

# Tratamiento de la EPOC

Dra. Alejandra Rey\*, Dr. Juan Pablo Salisbury\*\*

\* Directora del Departamento de EPOC de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)  
Vicepresidente Sociedad Uruguaya de Neumología.

\*\* Médico Neumólogo e Internista. Ex Asistente Instituto Tórax.  
Catedra Neumología Hospital Maciel.  
Sociedad Médico Quirúrgica de Salto.  
Actual presidente de la Sociedad Uruguaya de Neumología.  
Montevideo, Uruguay



**Resumen.** El tratamiento de la EPOC siempre debe ser precedido de un correcto diagnóstico de la enfermedad.

El abordaje terapéutico de la EPOC está dirigido a reducir los síntomas, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, función pulmonar y tolerancia al ejercicio.

El tratamiento debe ser individualizado, acorde a la gravedad y modificado según respuesta, con medidas generales, de prevención y tratamiento farmacológico progresivo y escalonado.

Los broncodilatadores de acción prolongada, complementados con inhibidores de fosfodiesterasa y corticoides inhalados, permiten el logro de resultados satisfactorios.

La asistencia de los pacientes con EPOC moderada a grave se benefician de la asistencia neumológica especializada.

**Abstract.** COPD treatment should always be preceded by a correct diagnosis of the disease.

The therapeutic approach to COPD is aimed at reducing symptoms, frequency and severity of exacerbations, improving lung function, quality of life and exercise tolerance.

Treatment should be individualized, according to severity and modified according to response, with general measures of prevention and progressive and phased pharmacological treatment.

Long-acting bronchodilators, supplemented with phosphodiesterase inhibitors and inhaled corticosteroids, allow that satisfactory results are achieved.

The care of patients with moderate to severe COPD benefit from care with a specialized service in respiratory diseases.

**Palabras clave:** EPOC, tratamiento farmacológico, esquemas de tratamiento.

**Key words:** COPD, pharmacological treatment, treatment schemes.

## Diagnóstico de EPOC

El diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) debe ser considerado en cualquier paciente con disnea, tos crónica o producción de esputo, antecedentes de infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad.

Es indispensable realizar una **espirometría** para establecer el diagnóstico con la demostración de limitación al flujo de aire (**obstrucción**) por la relación VEF1/CVF post broncodilatador <0,70.

Toda persona mayor de 40 años con historia de exposición a factores de riesgo para EPOC (**tabaco, combustibles de biomasa, vapores o polvos ocupacionales**), aún siendo asintomática, debe ser estudiada.

La presencia de síntomas o signos clínicos apoyan el diagnóstico de EPOC, pero su ausencia no lo excluye.

E-mail: maria.alejandra.rey@gmail.com

## Medidas generales de tratamiento

El tratamiento de la EPOC siempre será precedido de un correcto diagnóstico de la enfermedad

El tratamiento debe ser individualizado, acorde a la gravedad y modificado según la respuesta al mismo. Debe abarcar medidas generales, de prevención y tratamiento farmacológico.

La educación para el autocuidado deben incorporarse en todos los pacientes:

- la cesación del tabaquismo,
- evitar la exposición a polutantes ambientales extra e intradomiciliarios,
- la vacunación contra la influenza y el neumococo,
- el apoyo nutricional y
- la actividad física.

Realizar actividad física regular, al menos 30 minutos tres veces por semana, reduce el riesgo de hospitalizaciones y mortalidad<sup>(1)</sup>.

## Cesación de tabaquismo

La EPOC es una enfermedad prevenible y dejar de fumar es la intervención más costo/efectiva para su prevención. Las prohibiciones legislativas de fumar y el asesoramiento por profesionales de la salud mejoran las tasas de abandono del hábito.

En pacientes con EPOC, la intervención más eficaz para dejar de fumar es la combinación de asesoramiento conductual intenso con terapia farmacológica.

