los **pacientes con un alto recuento de eosinófilos (>300 células/ μ l)** tienen una mayor probabilidad de obtener un beneficio con estos fármacos, mientras que por debajo de 100 células/ μ l no hay evidencia de beneficio asociado a los ICS. La zona de incertidumbre estaría, por tanto, entre los valores de 100 a 300 células/ μ l, que requiere una decisión personalizada, teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio.

Las **recomendaciones farmacológicas iniciales** de la guía GOLD se basan en la broncodilatación para los pacientes con síntomas y sin exacerbaciones frecuentes (aproximadamente el 82% de los pacientes con EPOC). En aquellos con síntomas

y exacerbaciones, se recomienda combinar broncodilatadores e ICS solo en caso de un alto recuento de eosinófilos. Para el **tratamiento de mantenimiento** en los pacientes con predominancia de disnea, se aconseja introducir los ICS si las exacerbaciones son frecuentes, y el escalado a triple terapia requerirá el uso del marcador sanguíneo para adecuar el tratamiento al paciente.

A pesar de estas recomendaciones basadas en la evidencia, se ha estimado que el 63% de los pacientes del grupo GOLD A recibe un tratamiento con ICS tras el diagnóstico. Asimismo, el escalado a triple terapia es muy común. Por tanto, existe **un uso de los ICS en la práctica clínica fuera de indicación**, que aumenta el riesgo de efectos secundarios, como la neumonía, la tuberculosis, las cataratas y las fracturas.

Otro aspecto esencial del mantenimiento es realizar una desescalada segura. En base a la evidencia disponible, las **guías de la ERS** proponen las siguientes **recomendaciones para la retirada de los ICS**:

- Para los pacientes con EPOC sin historia de exacerbaciones frecuentes debe considerarse la retirada de los ICS (recomendación condicional).
- No se recomienda la retirada de los ICS en aquellos pacientes con un elevado recuento de eosinófilos ≥ 300 células/ μ l, con o sin historia de exacerbaciones frecuentes (recomendación firme).
- Si se retiran los ICS, los pacientes deben tratarse con uno o dos broncodilatadores (recomendación firme).



Sintetizando estas recomendaciones, se puede plantear un **algoritmo de desescalada de los ICS en EPOC:**

- Si existe inflamación, con un recuento de eosinófilos ≥ 300 células/ μl , deben mantenerse los ICS para evitar el riesgo de exacerbaciones.
- Con un recuento de eosinófilos < 300 células/ μl y < 2 exacerbaciones al año, puede considerarse la retirada de los ICS; mientras que si las exacerbaciones son ≥ 2 al año o se ha dado una hospitalización, es necesario ponderar los riesgos y beneficios, ya que la evidencia disponible en este caso es limitada.

Conclusiones: Los broncodilatadores son el pilar del tratamiento para la mayoría de los pacientes con EPOC, dado que la disnea es el síntoma principal. Aunque una subpoblación de pacientes puede beneficiarse de los ICS, estos pueden tener efectos adversos. El recuento de eosinófilos en sangre puede ayudar a predecir la respuesta a los ICS. Las guías ERS sugieren la retirada de los ICS en aquellos pacientes con EPOC sin historia de exacerbaciones frecuentes.



¿Son dos realmente mejor que uno? Lo que nos dicen las guías

Michael Dreher, Alemania

El **tratamiento de la EPOC estable** está dirigido a reducir los síntomas y el riesgo de futuras exacerbaciones. Para aquellos pacientes sin exacerbaciones frecuentes, las mejoras en los síntomas, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud son los objetivos más relevantes del tratamiento.

Se dice que el 82% de los pacientes con EPOC sufre disnea, pero en estudios en vida real como el DACCORD, solo el 3% de los pacientes estaba libre de síntomas, por lo que el **porcentaje de pacientes sintomáticos podría ser aún mayor** del estimado.

En las guías GOLD 2020 se recomienda iniciar el tratamiento con un **broncodilatador de larga acción** y si la falta de aliento persiste se aconseja la doble terapia. Por otro lado, la pérdida de función pulmonar y la disminución en los niveles de

actividad física suelen ocurrir en las etapas iniciales de la enfermedad, ambas con impacto negativo en la calidad de vida global, la discapacidad y la mortalidad. Así pues, podría estar justificado **usar dos broncodilatadores en primera instancia**, en lugar de la monoterapia.

