



SEPAR habla

Actualización 2021 de la guía española de la EPOC (GesEPOC). Diagnóstico y tratamiento del síndrome de agudización de la EPOC



Juan José Soler-Cataluña^{a,b,*}, Pascual Piñera^c, Juan Antonio Trigueros^d, Myriam Calle^e,
Ciro Casanova^f, Borja G. Cosío^{b,g}, José Luis López-Campos^{b,h}, Jesús Molinaⁱ, Pere Almagro^j,
José-Tomás Gómez^k, Juan Antonio Riesco^{b,l}, Pere Simonet^m, David Rigauⁿ, Joan B. Soriano^{b,o},
Julio Ancochea^{b,o} y Marc Miravittles^{b,p}, en representación del grupo de trabajo de GesEPOC 2021[◇]

^a Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova-Lliria, Valencia, España

^b CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^c Servicio de Urgencias, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

^d Centro de Salud Menasalbas, Toledo, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

^f Servicio de Neumología-Unidad de Investigación Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Universidad de La Laguna, Tenerife, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, Palma de Mallorca, España

^h Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

ⁱ Centro de Salud Francia, Dirección Asistencial Oeste. Madrid, España

^j Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Barcelona, España

^k Centro de Salud de Nájera, Nájera, La Rioja, España

^l Servicio de Neumología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^m Centro de Salud Viladecans-2, Dirección Atención Primaria Costa de Ponent-Institut Català de la Salut, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Departament de Ciències Clíniques, Universitat Barcelona, Barcelona, España

ⁿ Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona, España

^o Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^p Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de mayo de 2021

Aceptado el 10 de mayo de 2021

On-line el 26 de mayo de 2021

Palabras clave:

enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Agudización

Rasgos tratables

Síndrome

R E S U M E N

En este artículo se presentan las recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (SAE) de GesEPOC 2021. Como principales novedades, la guía propone una definición y aproximación sindrómica, una nueva clasificación de gravedad y el reconocimiento de diferentes rasgos tratables (RT), lo que supone un nuevo paso hacia la medicina personalizada. La evaluación de la evidencia se realiza mediante la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), con la incorporación de seis nuevas preguntas con enfoque paciente, intervención, comparación y resultados (PICO). El proceso diagnóstico comprende cuatro etapas: 1) establecer el diagnóstico del SAE, 2) valorar la gravedad del episodio, 3) identificar el factor desencadenante y 4) abordar los RT. En este proceso diagnóstico se diferencia una aproximación ambulatoria, en la que se recomienda incluir una batería básica de pruebas y una hospitalaria, más exhaustiva, en la que se contempla el estudio de diferentes biomarcadores y pruebas de imagen. El tratamiento broncodilatador destinado al alivio inmediato de los síntomas se considera esencial para todos los pacientes, mientras que el uso de antibióticos, corticoides sistémicos, oxigenoterapia, ventilación asistida o el tratamiento de las comorbilidades variará en función de la gravedad y de los posibles RT. El empleo de antibióticos estará especialmente indicado ante un cambio en el color del esputo, cuando se requiera asistencia ventilatoria, en los casos que cursen con neumonía y también para aquellos con proteína-C reactiva elevada (≥ 20 mg/L). Los corticoides sistémicos se recomiendan en el SAE que necesita ingreso y se sugieren en el SAE moderado. La eficacia de estos fármacos es mayor en pacientes con

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjoler@telefonica.net (J.J. Soler-Cataluña).

URL: <https://twitter.com/JuanjoSoler5> (J.J. Soler-Cataluña).

◇ En el [anexo](#) se relaciona a los miembros del grupo de trabajo de GesEPOC 2021.

recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/mm³. La ventilación mecánica no invasiva en fase aguda se establece fundamentalmente para pacientes con SAE que cursen con acidosis respiratoria, a pesar del tratamiento inicial.

© 2021 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Keywords:
COPD
Exacerbation
Treatable traits
Syndrome

Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome

A B S T R A C T

This article details the GesEPOC 2021 recommendations on the diagnosis and treatment of COPD exacerbation syndrome (CES). The guidelines propose a definition-based syndromic approach, a new classification of severity, and the recognition of different treatable traits (TT), representing a new step toward personalized medicine. The evidence is evaluated using GRADE methodology, with the incorporation of 6 new PICO questions. The diagnostic process comprises four stages: 1) establish a diagnosis of CES, 2) assess the severity of the episode, 3) identify the trigger, and 4) address TTs. This diagnostic process differentiates an outpatient approach, that recommends the inclusion of a basic battery of tests, from a more comprehensive hospital approach, that includes the study of different biomarkers and imaging tests. Bronchodilator treatment for immediate relief of symptoms is considered essential for all patients, while the use of antibiotics, systemic corticosteroids, oxygen therapy, and assisted ventilation and the treatment of comorbidities will vary depending on severity and possible TTs. The use of antibiotics will be indicated particularly if sputum color changes, when ventilatory assistance is required, in cases involving pneumonia, and in patients with elevated C-reactive protein (≥ 20 mg/L). Systemic corticosteroids are recommended in CES that requires admission and are suggested in moderate CES. These drugs are more effective in patients with blood eosinophil counts ≥ 300 cells/mm³. Acute-phase non-invasive mechanical ventilation is specified primarily for patients with CES who develop respiratory acidosis despite initial treatment.

© 2021 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Han transcurrido cuatro años desde que, en el 2017, la Guía Española de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GesEPOC) publicase su última normativa, en la que se incluía un capítulo específico destinado a la agudización de la enfermedad¹. Desde entonces, se han producido diversos avances científicos que hacen necesaria la actualización²⁻⁴. El reconocimiento actual de que la agudización es un síndrome consecuencia de distintos mecanismos etiopatogénicos, todos ellos con una expresión clínica similar, y la necesidad permanente de evolucionar el conocimiento hacia una medicina cada vez más personalizada^{2,5} ha llevado al comité científico de GesEPOC a renovar sus recomendaciones, incorporando las últimas evidencias y algunas nuevas propuestas, como una definición y aproximación sindrómica, la clasificación de gravedad o la identificación de diversos rasgos tratables (RT).

En este artículo, se presentan las recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (SAE) perteneciente a la nueva GesEPOC 2021. En la elaboración de la guía han participado representantes de las sociedades científicas implicadas en la atención a pacientes con EPOC y del Foro Español de Pacientes. Para su desarrollo, se ha seguido la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁶. En esta edición de la guía, se han elaborado seis nuevas preguntas con enfoque en paciente, intervención, comparación y resultados (PICO). Los detalles del protocolo que incluyen las preguntas PICO, la búsqueda bibliográfica y las tablas de evidencia se pueden consultar en el material suplementario. La **tabla 1** recoge los puntos clave de esta actualización.

Definición del síndrome de agudización de la EPOC (SAE)

El SAE se define como un episodio de inestabilidad clínica que se produce en un paciente con EPOC como consecuencia

del agravamiento de la limitación espiratoria al flujo aéreo o del proceso inflamatorio subyacente y se caracteriza por un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios respecto de la situación basal del individuo. Desde el punto de vista fisiopatológico, el SAE es un evento complejo y heterogéneo que comprende un conjunto de alteraciones diversas, que bien de forma aislada o más frecuentemente combinada se expresan clínicamente de manera similar en el paciente con EPOC. La **figura 1** presenta de forma esquemática los elementos fisiopatológicos esenciales del SAE.

Muchos SAE se observan agrupados en racimos, lo que plantea la duda de si realmente son nuevos eventos o resoluciones incompletas de episodios precedente. Para distinguir estas situaciones se establecen las siguientes definiciones¹:

Tabla 1
Puntos clave

La agudización del paciente con EPOC se considera un síndrome consecuencia de distintos mecanismos etiopatogénicos, todos ellos con una expresión clínica similar.
En aquellas circunstancias donde sea difícil discriminar si el empeoramiento clínico es consecuencia de la EPOC o de alguna comorbilidad, se recomienda diagnosticar y tratar ambos procesos.
La neumonía se incluye dentro del SAE.
La gravedad del SAE será evaluada de acuerdo con a la estratificación de riesgo basal (bajo o alto riesgo) y la intensidad del episodio agudo (nivel de disnea, nivel de consciencia, frecuencia respiratoria e intercambio de gases).
El tratamiento de elección del SAE son los broncodilatadores de acción corta y rápida.
Los corticoides sistémicos se sugieren para el SAE moderado y se recomiendan para todos los pacientes con SAE grave o muy grave. Su eficacia es mayor en presencia de un recuento de eosinófilos en sangre periférica ≥ 300 células/mm³
El resto del tratamiento vendrá guiado por el nivel de gravedad y la identificación de diferentes rasgos tratables.

