

# Guía Latinoamericana de EPOC – 2014

Basada en Evidencia

## (LatinEPOC – 2014)

[ALAT–COPD Guideline: an evidence–based assesment]

*Abril 2015*

Publicación Oficial de la  
Asociación Latinoamericana  
de Tórax (ALAT)



**ALAT**

Asociación Latinoamericana de Tórax  
Associação Latino-americana do Tórax

*Latinoamérica inspira*

## Autores

### **María Montes de Oca**

Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

### **María Victorina López Varela**

Universidad de la República, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay.

### **Agustín Acuña**

Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela y Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

### **Eduardo Schiavi**

Hospital de Rehabilitación Respiratoria "María Ferrer", Buenos Aires, Argentina.

### **María Alejandra Rey**

Universidad de la República, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay.

### **José Jardim**

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

### **Alejandro Casas**

Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia.

### **Antonio Tokumoto**

Hospital Central Fuerza Aérea del Perú, Lima, Perú.

### **Carlos A. Torres Duque**

Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia.

### **Alejandra Ramírez-Venegas**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Ciudad de México, México.

### **Gabriel García**

Hospital Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.

### **Roberto Stirbulov**

Facultad Ciencias Médicas, Santa Casa de San Pablo, Brasil.

### **Aquiles Camelier**

Universidade Federal da Bahia e Escola Bahiana de Medicina, Salvador, Brasil.

### **Miguel Bergna**

Hospital Dr. Antonio Cetrángolo, Vicente López, Buenos Aires, Argentina.

### **Mark Cohen**

Hospital Centro Médico, Guatemala, Guatemala.

### **Santiago Guzmán**

Hospital José Gregório Hernández, Caracas, Venezuela.

### **Efraín Sánchez**

Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela y Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

## Contenido

<b>Introducción</b>	<b>3</b>
<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>Metodología</b>	<b>5</b>
<b>Definición, epidemiología, factores de riesgo y patogenia</b>	<b>6</b>
<b>Curso clínico, diagnóstico, búsqueda de casos y estratificación de la gravedad</b>	<b>10</b>
<b>Tratamiento de la EPOC estable</b>	<b>17</b>
<b>Definición, diagnóstico y tratamiento de la exacerbación de la EPOC (E-EPOC)</b>	<b>27</b>
<b>Referencias</b>	<b>36</b>

---

**Agradecimientos.** Agradecemos a **Ciro Casanova** (Hospital Universitario La Candelaria, Tenerife, España), **Juan Pablo de Torres** (Departamento Pulmonar, Clínica Universitaria de Navarra, España) y **Rogelio Pérez-Padilla** (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Ciudad de México, México), quienes fueron los revisores externos de este documento.

Número especial de la Revista Educativa de ALAT

**respirar**

### **Correspondencia:**

*María Montes de Oca*

Servicio de Neumonología, Hospital Universitario de Caracas Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela Los Chaguaramos, 1030, Caracas, Venezuela montesdeoca.maria@gmail.com

Teléfono: 582126067759

© Asociación Latinoamericana de Tórax, ALAT. Abril 2015

ISSN: 1688-6402

**Todos los derechos reservados.**

Prohibida su reproducción sin autorización del editor

# Introducción

La **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica** (EPOC) es un problema mayor de salud pública. Es una enfermedad prevalente, sub–diagnosticada, inadecuadamente tratada, heterogénea, con elevada morbi–mortalidad.

En el año 2011, la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) convocó a un grupo de expertos del Departamento de EPOC para la elaboración de sus **“Recomendaciones para el abordaje y tratamiento de la EPOC”**.

ALAT propone una actualización de estas recomendaciones incorporando nuevas evidencias de la enfermedad sobre la base de una búsqueda bibliográfica sistemática. Este documento en continuidad con el anterior, incorpora una metodología que permitirá convertir estas recomendaciones en una **Guía de Práctica Clínica** (GPC). Para ello hemos introducido un formato de preguntas (PICO) que tienen como objetivo aclarar algunos aspectos controversiales identificados por el comité de expertos en cada una las secciones: definición, epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico, estratificación de la gravedad, tratamiento y exacerbación. Para cada pregunta el comité realiza evaluación del grado de evidencias y determina la recomendación. Adicionalmente la guía no abandona la información básica que se consideró de interés para los usuarios que orientarán el uso de esta guía hacia la población diana (pacientes con EPOC). Aspectos específicos abordados en esta guía tiene que ver con el impacto sanitario que implica el sub–diagnóstico de la EPOC, recomendaciones para su pesquisa, el abordaje diferenciador en la mujeres, simplificar su clasificación según la gravedad y el análisis detallado de su terapéutica.