La **nueva guía ATS**, publicada en 2020, establece que:

- En pacientes con EPOC con disnea o intolerancia al ejercicio se recomienda la combinación LABA/LAMA por encima de la monoterapia con LABA o LAMA.
- En pacientes con EPOC con disnea o intolerancia al ejercicio a pesar de estar tratados con terapia doble con LABA/LAMA, se sugiere el cambio a triple terapia con ICS/LABA/LAMA sobre la doble terapia en aquellos pacientes con una historia de una o más exacerbaciones en el pasado año que requiriesen antibióticos o esteroides orales u hospitalización.

Conclusiones: El tratamiento de la EPOC estable está dirigido a reducir los síntomas y el riesgo de futuras exacerbaciones. Las guías GOLD 2020 sugieren considerar en el paciente el rasgo tratable predominante, teniendo en cuenta que el 82% sufre disnea, mientras que la tasa de exacerbaciones es variable. La disminución en la actividad física impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes e incrementa la mortalidad. La combinación LAMA/LABA ha demostrado mejoras significativas en la función pulmonar, la falta de aliento y la calidad de vida en los pacientes con EPOC. Las nuevas guías ATS incluyen una recomendación firme para el uso de LAMA/LABA sobre la monoterapia en pacientes sintomáticos.



¿Cómo podemos hacer lo mejor para nuestros pacientes?

Arschang Valipour, Austria

En la EPOC se consideran parámetros relevantes la función pulmonar y la frecuencia de exacerbaciones; sin embargo, los pacientes se preocupan más por **lo que pueden hacer en su vida cotidiana** y por los síntomas que sufren.

Las **limitaciones en la actividad física** ocurren muy temprano, en los primeros estadios de la enfermedad. Incluso los pacientes con una leve obstrucción de las vías aéreas en estadios GOLD 1 y 2 ven reducida su capacidad y experimentan disnea de alto grado con niveles de ejercicio muy suaves.

La mayoría de los pacientes en consulta tienen fenotipos B y D y, siguiendo las indicaciones de las guías, el tratamiento de inicio suele ser un broncodilatador. Sin embargo, los estudios que emplean herramientas como el índice mMRC o el cuestionario CAT muestran que en torno al **45% de los pacientes tratados con un broncodilatador en monoterapia continúa con síntomas**.

Por otro lado, la administración de **dos broncodilatadores (LAMA/LABA) mejora la disnea, la función pulmonar y la**

salud global frente a la monoterapia. Y al maximizar la broncodilatación, la capacidad de ejercicio y los niveles de actividad aumentan en dos tercios de los pacientes tratados. En un análisis *post hoc* del programa clínico TONADO se demostró que la doble broncodilatación **retrasa el deterioro clínico**, incluso en pacientes *naïve* para el tratamiento o en pacientes GOLD 2.

Esta mejoría asociada a maximizar la broncodilatación se refleja significativamente en la **función pulmonar** (lo que le importa al clínico) y también en la **disnea** (lo que le importa al paciente). Por otro lado, administrar la doble terapia desde el inicio permite que el paciente permanezca estable por más tiempo y se pueda **retrasar el escalado a triple terapia**.

Los ICS son recomendables preferiblemente en pacientes con un alto recuento de eosinófilos (≥ 300 células/ μ l) y altas tasas de exacerbaciones (≥ 2 exacerbaciones moderadas a graves), lo que representa en torno a un 10% de los pacientes. La realidad en la práctica clínica es diferente y apunta a una sobreutilización del 40-70% de los ICS de manera global.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes con EPOC experimentan disnea, mientras que un alto porcentaje de los pacientes vistos en consulta no sufren exacerbaciones o lo hacen con baja frecuencia. La doble broncodilatación puede ser una opción adecuada para la primera línea de tratamiento en los pacientes con EPOC, y el tratamiento debe iniciarse de manera temprana para estabilizar a los pacientes. Los tratamientos con ICS pueden beneficiar a un grupo particular de pacientes con EPOC. La doble terapia basada en tiotropio/olodaterol ha demostrado mejoría en la disnea, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida frente al tiotropio en pacientes con EPOC.