EPOC; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAE; síndrome de agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

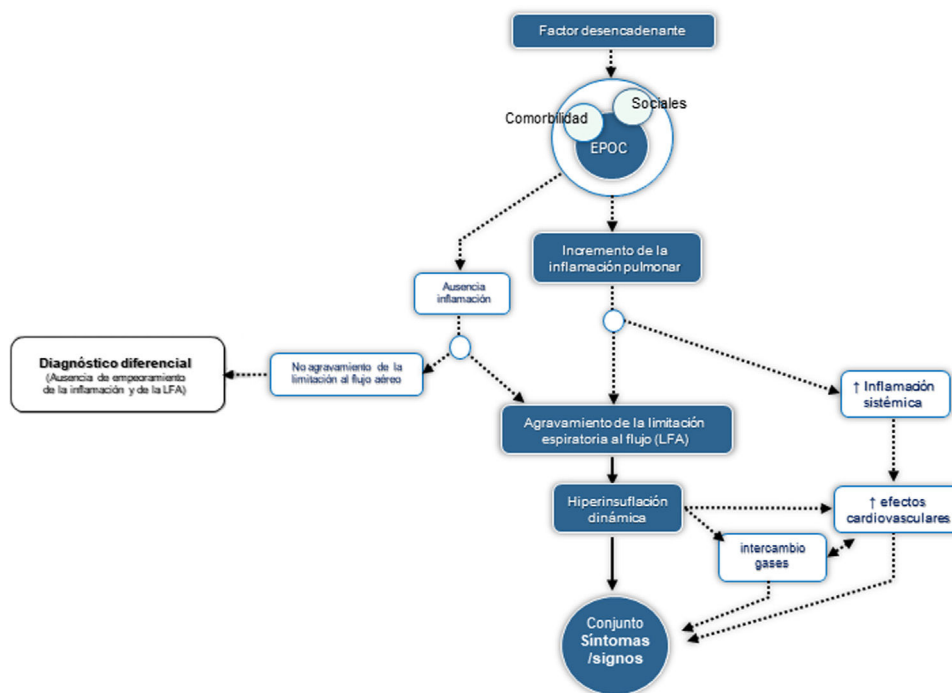


Figura 1. Fisiopatología del síndrome de agudización de la EPOC.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Fracaso terapéutico: se define como un empeoramiento de síntomas que sucede durante el propio SAE y que requiere un tratamiento adicional⁷. La recuperación media después de sufrir un SAE es de aproximadamente dos semanas. No obstante, algunos pacientes no se recuperan de forma completa hasta las cuatro a seis semanas^{8,9}.

Recaída: cuando se produce un nuevo empeoramiento de síntomas entre la finalización del tratamiento del SAE y las cuatro semanas posteriores.

Recurrencia: se produce cuando los síntomas reaparecen en un plazo inferior a un año desde el SAE precedente, después de un período de relativo buen estado de salud. Para ello, se establece que deben haber transcurrido al menos cuatro semanas después de completar el tratamiento del SAE previo o bien seis semanas desde que se iniciaron los síntomas⁷. Las recurrencias se consideran nuevos episodios de SAE.

Diagnóstico

Para diagnosticar y categorizar adecuadamente el SAE se deberá, en primer lugar, confirmar que estamos ante un síndrome de agudización en un paciente con EPOC, realizando previamente el oportuno diagnóstico diferencial. Posteriormente, se establecerá la gravedad, se valorarán los factores desencadenantes y se identificarán los posibles RT. La aproximación diagnóstica puede diferir según se trate de un SAE ambulatorio u hospitalario.

Paso 1: diagnóstico del síndrome de agudización de la EPOC

La sospecha clínica se establecerá ante un empeoramiento agudo, mantenido y significativo de síntomas respiratorios (disnea, tos, cambios en el color o en el volumen del esputo) respecto a la situación basal en un paciente con diagnóstico previo de EPOC. El síntoma cardinal del SAE es el incremento significativo de la disnea. Para documentar que existe empeoramiento de la disnea se deberá conocer y describir cuál es la situación basal del paciente. GesEPOC

recomienda el uso de la escala modificada de la *Medical Research Council* (mMRC) para valorar el grado de disnea¹⁰. El aumento de la tos o los cambios en el color y/o el incremento en el volumen del esputo también se consideran síntomas de SAE. Se confirmará el diagnóstico cuando, además de los criterios anteriores, se haya realizado el correspondiente diagnóstico diferencial.

Diagnóstico diferencial

La *tabla 2* muestra las principales enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial. En algunas ocasiones, es difícil discriminar si el origen del cuadro es propio de la EPOC o está relacionado con la comorbilidad. En estos casos, se recomienda diagnosticar y tratar ambos procesos. Por ejemplo, se ha descrito que entre un 20 a 30% de los SAE graves asocian insuficiencia cardíaca^{11,12} o que entre un 15 a 20% presentan daño miocárdico con elevación de troponinas¹³.

Aproximadamente un 20% de los pacientes con SAE presentan infiltrados parenquimatosos en la radiografía de tórax^{14,15} y algo más de un tercio de los casos graves también los muestran en la tomografía computarizada (TC), a pesar de no apreciarse en la radiografía simple de tórax¹⁶. Tradicionalmente, estos infiltrados, etiquetados como neumonía, se han considerado comorbilidad en

Tabla 2
Diagnóstico diferencial

<p>Causas respiratorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Embolia pulmonar - Neumotórax - Derrame pleural - Traumatismo torácico <p>Causas cardíacas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia cardíaca - Arritmias cardíacas - Cardiopatía isquémica aguda <p>Otras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansiedad - Obstrucción de vía aérea superior
--

Situación basal		Valoración del episodio agudo				
Estratificación de riesgo basal		Disnea (mMRC)	Alteración nivel de consciencia	Frecuencia respiratoria	Intercambio de gases	
Leve	Bajo riesgo	≤ 2	Ausente	< 24	SaO ₂ ≥ 95%	Leve Se deben cumplir todos los criterios
Moderado	Alto riesgo			24 - 30	SaO ₂ 90 - 94%	Moderado Cualquier criterio amarillo
Grave	Cualquier estratificación de riesgo	≥ 3	Somnolencia	≥ 30	PaO ₂ < 60 mmHg o SaO ₂ < 90%	Grave Cualquier criterio rojo, con independencia del nivel de riesgo basal
Muy Grave			Estupor/coma		pH < 7,30 PaCO ₂ ≥ 60 mmHg	Muy Grave Cualquier criterio morado, con independencia del nivel de riesgo basal

Figura 2. Criterios de gravedad del SAE. Leve: se deben cumplir todos los criterios que aparecen con el color verde; moderado: ante la presencia de cualquier criterio amarillo; grave: cualquier criterio de color rojo, con independencia de la estratificación basal de riesgo; muy grave: cualquier criterio morado, con independencia de la estratificación basal de riesgo.

SAE: síndrome de agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

la EPOC. Sin embargo, existe una línea muy sutil entre la agudización de la EPOC y la neumonía. La sintomatología es prácticamente idéntica y los mecanismos subyacentes parecidos, por lo que, desde un punto de vista sindrómico, ambas situaciones se encuadran bajo el SAE. El microbioma pulmonar entre pacientes EPOC con o sin infiltrado pulmonar no difiere, los factores desencadenantes son similares y también el tratamiento¹⁵. La principal diferencia la observamos en el hecho de que, en presencia de neumonía, la inflamación es superior y el pronóstico peor^{14,17}, lo que sugiere que posiblemente estemos ante diferentes expresiones de un mismo proceso patológico. Por este motivo, la neumonía, clasificada en anteriores ediciones de GesEPOC como una comorbilidad¹, se considera actualmente un tipo de SAE.