Estas recomendaciones serán actualizadas cada tres años. Están dirigidas a médicos especialistas, generales y a todo el personal que toma decisiones en la salud de los pacientes con EPOC (terapeutas respiratorios, rehabilitadores, enfermería, salud pública, administradores de salud, entes gubernamentales, fundaciones). Esta GPC constituye una referencia para los sistemas de salud y esperamos que sirva para la implementación de políticas públicas en el diagnóstico y tratamiento de la EPOC con potencial impacto sobre el sub–diagnóstico, las exacerbaciones y la calidad de vida de estos pacientes.

Un nuevo emprendimiento ALAT, que ha sido posible gracias a la colaboración incondicional de sus miembros.

**María Victorina López Varela**  
Hospital Maciel, Montevideo. Uruguay

**María Montes de Oca**  
Hospital Universitario de Caracas. Venezuela

## Resumen

Esta publicación de lineamientos de EPOC de ALAT-2014 fue elaborada contestando preguntas clínicas en formato PICO a través del análisis de evidencias sobre factores de riesgo, búsqueda de casos, evaluación pronóstica, tratamiento y exacerbaciones. El documento completo y una versión de preguntas y respuestas está publicada en la revista **Archivos de Bronconeumología 2015**.

La evidencia indica que existen otros factores de riesgo diferentes al tabaco para el desarrollo de la EPOC, y diferencias según el género, soporta la búsqueda activa de casos en población de riesgo y resalta el valor predictivo de los índices multidimensionales.

En la EPOC estable se evidencia que existen similares beneficios de la monoterapia broncodilatadora (LAMA o LABA) sobre la disnea, función pulmonar o calidad de vida y mayor efectividad del LAMA para prevenir exacerbaciones. La dobleterapia broncodilatadora tiene mayores beneficios comparada con la monoterapia broncodilatadora. La eficacia de la terapia con LAMA y la combinación LABA/CI es similar, sin embargo la combinación LABA/CI se asocia a mayor riesgo de neumonía. Existe limitada información sobre el perfil de eficacia y seguridad de la tripleterapia.

La evidencia soporta el uso de vacunación anual contra la influenza en todos los pacientes con EPOC y contra neumococo en aquellos < 65 años y/o con obstrucción grave. Los antibióticos profilácticos pueden disminuir la frecuencia de exacerbaciones en pacientes de alto riesgo. Está justificado el uso de corticosteroides sistémicos y antibióticos en exacerbaciones que requieren tratamiento intrahospitalario y en algunas de tratamiento ambulatorio.

# Metodología

## FORMACIÓN DEL GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA Y FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS

Se formaron cinco sub-grupos de trabajo:

- Metodología.
- Epidemiología y Definición.
- Diagnóstico.
- Tratamiento del EPOC estable.
- Exacerbación.

Estos subgrupos definieron las preguntas clínicas que esta guía debía contestar.

En todas las preguntas se siguió el formato **PICO** o su variante **PECO**: **P**aciente (**P**roblema o **P**oblación), **I**ntervención o **E**xposición, **C**omparación y **O**utcome (desenlace relevante) <sup>(1)</sup>.

La estrategia de búsqueda bibliográfica se realizó en dos metabuscadors: *Tripdatabase* y *PubMed*. El primero se utilizó para jerarquizar la información introductoria de cada capítulo y contestar las preguntas PICO; el *PubMed*, con el uso del MeSh, se empleó para contrastar y complementar la búsqueda de las preguntas PICO.

## CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Para los resultados obtenidos de las preguntas PICO se priorizó la selección al nivel más alto de evidencia (ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis y revisiones sistemáticas) que mejor respondiera a la pregunta clínica. Si esto no era posible se seleccionaron estudios de nivel moderado (estu-

dios observacionales) o bajo (estudios abiertos, serie de casos o consensos) en la jerarquización de evidencias. Se siguió la recomendación de selección algorítmica, principalmente para las preguntas terapéuticas<sup>(2)</sup>. No se describen por separado los resultados de aquellos estudios controlados aleatorizados (ECA) incluidos en una revisión sistemática, a menos que en ellos se haya considerado un aspecto muy relevante que amerite comentario adicional (ejemplo: desenlaces secundarios). Se consideraron publicaciones en idiomas español, portugués e inglés. La fecha de cierre de la última búsqueda fue octubre de 2013.