Una mínima intervención como el consejo médico impartido por médicos generales o enfermeras con duración no menor de 3 minutos incrementa esta tasa de cesación en un 2,5%. Los medicamentos más efectivos para dejar de fumar con un perfil de seguridad adecuada en pacientes con dependencia nicotínica moderada son la terapia de reemplazo de nicotina (TRN), bupropión y vareniclina<sup>(2)</sup>.

## Tratamiento farmacológico

El abordaje terapéutico de la EPOC estable está dirigido fundamentalmente a:

- reducir los síntomas, frecuencia y gravedad de las exacerbaciones,

- mejorar la calidad de vida, función pulmonar y tolerancia al ejercicio.

La elección del tratamiento dependerá de la accesibilidad a la medicación, gravedad de la enfermedad y respuesta clínica.

La técnica inhalatoria debe enseñarse y revisarse con regularidad, los test de adhesión a inhaladores son una herramienta útil para objetivar el cumplimiento del tratamiento (TAI)<sup>(3)</sup>.

Los medicamentos con los que contamos para la terapéutica de la EPOC son:

- Broncodilatadores
  - de acción corta y prolongada
  - $\beta_2$ -agonistas y antimuscarínicos
- Xantinas
- Inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4
- Corticoides inhalados

## Broncodilatadores

Estos fármacos son la piedra angular del tratamiento farmacológico de la EPOC (ver tabla 1).

De acuerdo con la **duración de acción** se clasifican en broncodilatadores de acción corta y acción prolongada y por el **mecanismo de acción** en antimuscarínicos y  $\beta_2$ -agonistas.

# TRELEGY ELLIPTA

## furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol

**Tabla 1 - Clases y dosis de la terapia inhalada para el tratamiento de la EPOC disponible en Uruguay**

Tipo	Presentación (µg por inhalación)	Dosis media (µg)	Duración de acción (h)
<b>Broncodilatador de acción corta</b>			
<i>Salbutamol</i>	IDM, 100 µg/inh	200 µg c/4-6 h	4-6
<i>Ipratropio</i>	IDM, 20 µg/inh	40-80 µg c/6-8 h	6-8
<b>Broncodilatador de acción prolongada</b>			
<i>Indacaterol</i>	IPS, 150-300 µg/inh	150-300 µg c/24 h	+24
<i>Tiotropio</i>	IPS, 18 µg/inh SMI, 2.5 µg/inh	18 µg c/24 h 5 µg c/24 h	+24 +24
<i>Glicopirronio</i>	IPS, 50 µg/inh	50 µg c/24 h	+24
<i>Umeclidinio</i>	IPS, 62.5 µg/inh	62.5 µg	+24
<b>Combinación LABA/CI</b>			
<i>Formoterol/Budesonida</i>	IPS, 4,5/160 µg/inh	IPS, 9/320 µg c/12 h	+12
<i>Salmeterol/Fluticasona</i>	IPS, 50/100 µg/inh	50/250-500 µg c/12 h	+12
<i>Furoato fluticasona / Vilanterol</i>	IPS, 92/22 µg/inh	92/22 µg c/24 h	+24
<b>Combinación LAMA + LABA</b>			
<i>Indacaterol /Glicopirronio</i>	IPS, 110/50 µg/inh	110/50 µg/24 h	+24
<i>Tiotropio / Olodaterol</i>	SMI, 2,5/ 2,5 µg/inh	5/5 µg c/24 h	+24
<i>Umeclidinio / Vilanterol</i>	IPS, 62,5/25 µg/inh	62,5/25 µg/24 h	+24

IDM: Inhalador de dosis medida o aerosol  
LABA: β<sub>2</sub>-agonistas de acción prolongada

IPS: inhalador de polvo seco  
LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada

SMI: inhalador soft mist  
CI: Corticosteroides inhalados

El tratamiento regular con **broncodilatadores de acción prolongada** es más efectivo y conveniente que el tratamiento con los de acción corta<sup>(4)</sup>.