Paso 2: Valorar la gravedad del episodio

Una vez establecido el diagnóstico de SAE, es muy importante describir la gravedad del episodio, que en la mayoría de las ocasiones es el resultado de la interacción entre la enfermedad de base y la intensidad del episodio agudo. La figura 2 muestra los criterios de gravedad propuestos por GesEPOC. La estratificación de riesgo basal se realizará de acuerdo con la última actualización de GesEPOC 2021 para la fase estable de la enfermedad⁴, mientras que la gravedad del episodio será evaluada de acuerdo al nivel de disnea, nivel de consciencia, frecuencia respiratoria e intercambio de gases.

Disponer de escalas predictivas de riesgo puede ser de gran interés de cara a estratificar a los pacientes y a diseñar circuitos asistenciales de diferente intensidad y/o complejidad^{18–23}. Una de escalas más estudiadas es el índice DECAF, desarrollado por Steer et al.²⁰ en pacientes hospitalizados por SAE, a partir de los cinco predictores de mortalidad con más peso específico (disnea basal, eosinopenia, consolidación, acidemia y fibrilación auricular) (tabla 3). Este índice ha demostrado una excelente discriminación para mortalidad, siendo más preciso que otros predictores clínicos de mortalidad^{20–23}. En los pacientes con riesgo bajo (0 a un punto), la mortalidad intrahospitalaria fue del 0,5 a 2,1% y la mortalidad a los 30 días osciló entre el 1,5 a 3,8%, para los casos de riesgo intermedio (dos puntos) la mortalidad intrahospitalaria fue del 8,4% y a los 30 días, del 11,9%. Los pacientes con DECAF ≥ 3 puntos presentaron una mortalidad intrahospitalaria del 24 al 70% y a los 30 días osciló del 27,2 a 70%¹⁷. GesEPOC recomienda el uso adicional de escalas predictivas de riesgo, como el índice DECAF, en pacientes con SAE hospitalario (grave o muy grave).

Tabla 3
Índice DECAF para pacientes hospitalizados por SAE

Variable	Puntuación
Disnea	
eMRCD 5a	1
eMRCD 5b	2
Eosinopenia (<0,05 x 10 ⁹ /L)	1
Consolidación	1
Acidemia (pH < 7,3)	1
Fibrilación auricular	1

DECAF: Disnea, Eosinopenia, Consolidación, Acidemia y Fibrilación auricular; eMRCD: escala de disnea de la Medical Research Council extendida, donde el grado 5 de disnea equivale al grado 4 de la escala mMRC (10); eMRCD 5 a: pacientes que son capaces de lavarse o vestirse de forma independiente; eMRCD 5 b: el paciente requiere asistencia para lavarse y vestirse; SAE: síndrome de agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Tomado con permiso de Steer et al.²⁰.

Tabla 4
Factores desencadenantes del SAE

Virus	Rhinovirus (resfriado común) Influenza Parainfluenza Coronavirus (incluyendo el SARS-CoV-2) Adenovirus
Bacterias	Virus respiratorio sincitial <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Organismos atípicos; <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .
Contaminación ambiental	Ozono (O ₃) Partículas en suspensión ≤ 10 μm de diámetro (PM ₁₀) Dióxido de sulfuro (SO ₂) Dióxido de nitrógeno (NO ₂)

SAE: síndrome de agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Paso 3: Identificar el factor desencadenante

La tabla 4 recoge los desencadenantes más frecuentes del SAE²⁴. Identificarlos es de gran importancia para un adecuado tratamiento. Sin embargo, aproximadamente en un tercio de los casos no se llegan a establecer. Entre los factores desencadenantes más reconocidos se encuentran las infecciones respiratorias, tanto víricas como bacterianas. El criterio que mejor predice la infección

bacteriana es el cambio en la coloración del esputo²⁵. Por el contrario, el esputo mucoso pocas veces se asocia a infección bacteriana²⁶. El análisis de esputo (tinción de gram y cultivo) estará especialmente indicado en aquellos pacientes con SAE graves o muy graves que presenten frecuentes agudizaciones, necesidad de ventilación asistida o ante un fracaso terapéutico. Utilizando técnicas moleculares como la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) se ha podido comprobar que entre el 22 al 64% de las agudizaciones de EPOC son víricas²⁷. También, se ha identificado una proporción importante de coinfección vírica-bacteriana²⁸. Recientemente, se han comercializado sistemas de diagnóstico molecular automatizado que permiten detectar simultáneamente diversos virus respiratorios. El precio de estas determinaciones no permite todavía generalizar su uso en la práctica clínica. Sin embargo, es muy probable que en un futuro inmediato este tipo de técnicas se puedan incorporar al esquema diagnóstico del SAE. La pandemia por SARS-CoV-2 ha acelerado el uso en la práctica clínica de la búsqueda de virus a través de la RT-PCR.

Existe una gran actividad de investigación sobre biomarcadores de infección bacteriana en el SAE. La revisión sistemática realizada por esta guía, centrada en la agudización tradicional de la EPOC y en la que se excluye la neumonía, señala que tanto la proteína C reactiva (PCR) como la procalcitonina (PCT) son útiles para guiar el tratamiento antibiótico, asociándose a una menor prescripción de este tipo de fármacos, sin que se aprecien diferencias en la tasa de fracasos terapéuticos, recurrencias, hospitalizaciones o mortalidad (tabla 5, anexo 1). La PCR puede ser evaluada tanto en medio hospitalario como ambulatorio, mediante determinación capilar^{29,30}. En pacientes con PCR elevada (≥ 20 mg/L), incluso con esputo no concluyente, se sugiere emplear antibióticos en personas con SAE (tabla 5, anexo 1). La PCT también es útil para reducir el consumo de antibióticos^{31,32}. No obstante, su mayor coste, su menor disponibilidad y la posibilidad de contar con parámetros clínicos, como el color del esputo o biomarcadores de mayor accesibilidad como la PCR, no sugieren su empleo regular para la agudización de la EPOC (tabla 5, anexo 1). Tampoco se sugiere el uso de PCT en los casos con neumonía adquirida en la comunidad o de neumonía nosocomial^{33,34}.

Paso 4: Identificar rasgos tratables

Los RT son características clínicas, fisiológicas o biológicas presentes en cada paciente individual, que se pueden identificar mediante pruebas diagnósticas o biomarcadores y que tienen un tratamiento específico^{4,35,36}. La tabla 6 recoge los principales RT del SAE.

Aproximación ambulatoria u hospitalaria

Para tratar de establecer la gravedad, identificar el factor desencadenante y los RT, se propone una aproximación diferente según el nivel asistencial donde se atienda el SAE. La figura 3 muestra las exploraciones complementarias básicas y recomendadas, en función del nivel asistencial.

En el ámbito de la atención primaria, se considera básica la determinación de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂), siendo recomendable la realización de una radiografía, electrocardiograma (ECG) y analítica, junto con la determinación capilar de la PCR.

En el hospital, el estudio deberá ser mucho más exhaustivo. GesEPOC considera pruebas básicas la realización de una radiografía de tórax, ECG, gasometría arterial y analítica (hemograma y bioquímica estándar), en la que se incluya como mínimo la determinación de la PCR. También se recomienda el uso de otros biomarcadores como la troponina, fracción N-terminal del propé-

tido natriurético cerebral (NT-proBNP) o el dímero D. La búsqueda de virus, mediante el uso de paneles de RT-PCR, deberá valorarse en función de la situación epidemiológica. La ecocardiografía estará indicada ante la sospecha de cardiopatía concomitante o elevación de biomarcadores cardiovasculares. La angiografía pulmonar por TC (AngioTC) se valorará ante sospecha de embolia pulmonar, aconsejándose el uso de herramientas de probabilidad clínica pretest, como la escala de Wells o de Ginebra³⁷.

La ecografía torácica se ha desarrollado en los últimos años y ha demostrado ser de gran utilidad para el diagnóstico rápido y a pie de cama de la insuficiencia cardiaca descompensada, neumonía, tromboembolismo pulmonar, neumotórax, derrame pleural y pericárdico, o de la disfunción muscular diafragmática^{38–42}. Existen diferentes aproximaciones sistemáticas, como por ejemplo el protocolo *Bedside Lung Ultrasonography in Emergency* (BLUE), con una precisión diagnóstica global que oscila entre el 77,5 al 90,5% en pacientes con disnea aguda^{41,42}. La sensibilidad y especificidad para la agudización clásica de la EPOC es algo menor (sensibilidad del 98,2 y especificidad del 69%)⁴². Sin embargo, este tipo de aproximaciones integrales basadas en la ecografía torácica pueden ser de gran utilidad para la nueva aproximación sindrómica del SAE.