Discusión y comentarios finales

Modera: Michael Dreher

¿Está cambiando el uso de los tratamientos ICS/LABA en EPOC? ¿Cómo de importante es realizar un recuento de eosinófilos antes de prescribir un tratamiento con ICS? Y ¿con qué frecuencia debe medirse este biomarcador?

Dr. Valipour: Parece una pregunta sencilla porque las guías ofrecen la respuesta, si bien sabemos que la realidad clínica es bien distinta. El tratamiento con ICS/LABA tiene más sentido en un pequeño porcentaje de pacientes (<10%) en los que hay cierto grado de incertidumbre entre asma y EPOC (o tienen componentes de ambas), que en los pacientes claramente EPOC.

En algunos casos esta incertidumbre está causada meramente por dificultades para distinguir los síntomas iniciales de la EPOC.

El recuento de eosinófilos debe formar parte de la valoración de cualquier paciente con EPOC, particularmente si tiene exacerbaciones previas. En pacientes con historial de asma o alergias, puede ser adecuado prescribir los ICS sin valorar las exacerbaciones, pero en el resto de casos, deben tenerse en cuenta ambos parámetros. El recuento debe realizarse en períodos sin exacerbaciones, dos veces cada tres meses o, al menos, cada seis meses.

¿Piensa que el uso inadecuado de tratamientos con ICS está cambiando debido a nuestro creciente conocimiento sobre la exposición a largo plazo a estos fármacos?

Dr. Chalmers: Sí. Los datos en Reino Unido indican que en 2005 el 80% de los pacientes GOLD A y B recibían ICS en primera línea; actualmente se cree que el uso inadecuado de ICS como primer tratamiento es inferior al 50%. Probablemente el uso de eosinófilos como marcador está contribuyendo a mejorar el uso de los ICS. El siguiente reto a afrontar será clarificar el diagnóstico de esos pacientes que mencionaba el Dr. Valipour, que son pacientes EPOC clasificados como asmáticos desde Atención Primaria y podrían estar recibiendo ICS de manera inadecuada.



En el recuento de eosinófilos el umbral de 100 células/ μ l procede de ensayos clínicos. ¿No sería más adecuado usar siempre el umbral de 300 células/ μ l?

Dr. Chalmers: La evidencia apunta un beneficio en el mantenimiento de los ICS con ≥ 300 células/ μ l y así se ha reflejado en las guías. El valor umbral de 100 células/ μ l procede del estudio IMPACT, en el que se demostró que no hay beneficio de los ICS en los pacientes con un recuento inferior a este valor y el beneficio es progresivo por encima del mismo. Y esto apunta a una cuestión fundamental en Medicina, que es: ¿debemos prescribir un fármaco cuando el beneficio potencial es mínimo? Si el paciente tuviese una exacerbación previa y un recuento de 101 células/ μ l podría haber alguna posibilidad de beneficio con los ICS, pero el NNT sería extremadamente alto. El criterio médico en este caso es fundamental, pero en mi práctica clínica prefiero aplicar solo el umbral de 300 células/ μ l.

¿Cómo podemos lidiar con el problema de la prescripción excesiva de ICS?

Dr. Valipour: Es una cuestión muy relevante y quizás lo primero sea comprender las razones por las que ocurre. En primer lugar, existe una cierta inercia terapéutica, probablemente por la asociación con el asma, una enfermedad más prevalente, que se ha tratado con éxito tradicionalmente con ICS o LABA/ICS; esto hace que muchos especialistas y médicos generales trasladen la experiencia a la EPOC, a pesar de ser enfermedades diferentes. Por otro lado, en algunos países es una cuestión de reembolso y resulta más conveniente prescribir LABA/ICS que LAMA/LABA.

La tercera causa podría ser la incertidumbre diagnóstica entre asma y EPOC. Un paciente con una exacerbación que sufre sibilancias y broncoespasmos puede recibir un tratamiento con LABA/ICS, y este tratamiento puede mantenerse si no hay una reevaluación posterior.

La manera de cambiar la situación probablemente sea insistir en la educación y asegurar un buen seguimiento de los pacientes y una reevaluación de los tratamientos.

¿Cómo educar a los médicos en esta cuestión tan relevante?