**Broncodilatadores de acción corta**

La duración del efecto de los broncodilatadores de acción corta como los β<sub>2</sub>-agonistas (*salbutamol*, *fenoterol*) y antimuscarínicos (*ipratropio*) es de 6-8 horas. Los β<sub>2</sub>-agonistas de acción corta tienen un inicio de acción rápido que permite su uso como medicación de rescate, aún cuando el paciente utilice broncodilatadores de acción prolongada regularmente.

**Broncodilatadores de acción prolongada**

Los β<sub>2</sub>-agonistas de acción prolongada (*LABA por su nombre en inglés, long-acting β<sub>2</sub>-agonists*) y antimuscarínicos de acción prolongada (*LAMA por su nombre en inglés, long-acting muscarinic antagonists*) han demostrado beneficios sobre la calidad de vida, disnea, exacerbaciones y función pulmonar con un perfil de seguridad adecuada<sup>(5)</sup>.

En pacientes sintomáticos se recomienda el uso de broncodilatadores de acción prolongada en forma regular.

**• β<sub>2</sub>-agonistas de acción prolongada (LABAs)**

Estos medicamentos estimulan los receptores β<sub>2</sub>-adrenergicos e incrementan la concentración intracelular de AMP-c, lo que favorece la relajación del musculo liso de la vía aérea.

Actualmente se dispone de LABAs de 12 y 24 horas de acción (*salmeterol, formoterol, indacaterol, vilanterol y olodaterol*).

La eficacia de estos fármacos reside en su acción prolongada y la mayor selectividad sobre los receptores β<sub>2</sub> respecto a los β<sub>2</sub>-agonistas de acción corta<sup>(6)</sup>.

**• Antimuscarínicos de acción prolongada**

Estos fármacos (*LAMAs*) inducen broncodilatación a través del antagonismo de los receptores muscarínicos de la vía aérea.

Los LAMAs, tienen una mayor selectividad por los receptores muscarínicos M<sub>3</sub> y M<sub>1</sub>, con una duración de la acción mayor de 24 horas, se administran una vez al día (*tiotropio, glicopirronio y umeclidinio*) o dos veces al día (*aclidinio*) lo cual aumenta la adherencia al tratamiento<sup>(7)</sup>.

*Tiotropio* mejora la calidad de vida, reduce el riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones por exacerbación con un adecuado perfil de seguridad y tolerancia<sup>(8)</sup>.

Existe limitada información sobre el perfil de seguridad de los LAMAs en pacientes con comorbilidad cardiovascular significativa, por lo que su uso en estos pacientes debe ser cuidadosamente monitoreado.

Están disponibles otros LAMAs como *bromuro de aclidinio, glicopirronio y umeclidinio* y los estudios muestran un adecuado perfil de eficacia sobre la función pulmonar, disnea, frecuencia de exacerbaciones y calidad de vida, así como en su seguridad y tolerancia en pacientes con EPOC<sup>(9)</sup>.

**Metilxantinas**

*Teofilina* es un inhibidor no específico de la fosfodiesterasa (*PDE*), que incrementa el AMP-c intracelular, relajando así el músculo liso de la vía aérea. Tiene un discreto efecto broncodilatador a concentraciones plasmáticas relativamente altas (*10-20 mg/L*).

Se caracteriza por poseer un estrecho margen terapéutico, por lo que su uso es muy limitado. Se recomienda monitorear los niveles séricos de teofilina y utilizar rangos más bajos que los aceptados como broncodilatador (*por debajo de 10 mg/L*), los cuales han mostrado efecto inhibitorio sobre la inflamación de la vía aérea con mejor perfil de seguridad.

**Inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 4**

*Roflumilast*, un inhibidor específico de la fosfodiesterasa se considera un antiinflamatorio de segunda línea de potencial utilidad en la EPOC.