## ANÁLISIS CRÍTICO Y FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES

Para el análisis crítico de las referencias seleccionadas se usaron las recomendaciones y plantillas propuestas por la red CASPE ([www.redcaspe.org](http://www.redcaspe.org)). Se utilizó el "ACCP grading system" que clasifica las recomendaciones en FUERTE o DÉBIL de acuerdo con el balance entre riesgo, beneficio, carga y, en ocasiones, el costo. La calidad de la evidencia fue clasificada en ALTA, MODERADA o BAJA según el diseño del estudio consistencia de los resultados y claridad de la evidencia para responder a la pregunta PICO. Ese sistema fue seleccionado por ser simple, transparente, explícito y consistente con la aproximación metodológica actual para el proceso de desarrollo de GPC basada en evidencias<sup>(3)</sup>.

Los autores propusieron un grupo de revisores externos con experiencia en el campo de la EPOC, que aparece en la sección de "Autores y colaboradores".

## Definición, epidemiología, factores de riesgo y patogenia

### PUNTOS CLAVE:

- La EPOC es una enfermedad caracterizada por una obstrucción al flujo de aire, persistente, con frecuencia progresiva, de alta prevalencia, prevenible, tratable y heterogénea en su presentación clínica y evolución.
- La espirometría es imprescindible para confirmar el diagnóstico.
- Dos estudios (PLATINO y PREPOCOL) proporcionan datos sobre prevalencia de la EPOC en Latinoamérica.
- Existe un importante subdiagnóstico (89%) y diagnóstico erróneo (64%) de la EPOC debido al bajo uso de la espirometría (<20%).

### DEFINICIÓN

La EPOC se caracteriza por una limitación crónica al flujo de aire persistente y con frecuencia progresiva, asociada a una reacción inflamatoria pulmonar como consecuencia principalmente de la exposición al humo del tabaco, ocupacional y al humo del combustible de biomasa. Es una enfermedad de alta prevalencia, prevenible y tratable, heterogénea en su presentación clínica y evolución.

El concepto de EPOC como enfermedad progresiva está cambiando, la declinación de la función pulmonar sólo se produce en algunos pacientes<sup>(4-6)</sup>.

Para el diagnóstico de la enfermedad es imprescindible realizar una espirometría que permita confirmar la presencia de obstrucción al flujo de aire. Esta se confirma demostrando una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $VEF_1$ ) y la capacidad vital forzada (CVF) menor de 0,70 luego del uso de un broncodilatador inhalado ( $VEF_1/CVF < 0,70$  post-BD).

La enfermedad es heterogénea en su forma de presentación y evolución, pudiendo estar o no acompañada de síntomas como disnea, tos y expectoración, exacerbaciones, manifestaciones extra-pulmonares y enfermedades concomitantes<sup>(7-9)</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

La EPOC es una causa mayor de morbilidad y mortalidad con importante impacto socioeconómico y constituye un problema de salud pública de primer orden. En la actualidad es la tercera causa de muerte a nivel mundial<sup>(10,11)</sup>.

Se ha postulado que la EPOC es la única enfermedad crónica cuya morbi-mortalidad mantiene un incremento sostenido<sup>(12,13)</sup>. Sin embargo, estudios recientes indican que las tasas de mortalidad han aumentado a un ritmo más lento o inclusive disminuido sobre todo en los hombres<sup>(14-17)</sup>.

Datos provenientes de estudios epidemiológicos de diferentes regiones permiten estimar la prevalencia global de EPOC en 10%<sup>(18-22)</sup>.

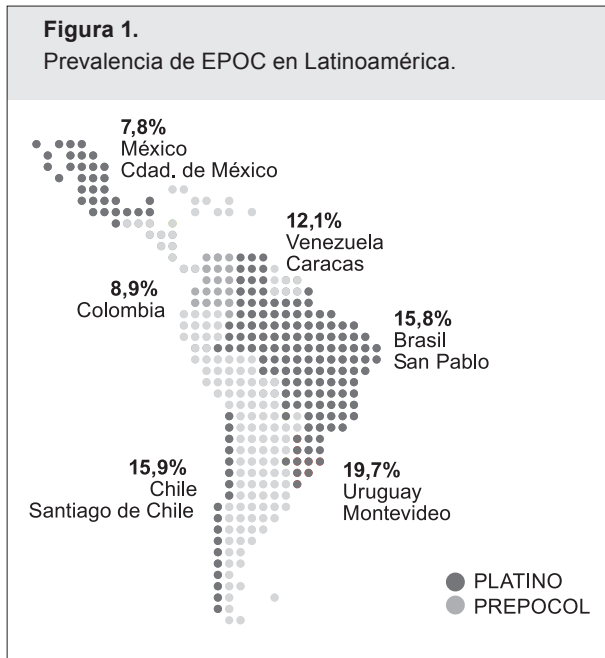
Dos estudios epidemiológicos, el Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) y PREPOCOL, han proporcionado información sobre la prevalencia de la EPOC en Latinoamérica (figura 1)<sup>(23,24)</sup>.