Tratamiento

Las pautas de tratamiento deberán ser adecuadas a cada paciente en función de los posibles factores desencadenantes, su gravedad y los RT identificados. En este sentido, se distinguen dos escenarios de tratamiento, el ambulatorio y el hospitalario (fig. 4). Más del 80% de las agudizaciones se manejan de forma ambulatoria⁴³. La tabla 5 resume las principales preguntas PICO referidas al tratamiento del SAE.

El tratamiento broncodilatador destinado al alivio inmediato de los síntomas se considera esencial para todos los pacientes, mientras que el uso de antibióticos, corticoides sistémicos, oxigenoterapia, ventilación asistida o el tratamiento de la propia comorbilidad variará en función de la gravedad o de los posibles RT del SAE (fig. 4, tabla 6).

Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores

En el SAE de cualquier intensidad, la principal intervención consiste en la optimización de la broncodilatación, aumentando la dosis o la frecuencia de los broncodilatadores⁴⁴. Los broncodilatadores de acción corta son de elección para el tratamiento del SAE. Se deberán emplear fármacos de acción rápida como los β_2 -agonistas (salbutamol y terbutalina), y se puede añadir, si fuera necesario, un anticolinérgico de acción corta (ipratropio).

Para administrar los fármacos inhalados durante la agudización, se pueden utilizar dispositivos presurizados de dosis medida (pMDI) con cámara de inhalación o nebulizadores. Una revisión sistemática sobre las formas de administración de los broncodilatadores de acción corta concluye que cuando la técnica inhalatoria es buena, no hay diferencias significativas sobre el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV₁) entre los cartuchos presurizados con o sin cámara espaciadora y los nebulizadores⁴⁵.

Las dosis recomendadas son, para el caso del salbutamol, de 400 a 600 μ g/4 a 6 h (4-6 inhalaciones/ 4-6 h) o terbutalina 500 a 1.000 μ g/4-6 h (1-2 inhalaciones/6 h) y en el caso de ipratropio de 80 a 120 μ g/4-6 h (4-6 inhalaciones c/4-6 h). En el caso de utilizar la medicación nebulizada la pauta será de 2,5 a 5 mg de salbutamol y/o 0,5 a 1 mg de ipratropio cada cuatro a seis horas.

Los broncodilatadores de larga duración (BDLD) constituyen el tratamiento de base de la EPOC y su eficacia en el SAE no está suficientemente documentada⁴⁶. Sin embargo, es importante recordar

Tabla 5
Resumen de preguntas PICO

Pregunta PICO	Recomendación	Especificaciones	Fuerza de la recomendación	Nivel de evidencia
1. ¿Se deben prescribir antibióticos en agudizaciones de la EPOC?	En los pacientes que presentan una agudización ambulatoria de la de la EPOC se sugiere el uso de antibióticos.	Muchas de las agudizaciones tratadas con placebo no presentan fracaso terapéutico, lo que sugiere que el antibiótico no siempre es necesario. El cambio en el color del esputo (de mucoso a oscuro) se asocia con mayor aislamiento de gérmenes potencialmente patógenos por lo que se considera un parámetro útil para la administración de antibióticos. En presencia de esputo no concluyente, el empleo de la PCR (≥ 20 mg/L) también se considera de utilidad para el uso de antibióticos. Los pacientes que requieren soporte ventilatorio tienen mayor riesgo de infección bacteriana. En estas circunstancias también se aconseja el empleo de antibióticos.	Débil	Baja
	En los pacientes que presentan una agudización de la EPOC que requieren ingreso hospitalario se sugiere el uso de antibióticos.		Débil	Baja
	Se recomienda el uso de antibióticos en todos los pacientes que presentan una agudización de la EPOC y requieren ingreso en UCI.		Fuerte	Moderada
2. ¿La presencia de un cambio en el color del esputo, es útil para guiar la administración de antibióticos en los pacientes con una agudización de la EPOC?	Se sugiere el uso de antibióticos ante la presencia de un cambio en el color del esputo (de mucoso a oscuro) en los pacientes con una agudización de la EPOC.		Débil	Muy baja
3. ¿La determinación de la proteína C reactiva (PCR), es útil para guiar la administración de antibióticos en los pacientes con una agudización de la EPOC?	Se sugiere guiar el tratamiento antibiótico con la determinación PCR en los pacientes con una agudización de la EPOC en los que la valoración del cambio en el color del esputo no sea concluyente.	En pacientes con PCR elevada (≥ 20 mg/L) estará indicado el tratamiento con antibióticos. Este biomarcador puede ser empleado tanto en medio hospitalario, como ambulatorio (PCR capilar).	Débil	Baja
4. ¿La determinación de la procalcitonina (PCT), es útil para guiar la administración de antibióticos en los pacientes con una agudización de la EPOC?	No se sugiere el empleo regular de la procalcitonina para guiar el uso de antibióticos durante la agudización de la EPOC.	La procalcitonina es útil para reducir el consumo de antibióticos. No obstante, su mayor coste, su menor disponibilidad y la posibilidad de contar con parámetros clínicos, como el color del esputo, o biomarcadores de mayor accesibilidad como la PCR, no aconsejan su empleo regular para la agudización de la EPOC.	Débil	Baja
5. ¿Se deben prescribir corticoides orales en las agudizaciones de la EPOC?	Se recomienda el uso de corticoides orales en pacientes con agudización grave.	La dosis recomendada de corticoides orales es de 0,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente, durante un máximo de 5 días en agudizaciones moderadas y durante un máximo de 14 días en agudizaciones graves. La vía parenteral es preferible para las agudizaciones muy graves.	Fuerte	Moderada
	Se sugiere el uso de corticoides orales en pacientes con agudización moderada.		Débil	Moderada
6. ¿La determinación de los eosinófilos, es útil para guiar la administración de corticoides orales en los pacientes con una agudización de la EPOC?	Se recomienda administrar el uso de corticoides orales en pacientes con recuento de eosinófilos ≥ 300 células/mm ³ .	La eficacia de los corticoides orales en las agudizaciones de la EPOC es mayor en pacientes con recuento de eosinófilos ≥ 300 células/mm ³ .	Débil	Baja

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PICO: paciente, intervención, comparación y resultados; UCI: unidad de cuidados intensivos

que, si el paciente ya utiliza BDL para el control de su enfermedad de base, estos no deberán suspenderse durante el tratamiento del SAE ambulatorio.

Antibióticos

En las agudizaciones ambulatorias y en los pacientes ingresados, el uso de antibióticos reduce el riesgo de fracaso terapéutico e incrementa el tiempo hasta la siguiente agudización, sin afectar a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), las recurrencias o la mortalidad^{47–49}. En los casos que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), el tratamiento antibiótico se ha asociado a una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa, a menor fracaso terapéutico y una menor duración de la estancia hospitalaria^{47,50}. En general, se sugiere el empleo de antibióticos durante un SAE ambulatorio u hospitalario, recomen-

dándose especialmente su administración en todos los pacientes que necesiten ingreso en UCI (tabla 5, suplemento 1). Muchos de los SAE tratados con placebo evolucionan favorablemente, lo que sugiere que el antibiótico no siempre es necesario. La administración de antibiótico estará especialmente indicada ante un cambio en el color del esputo (de mucoso a oscuro)^{47–49}; cuando el paciente requiere asistencia ventilatoria tanto invasiva como no invasiva⁵⁰ y en los casos con PCR elevada (≥ 20 mg/dL), aunque el aspecto del esputo no sea concluyente^{29,30}. También, se recomienda el empleo de antibióticos en todos los pacientes con SAE que cursen con neumonía, de acuerdo con las recomendaciones que establecen las guías de práctica clínica de la neumonía^{33,34,51}

La tabla 7 indica cuáles son los principales antibióticos para considerar durante el SAE. Esta elección dependerá del conocimiento de las especies bacterianas involucradas, resistencias antibióticas