Puede ser útil como terapia adicional para disminuir el número de exacerbaciones en pacientes con VEF<sub>1</sub> ≤50%, presencia de bronquitis crónica (*tos y expectoración habitual*) y exacerbaciones frecuentes no controladas con broncodilatadores de acción prolongada<sup>(10)</sup>.

**Corticosteroides inhalados**

El efecto de los corticosteroides inhalados (*CI*) sobre la inflamación pulmonar y sistémica en la EPOC ha sido motivo de controversia.

El beneficio terapéutico de estos fármacos sería a través de la disminución de citoquinas, proteína C reactiva y células inflamatorias.

**Otras modalidades de tratamiento**

**Puntos clave:**

- La rehabilitación pulmonar mejora los síntomas, la calidad de vida y la participación física y emocional en las actividades diarias.
- En pacientes con hipoxemia crónica severa en reposo, la oxigenoterapia a largo plazo mejora la supervivencia.
- En pacientes con EPOC estable, con desaturación moderada en reposo o inducida por el ejercicio, no debe indicarse de rutina tratamiento con oxígeno a largo plazo. Sin embargo, se deben considerar los factores individuales del paciente al evaluar la necesidad del paciente de recibir oxígeno suplementario.
- En pacientes con hipercapnia crónica severa y antecedentes de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda, la ventilación no invasiva a largo plazo podría disminuir la mortalidad y evitar el reingreso hospitalario.
- En pacientes selectos con enfisema avanzado refractario a la atención médica optimizada, los tratamientos quirúrgicos o broncoscópicos podrían ser beneficiosos.
- Los tratamientos paliativos son eficaces para controlar los síntomas en la EPOC avanzada.

Los potenciales beneficios de los CI en la EPOC (*disminución de la frecuencia de exacerbaciones, y reducción del deterioro de la calidad de vida*) deben balancearse con los efectos adversos como son la candidiasis orofaríngea, la disfonía y el incremento del riesgo de neumonía<sup>(11)</sup>.

Evidencias provenientes de varios estudios clínicos sugieren que el recuento de eosinófilos en sangre se correlaciona con el recuento de eosinófilos en esputo y puede ser usado como un potencial biomarcador para dirigir con mayor precisión el tratamiento con CI en pacientes de alto riesgo de exacerbación<sup>(12)</sup>.

Se sugiere un punto de corte de ≥300 eosinófilos/µL para identificar aquellos pacientes de alta probabilidad de beneficio con el uso de CI, mientras que recuentos de eosinófilos <100 eosinófilos/µL identifica a los pacientes con baja probabilidad de beneficios con los CI.

Sobre la base de estas evidencias el uso de CI en pacientes con EPOC estaría reservado para aquellos pacientes **con exacerbaciones frecuentes** (≥2 exacer-