Utilizando como criterio diagnóstico la relación  $VEF_1/CVF < 0,70$  post-BD la prevalencia global de EPOC en PLATINO es 14,3% (desde 7,8% en Ciudad de México a 19,7% en Montevideo)<sup>(23)</sup>. PREPOCOL reporta una prevalencia en Colombia de 8,9% (desde 6,2% en Barranquilla a 13,5% en Medellín)<sup>(24)</sup>.

Utilizando el criterio del límite inferior de la normalidad (LIN) de la relación  $VEF_1/CVF$  post-BD la prevalencia global de EPOC en PLATINO es 11,7%. Esta es todavía menor si se usa la relación  $VEF_1/VEF_6 < LIN$  post-BD (9,5%)<sup>(25)</sup>.

En PLATINO, el sub-diagnóstico de la EPOC fue 89% y el diagnóstico erróneo 64% (individuos con diagnóstico médico previo de EPOC sin limitación al flujo de aire), lo que sugiere que la principal causa de diagnóstico erróneo es la subutilización de la espirometría como herramienta diagnóstica<sup>(26)</sup>. Sólo el 20% de los individuos encuestados en PLATINO habían realizado una espirometría alguna vez en su vida<sup>(26)</sup>.

El estudio de seguimiento de la cohorte PLATINO en tres de los cinco centros originales muestra que es posible llevar a cabo estudios longitudinales de base poblacional en Latinoamérica con altas tasas de seguimiento y espirometrías de calidad. También informa que la variación en la prevalencia de la EPOC tanto en el análisis basal como en el seguimiento



es menor al usar la definición  $VEF_1/VEF_6 < LLN$  (basal de 7,5% en Santiago a 9,7% en Montevideo, y en el seguimiento de 8,6% en San Pablo a 11,4% en Montevideo) comparada con el criterio de la relación  $VEF_1/CVF < 0,70$  o el  $VEF_1/VEF_6 < LLN$ , sugiriendo que la relación  $VEF_1/VEF_6$  es un índice más fiable y reproducible que la  $VEF_1/CVF$ <sup>(27)</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

### PUNTOS CLAVE:

- Los principales factores de riesgo son el consumo de tabaco, la exposición ocupacional y al humo del combustible de biomasa.

### Consumo de tabaco

El principal factor de riesgo para la EPOC es el consumo de tabaco. La prevalencia de consumo de tabaco es variable entre ciudades de la región (23,9% en San Pablo a 38,5% en Santiago de Chile), predominando en hombres<sup>(28)</sup>.

## Otros factores de riesgo

### Pregunta:

**¿Existen otros factores de riesgo inhalados diferentes al humo de tabaco relacionados con el desarrollo de la EPOC?**

### Justificación

Aunque el consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para la EPOC, existe una proporción importante de casos que no pueden ser atribuidos a esta exposición. Otros factores de riesgo como la exposición al humo del combustible de biomasa, ocupacionales a polvos, gases y contaminación del aire exterior han sido vinculados con la patogenia de la enfermedad<sup>(29)</sup>.

### Selección de búsqueda

Se capturaron 158 referencias (MeSh: 114; Tripdatabase: 44) seleccionando 13 para responder la pregunta (2 revisiones sistemáticas, 7 estudios de corte transversal y 4 estudios de cohorte).