Tabla 6
Rasgos tratables del síndrome de agudización de la EPOC

Rasgos tratables	Biomarcador	Tratamiento
<i>RT endotípicos</i>		
Infección bacteriana	Color del esputo PCR (≥ 20 mg/L)	Antibiótico
Inflamación T2 Disfunción ventricular	Eosinofilia periférica (≥ 300 cél/mm ³) NT-proBNP	Corticoides sistémicos Diuréticos, beta-bloqueantes, ARA-II, IECAs
Isquemia miocárdica	Troponina	Antiagregantes, beta-bloqueantes
<i>RT funcionales</i>		
Insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica	PaO ₂ inferior a 60 mmHg	Oxigenoterapia
Insuficiencia respiratoria aguda hipercápnic	PaCO ₂ > 45 mmHg	Evitar sedantes
Acidosis respiratoria	pH < 7,35	Considerar ventilación no invasiva.
<i>RT imagen (Rx tórax/TC torácico)</i>		
Neumonía	Infiltrado parénquima pulmonar	Antibiótico
Embolia pulmonar	Defecto de repleción vascular	Anticoagulación
Hipertensión pulmonar	Relación arteria pulmonar/aorta >1	Valorar oxigenoterapia
Bronquiolitis infecciosa	Árbol en brote	Valorar antibiótico
Bronquiectasias	Bronquiectasias	Valorar antibiótico
<i>RT de estilo de vida/conductuales</i>		
Baja adhesión terapéutica	Cuestionarios de adhesión (TAI, etc.)	Educación sanitaria
Técnica inhalatoria incorrecta.	Revisión de la técnica (cuestionarios)	Entrenamiento
Problemática social	Evaluación social y de dependencia (Pfeiffer, etc..)	Programas de apoyo social

ARA-II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IECAs: inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina; NT-proBNP: fracción N-Terminal del propéptido natriurético cerebral o tipo B; PCR: proteína C reactiva; RT: rasgo tratable; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada.

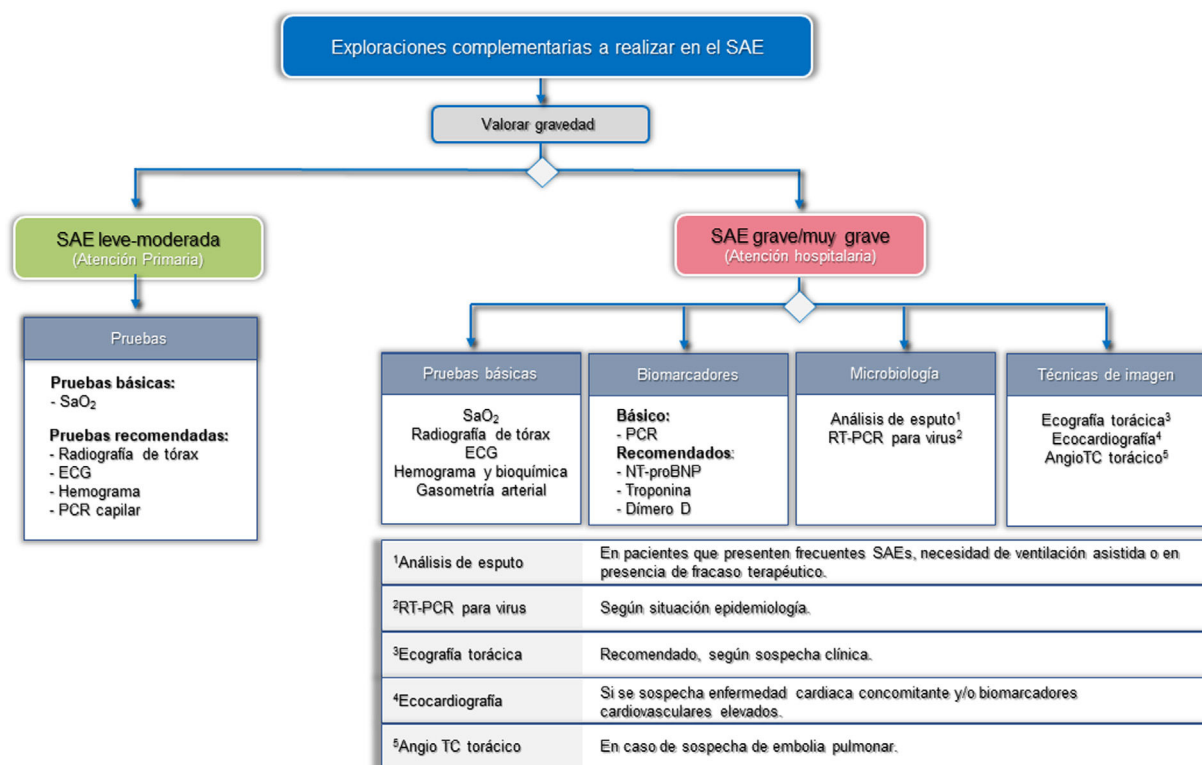


Figura 3. Exploraciones complementarias recomendadas para el SAE, en función del nivel asistencial.

AngioTC: angiografía pulmonar por tomografía computarizada; ECG: electrocardiograma; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PCR: proteína C reactiva; RT-PCR: reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa; SaO₂: Saturación arterial de oxígeno.

locales, de la gravedad de la propia agudización y del riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Este riesgo se define por el uso de cuatro o más ciclos de tratamiento antibiótico en el último año, una función pulmonar con un FEV₁ <50% del predicho, la presencia de bronquiectasias significativas o el aislamiento previo de *Pseudomonas* en esputo en fase estable o en una agudización previa^{1,52,53}.

Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos han demostrado acelerar la recuperación de los síntomas, mejorar la función pulmonar y disminuir los fracasos terapéuticos, aunque sin reducir la mortalidad^{47,54}. Sin embargo, estudios recientes indican que estos fármacos pueden ser menos eficaces en pacientes con cifras bajas de eosinófilos en

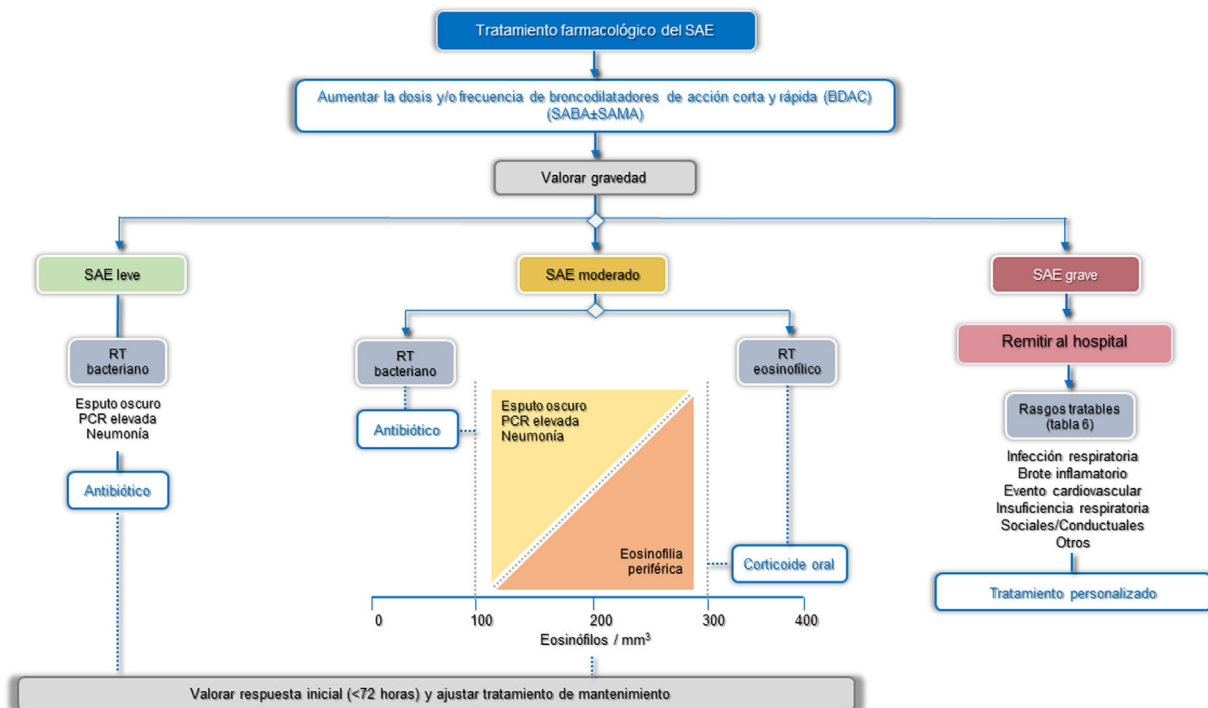


Figura 4. Tratamiento farmacológico del síndrome de agudización de la EPOC.