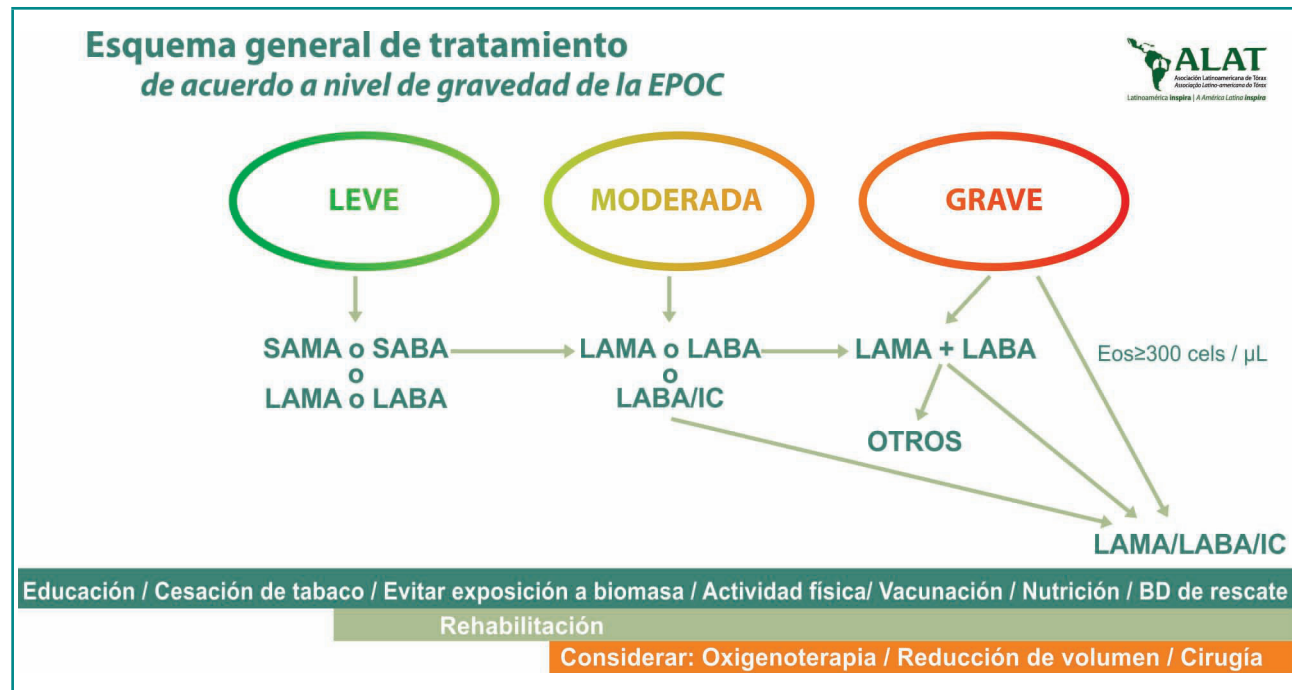


Figura 1 Esquema general de tratamiento. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC). ALAT 2019.

baciones que requiera el uso de corticosteroides y/o antibióticos o  $\geq 1$  hospitalizaciones por exacerbación en el último año) con recuento de eosinófilos  $\geq 300$  cels/ $\mu$ L o aquellos con antecedente de diagnóstico médico previo de asma antes de los 40 años.

El uso de corticosteroides sistémicos en la EPOC solo está indicado para el tratamiento de las exacerbaciones.

La evidencia es limitada para el uso de agentes mucolíticos y la administración de N-Acetil Cisteína.

### Esquema de tratamiento farmacológico de la EPOC

El tratamiento farmacológico de la EPOC se realiza en forma progresiva y escalonada de acuerdo a la gravedad de la enfermedad (disnea, obstrucción y exacerbaciones) y puede ser modificado en función de la respuesta al mismo.

Las medidas generales de tratamiento y prevención deben aplicarse en todos los pacientes, independientemente del nivel de gravedad.

Los pacientes con enfermedad leve (disnea mMRC 0-1, VEF1  $\geq 80\%$ , sin exacerbaciones) se tratan con un BD, de preferencia de acción prolongada LAMA o LABA

El tratamiento inicial de los pacientes con enfermedad moderada (disnea mMRC 2 / VEF1 79-50% / 1 exacerbación sin internación el último año) se realizará de preferencia con LAMA o LABA, por el riesgo de

neumonía asociado al uso de IC (LABA/CI). Según respuesta, se puede escalar a LAMA/LABA.

En pacientes con enfermedad grave (mMRC 3-4/VEF1 < 50% / 2 exacerbaciones en el último año u hospitalización) se iniciará tratamiento con LAMA/LABA salvo en aquellos con recuento de  $\geq 300$  cels/ $\mu$ L en que se comenzará con LAMA/LABA/CI.

Si persisten sintomáticos los pacientes que iniciaron LAMA/LABA podrán pasar a LAMA/LABA/CI si los eosinófilos son  $\geq 300$  cels/ $\mu$ L o considerar el uso de roflumilast o azitromicina si los eosinófilos son  $\leq 100$  cels/ $\mu$ L.