### Resumen de la evidencia

Cerca del 50% de los hogares a nivel mundial y 90% de los de zonas rurales utilizan combustibles de biomasa como principal fuente de energía doméstica. Los resultados de un meta-análisis indican que en general las personas expuestas al humo de biomasa tienen 2,44 veces más posibilidad (IC95%: 1,9–3,33) para desarrollar EPOC comparado con los no expuestos<sup>(30)</sup>. Esta exposición fue identificada como factor de riesgo para hombres y mujeres<sup>(30)</sup>. Otro meta-análisis en mujeres del área rural indica asociación de esta exposición con EPOC (OR: 2,40, CI95%:1,47–3,93)<sup>(31)</sup>. Estudios latinoamericanos confirman esta relación e indican que los síntomas respiratorios se presentan a partir de una exposición al humo de biomasa de 100 horas/año y la limitación al flujo de aire a partir de 200 horas/año o >10 años<sup>(32)</sup>.

Existe información limitada sobre la relación entre contaminación del aire exterior y desarrollo de la EPOC. Los resultados de un estudio transversal<sup>(33)</sup> y el seguimiento de su cohorte sugieren asociación de esta exposición con la pérdida de función pulmonar<sup>(34)</sup> y reducción de los síntomas con la disminución de la exposición a partículas ambientales<sup>(35)</sup>. Otros estudios han reportado la asociación entre admisión hospitalaria y el aumento en los niveles de contaminación<sup>(36–38)</sup>.

Existe evidencia para inferir una relación causal entre la exposición ocupacional y el desarrollo de EPOC. En un estudio de incidencia acumulada de EPOC en 10 años, la ocupación de obrero manual de la industria mostró una tendencia como factor de riesgo (OR: 1,78; IC95%: 0,80–3,97)<sup>(39)</sup>. Pacientes con EPOC moderada-grave no fumadores, reportaron exposición a polvos orgánicos en el lugar de trabajo con mayor frecuencia que los sujetos sin obstrucción (30,4% vs. 23%)

<sup>(40)</sup>. Según datos de NHANES-III, el 31% de los casos de EPOC en no fumadores sería atribuible a exposición laboral<sup>(41)</sup>.

Se ha sugerido que la exposición pasiva al humo del tabaco está asociada con mayor riesgo de EPOC. Los resultados de un estudio transversal indican que la exposición por más de 20 horas semanales aumenta en 1,18 veces la posibilidad de riesgo de EPOC (IC95%: 1,0-1,4)<sup>(42)</sup>.

### Conclusiones y recomendaciones

Existen otros factores de riesgo inhalados diferentes al tabaco para desarrollar EPOC.

Evidencia ALTA para sugerir la asociación con exposición ocupacional y al humo de biomasa. Recomendación FUERTE para explorar clínica y epidemiológicamente otros factores de riesgo inhalados diferente al tabaco.

### Antecedente de tuberculosis

Datos del estudio PLATINO y PREPOCOL muestran una prevalencia de EPOC mayor en individuos con historia de tuberculosis comparado con aquellos sin historia previa<sup>(25,43)</sup>. Se desconoce si la pérdida de la función pulmonar relacionada con la tuberculosis es clínicamente similar a la EPOC del fumador<sup>(44)</sup>.

### Factores genéticos

- **Déficit de  $\alpha$ -1 antitripsina:** la deficiencia de  $\alpha$ -1 antitripsina (DAAT) es una enfermedad hereditaria asociada con niveles bajos de la proteína  $\alpha$ -1 antitripsina (AAT). La prevalencia de los genotipos AAT anormales asociados con la deficiencia severa de AAT, es mayor entre las poblaciones de riesgo, como la población con EPOC, en las cuales se ha estimado en alrededor de 1-2%<sup>(45,46)</sup>.
- **Otros factores genéticos:** otros factores genéticos diferentes a la DAAT probablemente influyan en la variación de la función pulmonar especialmente en sujetos no fumadores. Sin embargo, estos resultados no identifican los factores genéticos que aumentan el riesgo de desarrollar EPOC<sup>(47)</sup>.

### Pregunta:

### ¿La EPOC en mujeres tiene características epidemiológicas y clínicas diferentes?

### Justificación

La prevalencia de la EPOC en mujeres está en aumento. Existen controversias sobre posibles diferencias en la expresión clínica de la EPOC en mujeres en relación a impacto, características clínicas, progresión y mortalidad.

### Selección de búsqueda

Se capturaron 27 referencias (MeSh: 5; Tripdatabase: 22) seleccionando 10 para responder la pregunta (4 estudios de cohorte, 3 estudios de corte transversal y 3 estudios casos y controles).