BDAC: broncodilatadores de acción corta; RT: rasgo tratable; SABA: β_2 -agonistas adrenérgicos de acción corta; SAMA: antimuscarínicos de acción corta.

Tabla 7

Recomendación sobre el uso de antibióticos en el SAE

Gravedad agudización	Gérmenes	Antibiótico de elección
SAE leve	<i>H. influenzae</i> . <i>S. pneumoniae</i> . <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico Cefditoreno Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a
SAE moderado	Igual que grupo A + <i>S. pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a penicilina. Enterobacterias	Amoxicilina-ácido clavulánico Cefditoreno Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a
SAE grave-muy grave <u>sin</u> riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i>	Igual que grupo A + <i>S. pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a penicilina. Enterobacterias	Amoxicilina-ácido clavulánico Ceftriaxona Cefotaxima Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a
SAE grave-muy grave <u>con</u> riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i>	Igual que grupo B + <i>P. aeruginosa</i>	b-lactámico con actividad antipseudomona ^b Alternativa: quinolonas ^a con actividad antipseudomónica ^c

SAE: síndrome de agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

^a La administración de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomiendan evitar fluoroquinolonas si existe alternativa terapéutica debido a sus efectos adversos.

^b Piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepíma, meropenem, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam.

^c Ciprofloxacino 500-750 mg cada 12 horas o levofloxacino 500 mg cada 12 horas.

sangre^{55,56}. De acuerdo con la revisión sistemática realizada por esta guía y con carácter general, se recomienda el empleo de corticoides orales en pacientes con SAE grave o muy grave y se sugiere su uso para el SAE moderado (tabla 5, anexo 1). La eficacia de estos fármacos en el SAE es mayor en pacientes con recuento de eosinófilos ≥ 300 células/ mm^3 . La dosis recomendada es de 0,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente durante un máximo de cinco días en el SAE moderado y un máximo de 14 días en el grave o muy grave^{47,57}. Aunque no se han observado diferencias entre la administración intravenosa o la oral⁴⁷, la vía parenteral es preferible para los SAE muy graves.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

El SAE graves o muy grave de la EPOC comportan un riesgo elevado de ETV, por lo que se recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular a dosis profilácticas de alto riesgo⁵⁸. En el SAE moderado, en el que el paciente permanece encamado o inactivo tres o más días, también está indicado su uso.

Optimizar el tratamiento de la comorbilidad

En la EPOC es frecuente la coexistencia de distintas comorbilidades como la hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, arritmias, insuficiencia cardíaca o diabetes. Por ello, será necesario optimizar su tratamiento, de acuerdo con las recomendaciones establecidas por las guías de práctica clínica específicas. En pacientes cardí-

Tabla 8
Indicaciones y contraindicaciones relativas de la ventilación no invasiva (VNI)

Indicaciones
Acidosis respiratoria (pH <7,35) con hipercapnia (PaCO ₂ >45 mmHg) a pesar de tratamiento óptimo
Contraindicaciones
Parada respiratoria
Inestabilidad cardiovascular
Somnolencia que impida la colaboración del paciente
Alto riesgo de aspiración
Cirugía facial o gastroesofágica reciente
Anomalías nasofaríngeas
Quemados

patas, tanto los β₂-agonistas como los anticolinérgicos de acción corta se han asociado a un incremento de arritmias, por lo que se debe ser cauteloso con la dosis empleada, especialmente con los dispositivos nebulizados⁵⁹.

Tratamiento no farmacológico

Oxigenoterapia

La administración de oxígeno suplementario se considera una de las piezas clave del tratamiento del SAE grave de la EPOC que cursa con insuficiencia respiratoria. El objetivo de la oxigenoterapia es alcanzar una SaO₂ entre 88 a 92%. Sin embargo, la administración de oxígeno debe realizarse de forma controlada, ya que en algunos pacientes el principal estímulo del centro respiratorio depende del grado de hipoxemia más que del habitual estímulo hipercápnico. La administración de oxígeno de forma incontrolada puede producir supresión del estímulo respiratorio, carbonarosis e incluso parada respiratoria. En la práctica clínica, se deben administrar bajas concentraciones inspiratorias de oxígeno, bien 24 o 28%, mediante mascarillas de alto flujo tipo Venturi o mediante gafas nasales a bajos flujos de 2 a 4 L/min.

Oxigenoterapia de alto flujo (OAF)

La terapia de alto flujo permite suministrar gas a flujos altos (hasta de 60 L/min) con proporciones variables de aire y oxígeno mediante una cánula nasal, con el gas administrado a nivel de temperatura y humedad ideales (37 °C y 100% de humedad relativa). En el SAE la OAF ha demostrado mejorar la oxigenación y la ventilación, disminuyendo la hipercapnia y mejorando la CVRS^{60–62}. Algunos ensayos no controlados y uno aleatorizado reciente de no inferioridad han comparado el uso de la OAF frente a la ventilación no invasiva (VNI) en pacientes con EPOC con acidosis leves-moderadas (pH: 7,25 a 7,35), sin encontrar diferencias sig-

Tabla 10
Recomendaciones de tratamiento al alta hospitalaria

Abstinencia tabáquica
Recomendación de ejercicio regular. Valorar rehabilitación pulmonar tras hospitalización.
Mantener y ajustar el tratamiento habitual, según fenotipo clínico y rasgos tratables:
Revisar la técnica inhalatoria del enfermo
Fenotipo no agudizador: LAMA + LABA
Fenotipo agudizador no eosinofílico: LAMA + LABA. Se puede considerar añadir CSI (triple terapia) en pacientes con recuento de eosinófilos en sangre periférica >100 células/mm ³ .
Fenotipo agudizador eosinofílico: LABA/CSI o triple terapia (LAMA + LABA + CSI), según intensidad del cuadro.
Evaluar y tratar diferentes rasgos tratables.
Oxigenoterapia: reajustar según necesidades
Antibióticos si se cumplen las indicaciones
Corticoides orales: 0,5 mg/kg/día durante 5-14 días.
Ventilación mecánica no invasiva domiciliaria. Considerarla en pacientes con agudizaciones acidóticas recurrentes y/o en paciente que asocien hipoventilación por otras causas (síndrome de apnea-hipoapnea, obesidad-hipoventilación, etc.)
Control clínico en 72 horas y revisión en 2-4 semanas
Asegurar adhesión terapéutica
Planificación de cuidados de enfermería
Garantizar continuidad asistencial

LABA: β₂-adrenérgicos de acción prolongada; LAMA: antimuscarínicos de acción prolongada; CSI: corticoides inhalados

Tabla 9
Criterios de ingreso hospitalario en sala de hospitalización

Ausencia de mejoría tras tratamiento correcto y observación de 6-12 horas
Acidosis respiratoria (pH <7,35)
PaO ₂ < 55 mmHg
PaCO ₂ >50 mmHg en pacientes sin hipercapnia previa
Necesidad de ventilación mecánica no invasiva
Neumonía, siempre que se cumplan los criterios específicos de gravedad de la neumonía que indican ingreso
Presencia de complicaciones o comorbilidades graves:
Derrame pleural
Neumotórax
Enfermedad venosa tromboembólica
Traumatismo torácico con fracturas costales
Alteraciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmias no controladas)
Anemia grave
Soporte domiciliario insuficiente

nificativas, aunque con mejor tolerancia para el OAF^{63–65}. A pesar de estos potenciales beneficios, se necesita incorporar más evidencia para poder establecer las recomendaciones específicas de uso en el SAE.

Ventilación asistida

En los casos donde existe un fracaso ventilatorio grave, con alteración del nivel de consciencia o acidosis respiratoria, a pesar de tratamiento médico óptimo, se debe considerar el empleo de soporte ventilatorio¹. La ventilación mecánica puede ser administrada de forma no invasiva o invasiva (VI).

Ventilación mecánica no invasiva

En pacientes con fallo respiratorio agudo hipercápnico la VNI disminuye la mortalidad, la necesidad de intubación y las complicaciones del tratamiento respecto a la terapia habitual sin soporte ventilatorio. También disminuye la estancia hospitalaria y en la UCI^{1,47,66}. La **tabla 8** señala cuáles son las indicaciones y contraindicaciones de la VNI.