En pacientes con bajo riesgo de exacerbación se pueden desescalar retirando CI.

### Rol del especialista neumólogo

Los pacientes con enfermedad leve pueden ser asistidos en el primer nivel de asistencia por el médico general.

Aquellos con enfermedad moderada deben tener al menos una consulta de referencia/contrareferencia con neumólogo, en particular los pacientes que se mantienen sintomáticos en los que se plantea escalar desde el tratamiento inicial.

Los pacientes con enfermedad grave son de tratamiento en un servicio de neumología.

Aprobado para publicación: 27/07/2020

### Esquema de Tratamiento farmacológico de la EPOC

- La monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada tiene mayor beneficio comparados con los de acción corta en pacientes con EPOC moderada a grave.
- La monoterapia con LABAs o LAMAs son equivalentes y pueden ser usados indistintamente para tratar la disnea, mejorar la calidad de vida y la función pulmonar de pacientes con EPOC. Se recomienda el uso de monoterapia con LAMAs sobre LABAs en pacientes con exacerbaciones frecuentes.
- En términos de eficacia la monoterapia con LAMA y la terapia combinada (LABA/CIS) son similares. La doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA) en términos de eficacia tiene mayores beneficios sobre la función pulmonar y el riesgo de exacerbaciones comparado con la terapia combinada (LABA/CIS). Con relación a la seguridad, existe evidencia que asocia mayor riesgo de neumonía con la terapia combinada (LABA/CIS).
- La triple terapia comparada con doble terapia LABA/LAMA muestra mayores beneficios reduciendo el número de exacerbaciones moderadas a graves.
- Se recomienda el uso de la doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA) en pacientes con EPOC moderado que persisten sintomáticos o con calidad de vida afectada recibiendo monoterapia broncodilatadora.
- En pacientes con enfermedad grave se recomienda iniciar con LAMA/LABA salvo en aquellos con recuento de eosinófilos  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu$ L en quienes se recomienda el uso de la triple terapia (LABA/LABA/CIS). Está indicado escalar a LABA/LAMA/CIS en pacientes que iniciaron LAMA/LABA y persisten con exacerbaciones independientemente del recuento de eosinófilos.
- El beneficio del uso de CIS en pacientes con recuento elevado de eosinófilos en sangre en términos de disminución de riesgo de exacerbaciones se debe contrapesar con el aumento de riesgo de neumonía.
- Debe considerarse retirar los CIS cuando la indicación inicial fue errada o no hubo respuesta, en pacientes con efectos secundarios, como neumonía y en aquellos con bajo riesgo de exacerbación con recuento de eosinófilos < 300 eosinófilos/ $\mu$ L.

### Bibliografía

1. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006; 61(9):772-8.
2. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009329.
3. Vogelmeier CF, Criner GJ y cols. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 557-582).
4. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009552. / Appleton S, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006101 / Aziz MIA, et al. Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LABA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Oct 9;13:3203-3231.
5. Karner C, et al. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Jan;7:CD009285. / Wise Ra, Anzueto A, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013 Oct 17;369(16):1491-501.
6. Cazzola M, et al.  $\beta$ 2-agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 1;187(7):690-6. En pacientes con EPOC los LABAs han demostrado beneficios sobre la calidad de vida, disnea, frecuencia de exacerbaciones y función pulmonar con un perfil de seguridad y tolerabilidad adecuado (Kew KM, et al. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Jan;10:CD010177
7. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(2): 97-105. / Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(4): 479-501.
8. Karner C, et al. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Jan;7:CD009285. / Johannes AM, et al. Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respir Care*. 2011 Apr;56(4):477-87. / Wise Ra, Anzueto A, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013 Oct 17;369(16):1491-501.
9. Ismaila AS, et al. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Nov 16;10:2495-517.
10. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD002309.
11. Suissa S, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013 Nov;68(11):1029-36. / Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 10;(3):CD010115.
12. Vestbo J, Papi A, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1919-1929.