Dr. Chalmers: Quizás los especialistas debamos ser los mensajeros, dado que muchas prescripciones proceden de Atención Primaria (en Reino Unido, muchas prescripciones proceden también de Enfermería). El mensaje a transmitir debe incluir no solo la recomendación, sino también conocimientos biológicos sobre la adecuada distinción entre asma y EPOC, el papel de la inflamación en la EPOC y cómo usar el recuento de eosinófilos como marcador durante la decisión terapéutica. De hecho, los médicos de Atención Primaria acogen de buen grado este marcador, porque es una medida objetiva que sirve de apoyo en la toma de decisiones a la hora de prescribir o retirar los ICS.



¿Cómo se puede balancear el riesgo entre la retirada de los ICS y su efecto protector en la mortalidad relativa demostrado en los ensayos clínicos?

Dr. Valipour: Las recomendaciones vigentes basadas en la evidencia aportan una buena orientación sobre los pacientes que pueden beneficiarse de los ICS, y representan todo el balance riesgo/beneficio que precisamos. En todo caso, la cuestión es saber qué proporción son los pacientes que pueden requerir ICS y que probablemente es reducido, ya que del total de pacientes con EPOC el porcentaje de exacerbadores es inferior al 30%. En cuanto a la retirada de los ICS, se aplicaría en aquellos casos en los que no estén claramente indicados, sin exacerbaciones ni eosinofilia.

¿Puede especificar qué ICS tienen más riesgo de neumonía o de efectos adversos sistémicos asociados?

Dr. Chalmers: Hay datos sobre los regímenes con fluticasona que indican mayores tasas de neumonía. Por otro lado, el riesgo de neumonía también se relaciona con la gravedad de la EPOC, por lo que los datos pueden estar sesgados según las poblaciones incluidas en los estudios. Hasta ahora no hay estudios comparativos directos, por lo que quizás lo más razonable sea simplemente asumir que los ICS tienen este riesgo asociado y que la relevancia clínica de este hecho se debe establecer en ensayos más específicos, orientados también a evaluar las diferencias entre moléculas.

Si se emplea LAMA/LABA como primera opción de tratamiento, ¿no estamos disminuyendo las opciones terapéuticas en caso de que la enfermedad empeore posteriormente?

Dr. Dreher: La broncodilatación doble obtiene mejores resultados que la monoterapia en cuanto a disnea, capacidad de ejercicio o función pulmonar, por lo que parece que «dos son mejor que uno» en los pacientes sintomáticos. Y si una estrategia terapéutica es eficaz, ¿por qué reservarla para más adelante?

Dr. Chalmers: Probablemente los neumólogos debemos modificar nuestra manera de pensar.

Los cardiólogos no esperan para iniciar medidas preventivas en los pacientes con enfermedad cardíaca, y aplican estatinas lo antes posible; del mismo modo, deberíamos abordar a nuestros pacientes respiratorios pensando desde el inicio en detener el empeoramiento.

Dr. Valipour: Es cierto. Cuando se aborda a los pacientes con insuficiencia cardíaca se les administra la medicación máxima posible, balanceando los posibles efectos adversos, como la hipotensión. Nuestra ventaja como neumólogos es que la administración de un LAMA/LABA es segura y, por tanto, no hay razón para retrasar el inicio de la doble broncodilatación.



Glosario

ATS: American Thoracic Society;

AP: Atención Primaria;

BNP: péptido natriurético cerebral;

BRA: bloqueantes de los receptores de angiotensina;

CAT: cuestionario de evaluación de la EPOC (*COPD Assessment Test*);

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea;

CVF: capacidad vital forzada;

DLco: difusión de la capacidad pulmonar para el monóxido de carbono;

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica;

ERS: European Respiratory Society;

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo;

FF: furoato de fluticasona;

FQ: fibrosis quística;

GBD: Global Burden of Disease;

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease;

HAP: hipertensión arterial pulmonar;

HP: hipertensión pulmonar;

ICS: corticosteroides inhalados (por sus siglas en inglés);

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina;

mMRC: escala de disnea (*modified Medical Research Council*);

LABA: antagonista beta de acción prolongada;

LAMA: antagonista muscarínico de acción prolongada;

OCS: corticosteroides orales sistémicos;

OMS: Organización Mundial de la Salud;

PAPm: presión arterial pulmonar media;

RP: rehabilitación pulmonar;