Ventilación mecánica invasiva

Debe considerarse en los casos de parada respiratoria, intolerancia o fracaso de la VNI, empeoramiento de la acidosis respiratoria (pH < 7,25), inestabilidad hemodinámica o disminución del nivel de consciencia, que no mejora con tratamiento correcto¹.

Rehabilitación respiratoria precoz

En pacientes hospitalizados por una agudización de EPOC, los programas de rehabilitación pulmonar temprana reducen los rein-

grosos, mejora la CVRS y la capacidad de ejercicio⁶⁷. No obstante, estos resultados son variables según el momento de inicio del programa. La disminución de reingresos únicamente es significativa para programas iniciados tras cuatro semanas del alta hospitalaria.

Crterios de ingreso y alta hospitalaria

La **tabla 9** muestra los criterios de ingreso hospitalario. La duración de la estancia hospitalaria es variable de unos pacientes a otros, y no existen suficientes datos para establecer la duración óptima de la hospitalización en pacientes individuales con SAE. En el momento del alta hospitalaria, se deberá adecuar el tratamiento de base⁴, con especial énfasis en reducir las posibles recaídas y recurrencias (**tabla 10**).

Seguimiento

Para el SAE ambulatorio, se establece un control evolutivo a las 72 horas del inicio del tratamiento, en el ámbito de atención primaria, con la intención de valorar la evolución del proceso e identificar la existencia de posibles fracasos terapéuticos precoces. En el caso de que el paciente haya requerido ingreso hospitalario, el control evolutivo inicial deberá realizarse entre dos y cuatro semanas tras el alta hospitalaria, aconsejándose una visita adicional a las ocho-12 semanas.

En la consulta, se evaluará el grado de control⁶⁸⁻⁷¹ y la respuesta terapéutica, se detectarán los casos con dificultad para la comprensión de las indicaciones, aquellas situaciones de riesgo especial y se revisarán aspectos diagnósticos, de adhesión y tolerancia del tratamiento, la técnica inhalatoria, se insistirá en aspectos educativos y preventivos y se potenciará la implicación de los pacientes y cuidadores en aspectos de autocuidado. Las personas con hospitalizaciones frecuentes pueden beneficiarse de programas de cuidados específicos para reducir los ingresos y mejorar la CVRS⁷². En todos aquellos pacientes que no dispongan de espirometría previa, se deberá realizar una de confirmación en fase de estabilidad.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Juan José Soler-Cataluña ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Grupo Ferrer, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Teva, Menarini, Mundipharma, Novartis, Rovi y Zambon. Pascual Piñera declara no tener conflicto de interés. Juan Antonio Trigueros ha recibido honorarios por actividades formativas y participación en estudios clínicos de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Menarini, Pfizer y Teva. Myriam Calle ha recibido honorarios por impartir conferencias de Novartis, Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca y GlaxoSmithKline. Juan Ciro Casanova ha recibido en los últimos tres años honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica y/o ayudas para proyectos de investigación de Astra-Zeneca, Bial, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini y Novartis. Borja G. Cosío ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Faes Farma, Teva, Menarini, Sanofi y Novartis. José Luis López-Campos ha recibido honorarios en los últimos tres años por proporcionar conferencias, asesoramiento científico, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones para: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CSL Behring,

Esteve, Ferrer, Gebro, GlaxoSmithKline, Grifols, Menarini, Novartis, Rovi y Teva. Jesús Molina ha recibido honorarios en los últimos tres años por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis y Pfizer. Pere Almagro ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini, y Novartis. José-Tomás Gómez ha recibido honorarios por asesoría científica y/o impartir conferencias de Astra-Zeneca, BIAL, Chiesi, Laboratorios Esteve, Grifols, GlaxoSmithKline, Mylan, Reig-Jofré, ROVI, TEVA y Zambon. Juan Antonio Riesco ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Astra-Zeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Rovi y Teva. Pere Simonet ha recibido honorarios por actividades de formación continuada de Boehringer Ingelheim, Menarini, Mundipharma, GlaxoSmithKline, Chiesi y AstraZeneca. David Rigau no tiene conflictos de interés. Joan B. Soriano ha recibido financiación para realizar investigación médica y becas desde 2016 a 2021 de Chiesi, GSK, Linde, y Novartis vía el IIS del Hospital Universitario de La Princesa; ha participado en actividades formativas, conferencias, comités asesores y/o consultoría durante el período 2015-2019 patrocinadas por: AirLiquide, Almirall, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, CHEST, Chiesi, ERS, IHME, GEBRO, Grifols, GSK, Laminar, Linde, Lipopharma, Menarini, Mundipharma, Novartis, Pfizer, RiRL, Rovi, SEPAR, Takeda, y Zambon; no ha recibido (ni directa ni indirectamente) fondos de la industria del tabaco o sus afiliados. Julio Ancochea ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Actelion, Air Liquide, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Carburros Médica, Chiesi, Faes Farma, Ferrer, GlaxoSmithKline, InterMune, Linde Healthcare, Menarini, MSD, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, Rovi, Sandoz, Takeda y Teva. Marc Miravittles ha recibido honorarios como ponente de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, AstraZeneca, Menarini, Rovi, Bial, Sandoz, Zambon, CSL Behring, Grifols y Novartis; honorarios de consultoría de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Ferrer, GlaxoSmithKline, Bial, Gebro Pharma, Kamada, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Ferrer, Mereo Biopharma, Verona Pharma, TEVA, Spin Therapeutics, pH Pharma, Novartis, Sanofi y Grifols, y ayudas para la investigación de Grifols.

ANEXO. Grupo de trabajo de GesEPOC 2021:

Coordinador: Marc Miravittles, *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)*. **Comité Ejecutivo:** Pere Almagro, *Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)*; Julio Ancochea, Myriam Calle, Ciro Casanova, Eusebi Chiner, Borja G. Cosío, Elena Gimeno-Santos, Carme Hernández, José Luis López-Campos, Juan Antonio Riesco, Nuria Seijas, Joan B. Soriano, Juan José Soler-Cataluña (*SEPAR*); Jesús Molina, *Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC)*; Dolors Navarro; *Asociación de Pacientes y Familiares de EPOC y Apneas del Sueño (APEAS)*, *Federación Nacional de Asociaciones de Pacientes Respiratorios (FENAER)*, *Foro Español de Pacientes (FEP)*; Leopoldo Palacios Gómez, *Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP)*; Pascual Piñera Salmerón, *Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)*; Eulogio Pleguezuelos, *Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF)*, *Sociedad de Rehabilitación Cardiorrespiratoria (SORECAR)*; Sebastià Santa Eugenia, *Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG)*; Pere Simonet, *Grupo de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP)*; José Tomás Gómez, *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen)*; Juan Antonio Trigueros, *Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)*. **Metodología:** David Rigau, *Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona, España*.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.arbres.2021.05.011](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.05.011).

Bibliografía

- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstruccion Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. Arch Bronconeumol 2017;53(Supl 1):1–52.
- Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. GesEPOC 2021: One more step towards personalized treatment of COPD. Arch Bronconeumol. 2021;57:9–10.
- Alcázar Navarrete B, Ancochea Bermúdez J, García-Río F, Izquierdo Alonso JL, Miravittles M, Rodríguez González-Moro JM, et al. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Recommendations for Diagnosis Treatment and Care. Arch Bronconeumol. 2019;55:478–87.
- Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2021: Updated pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol. 2022;58:69–81.
- Soler-Cataluña JJ, Miralles C. Exacerbation syndrome in COPD: A paradigm shift. Arch Bronconeumol. 2021;57:246–8.
- Alonso-Coello P, Rigau D, Juliana Sanabria A, Plaza V, Miravittles M, Martínez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. Arch Bronconeumol. 2013;49:261–7.
- Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? COPD. 2010;7:276–84.
- Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiologic changes during symptom recovery from moderate exacerbation of COPD. Eur Respir J. 2005;26:420–8.
- Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. Eur Respir J. 2007;29:527–34.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha J. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54:581–6.
- Abroug F, Quanes-Besbes L, Nciri N, Sellami N, Addad F, Ben Hamda K, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease Diagnostic performance of cardiac biomarkers. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:990–6.
- Andrijevic I, Milutinov S, Crvenkovic ZL, Matijasevic J, Andrijevic A, Kovacevic T, et al. N-Terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a diagnostic biomarker of left ventricular systolic dysfunction in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). Lung. 2018;196:583–90.
- Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. Thorax. 2011;66:764–8.
- Saleh A, López-campos JL, Hartl S, Pozo-Rodríguez F, Roberts CM, European COPD Team. The effect of incidental consolidation on management and outcomes in COPD exacerbations: data from the European COPD Audit. PLoS ONE. 2015;10:e0134004.
- Williams NP, Ostridge K, Devaster JM, Kim V, Coombs N, Bourne S, et al. Impact of radiologically stratified exacerbations: insights into pneumonia aetiology in COPD. Respir Res. 2018;19:143.
- Park HJ, Kim SH, Kim HC, Lee BY, Lee SW, Lee JS, et al. Utility of computed tomography in a differential diagnosis for the patients with an initial diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Tuberc Respir Dis. 2019;82:234–41.
- Huerta A, Crisafulli E, Menéndez R, Martínez R, Soler N, Guerrero M, et al. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations of COPD: inflammatory response and clinical characteristics. Chest. 2013;144:1134–42.
- García Sanz MT, González Barcala FJ. Establishing the Prognosis of COPD Exacerbations Using Risk Scales from the Point of View of the Emergency Department. Arch Bronconeumol. 2020;56:63–4.
- Shorr AF, Sun X, Johannes R, Yaitanes A, Tabak YP. Validation of a novel risk score for severity of illness in acute exacerbations of COPD. Chest. 2011;140:1177–83.
- Steer J, Norman EM, Afolabi OA, Gibson CJ, Bourke SC. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbation of COPD. Thorax. 2012;67:117–21.
- Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2012;67:970–6.
- Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, Stenton SC, Hickey PM, Hughes R, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. Thorax. 2016;71:133–40.
- Huang Q, He C, Xiong H, Shuai T, Zhang C, Zhang M, et al. DECAF score as mortality predictor for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2020;10:e037923.
- Sapey E, Stockley A. COPD exacerbations– 2: Aetiology. Thorax. 2006;61:250–8.
- Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest. 2000;117:1638–45.
- Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig de la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2007;62:29–35.
- Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Clin Chest Med. 2020;41:421–38.
- Perotin JM, Dury S, Renois F, Deslee G, Wolak A, Duval V, et al. Detection of multiple viral and bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot prospective study. J Med Virol. 2013;85:866–73.
- Francis NA, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Sewell B, et al. C-reactive protein point-of-care testing for safely reducing antibiotics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the PACE RCT. Health Technol Assess. 2020;24:1–108.
- Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. N Engl J Med. 2019;381:111–20.
- Li Z, Yuan X, Yu L, Wang B, Gao F, Ma J. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: An updated meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98:e16775.
- Ni W, Bao J, Yang D, Xi W, Wang K, Xu Y, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis (Lond). 2019;51:639–50.
- Metlay JP, Waterer G, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200:e45–67.
- Torres A, Barberán J, Ceccato A, Martín-Loeches I, Ferrer M, Menéndez R, et al. Neumonía intrahospitalaria. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. Arch Bronconeumol. 2020;56 Supl 1:11–9.
- Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. Eur Respir J. 2016;47:410–9.
- Pérez de Llano L, Miravittles M, Golpe R, Alvarez-Gutiérrez FJ, Cisneros C, Almonacid C, et al. A Proposed Approach to Chronic Airway Disease (CAD) Using Therapeutic Goals and Treatable Traits: A Look to the Future. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:2091–100.
- Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escrivano P, et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. Arch Bronconeumol. 2013;49:534–47.
- Jönck L, Mazzali RR, Kaszubowski E, Maurici R. Lung ultrasound for the emergency diagnosis of pneumonia, acute heart failure, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease/asthma in adults: a systematic review and meta-analysis. J Emerg Med. 2019;56:53–69.
- Wangüemert Pérez A, Cases Viedma E. Thoracic Ultrasound: Present and Future. Arch Bronconeumol. 2019;55:455–6.
- Lim SY, Lim G, Lee YJ, Cho YJ, Park JS, Yoon HI, et al. Ultrasound assessment of diaphragmatic function during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. Int J Chron Obstr Pulm Dis. 2019;14:2479–84.
- Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: The BLUE protocol. Chest. 2008;134:117–25.
- Bekgoz B, Kilicaslan I, Bildik F, Keles A, Demircan A, Hakoglu O, et al. BLUE protocol ultrasonography in Emergency Department patients presenting with acute dyspnea. Am J Emerg Med. 2019;37:2020–7.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;363:1128–38.
- McCorry DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. Chest. 2001;119:1190–209.
- Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. Arch Intern Med. 1997;157:1736–44.
- Di Marco F, Verga M, Santus P, Morelli N, Cazzola M, Centanni S. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. Respir Med. 2006;100:1925–32.
- Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: A European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) guideline. Eur Respir J. 2017;49:1600791.
- Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhon MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10:CD010257.
- Llor C, Moragas A, Hernandez S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:716–23.
- Nouira S, Marghi S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2001;358:2020–5.
- Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R, et al. Community-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) guidelines. 2020 Update. Arch Bronconeumol. 2020;56 Suppl 1:1–10.

52. González J, Candel FJ, de la Fuente J, Gordo F, Martín-Sánchez FJ, Menéndez R, et al. Manejo integral del paciente con exacerbación de la EPOC. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31:461–84.
53. de la Rosa Carrillo D, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Calle Rubio M, Cantón Moreno R, García-Rivero JL, et al. Consensus document on the diagnosis and treatment of chronic bronchial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:651–64.
54. Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(Issue 9.):CD001288.
55. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:48–55.
56. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, Laub RR, Moberg M, Bech CS, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:699–709.
57. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs Conventional Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;309:2223–31.
58. Otero R, Grau E, Jiménez D, Uresandi F, López JL, Calderón E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:160–9.
59. Wood-Baker R, Cochrane B, Naughton MT. Cardiovascular mortality and morbidity in chronic obstructive pulmonary disease: the impact of bronchodilator treatment. *Intern Med J*. 2010;40:94–101.
60. Pisani L, Astuto M, Prediletto I, Longhini F. High flow through nasal cannula in exacerbated COPD patients: a systematic review. *Pulmonology*. 2019;25:348–54.
61. Pilcher J, Eastlake L, Richards M, Power S, Cripps T, Bibby S, et al. Physiological effects of titrated oxygen via nasal high-flow cannulae in COPD exacerbations: a randomized controlled cross-over trial. *Respirology*. 2017;22:1149–55.
62. Bräunlich J, Wirtz H. Nasal high flow in acute hypercapnic exacerbation of COPD. *Int J COPD*. 2018;13:3895–7.
63. Lee MK, Choi J, Park B, Kim B, Lee SJ, Kim SH, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clin Respir J*. 2018;12:2046–56.
64. Sun J, Li Y, Ling B, Zhu Q, Hu Y, Tan D, et al. High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease with acute-moderate hypercapnic respiratory failure: an observational cohort study. *Int J Chron Obstr Pulm Dis*. 2019;14:1229–37.
65. Cortegiani A, Longhini F, Madotto F, Groff P, Scala R, Crimi C, et al. High flow nasal therapy versus noninvasive ventilation as initial ventilatory strategy in COPD exacerbation: a multicenter non-inferiority randomized trial. *Crit Care*. 2020;24:692.
66. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:185.
67. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD005305.
68. Soler-Cataluña JJ, Marzo M, Catalán P, Miralles C, Alcazar B, Miravittles M. Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment. *Int J Chron Obstr Pulm Dis*. 2018;13:3719–31.
69. Soler-Cataluña JJ, Alcázar B, Miravittles M. Clinical Control in COPD: A New Therapeutic Objective? *Arch Bronconeumol*. 2020;56:68–9.
70. Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, Costello RW, Carter V, Tan JHY, et al. Changes in control status of COPD over time and their Consequences: A prospective International Study. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:122–9.
71. Soler-Cataluña JJ, Alcázar B, Marzo M, Pérez J, Miravittles M. Evaluation of changes in control status in COPD: An opportunity for early intervention. *Chest*. 2020;157:1138–46.
72. Cosío BG, Shafiek H, Verdú J, Fiorentino F, Valera JL, Martínez R, et al. Implementation of an integrated care model for frequent-exacerbator COPD patients: a controlled prospective study. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:577–83.