RVP: resistencia vascular pulmonar;

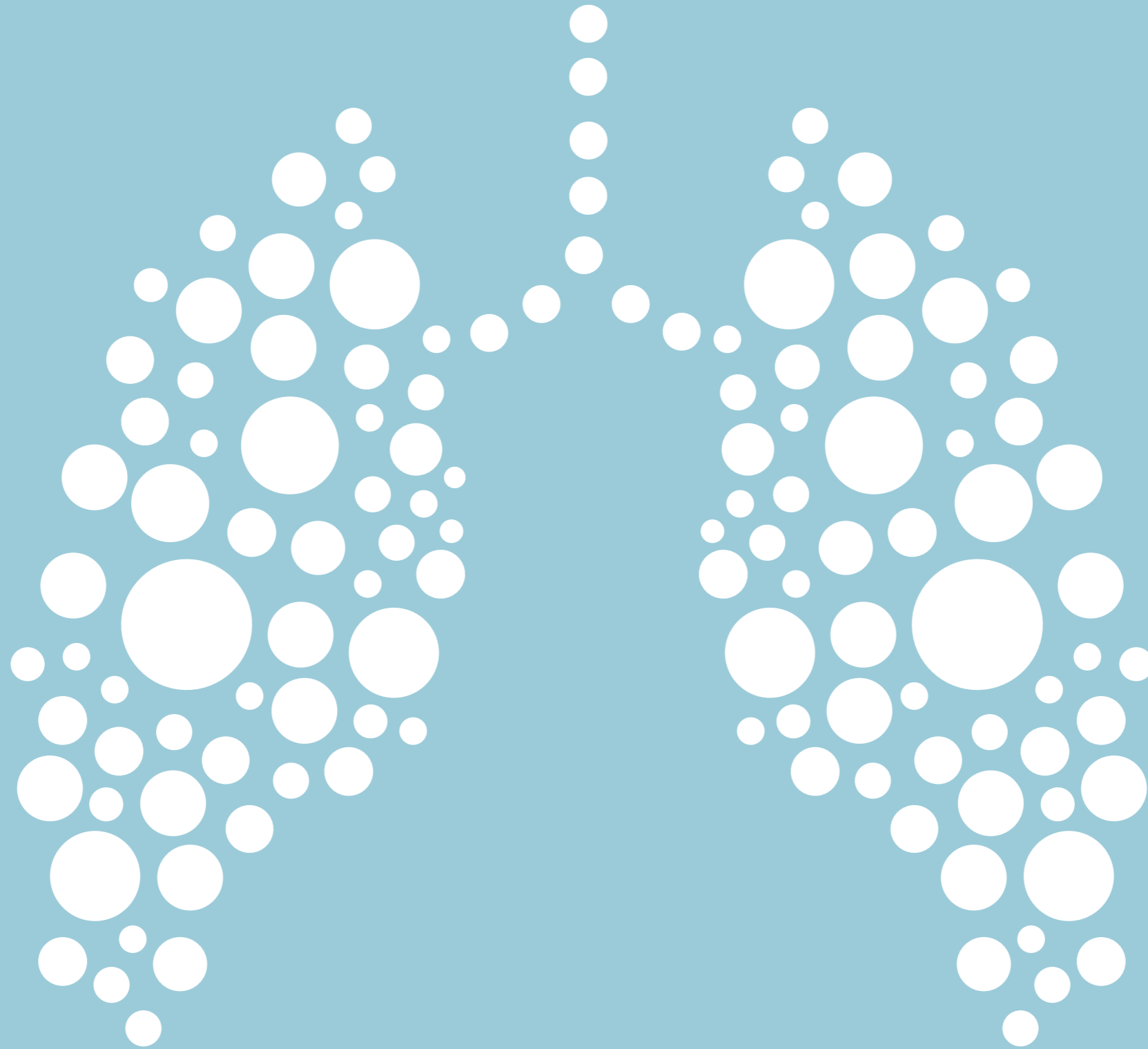
SGRQ: Saint George Respiratory Questionnaire;

TC: tomografía computarizada;

TLVR: técnicas de limpieza de las vías respiratorias (ACT en inglés, de *airway clearance techniques*);

UMEC: umeclidinio;

VI: vilanterol.



Boehringer
Ingelheim