### Resumen de la evidencia

Frente a la misma exposición al humo del tabaco, las mujeres son más propensas a desarrollar EPOC a edad más temprana con mayor deterioro de la función pulmonar<sup>(48,49)</sup>. Se ha reportado que el subdiagnóstico en mujeres es 1,27 veces más frecuente comparada con los hombres (86% vs. 67,6%;  $p < 0,05$ )<sup>(50)</sup>. Estudios en población general y seleccionada, muestran que las mujeres con similar gravedad de obstrucción presentan: mayor disnea, ansiedad y depresión, menos enfisema en la radiología, peor calidad de vida y mejor sobrevivencia<sup>(51-57)</sup>.

### Conclusiones y recomendaciones

Las evidencias indican que existen diferencias en la epidemiología y expresión clínica de la EPOC en mujeres. Es importante considerar e identificar estas manifestaciones y desarrollar estrategias para su adecuado control, especialmente en los casos de ansiedad y depresión.

Evidencia ALTA que confirma diferencias epidemiológicas y clínicas en la EPOC de acuerdo al género. Recomendación FUERTE para considerar al género como un factor importante en el riesgo de desarrollar EPOC y su impacto en la expresión clínica.



## PATOGENIA

### PUNTOS CLAVE:

- La EPOC es una enfermedad inflamatoria que afecta la vía aérea, los alvéolos y la circulación pulmonar.
- La inflamación crónica produce: engrosamiento de la pared bronquial con disminución de calibre y destrucción alveolar con agrandamiento de los espacios aéreos y pérdida de los anclajes bronquiales.
- Las consecuencias funcionales son obstrucción al flujo de aire, colapso espiratorio del árbol bronquial y pérdida del retroceso elástico.
- La obstrucción de la vía aérea tiene componentes irreversibles y reversibles, sobre los que se puede actuar farmacológicamente.

La EPOC es una enfermedad inflamatoria que afecta la vía aérea en todas sus dimensiones, los alvéolos y la circulación pulmonar.

El sitio principal de afectación son los bronquios de diámetro menor a 2 mm y el esqueleto elástico de los pulmones<sup>(58)</sup>. Al mismo tiempo y por diversos mecanismos se activan manifestaciones sistémicas que provocan efectos extra-pulmonares<sup>(59,60)</sup>. La figura 2 muestra las interrelaciones entre la inflamación y la EPOC.

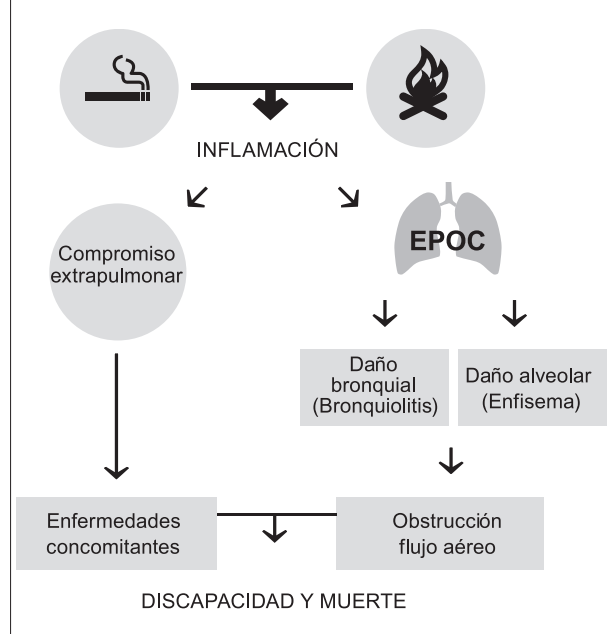
Los agresores inhalados desencadenan un proceso inflamatorio crónico persistente en el tiempo<sup>(61)</sup>.

La obstrucción de la vía aérea tiene componentes reversibles e irreversibles. La inflamación daña el epitelio respiratorio y estimulando las fibras nerviosas expuestas (fibras sensitivas C, receptores de adaptación rápida) liberando neurokininas. Este mecanismo aumenta la estimulación aferente vagal y como consecuencia la respuesta eferente con broncoconstricción por aumento del tono broncomotor<sup>(62)</sup>.

Los mecanismos vagales reflejos también aumentan la secreción mucosa contribuyendo a la obstrucción bronquial<sup>(63)</sup>.

La estimulación de receptores muscarínicos actúa en forma sinérgica con el factor de crecimiento epitelial (EGF) en la activación de células mucosecretantes. A través de este me-

Figura 2.  
Patogenia de la EPOC.



canismo la secreción aumentada de acetilcolina puede intervenir en la hipertrofia e hiperplasia de células caliciformes y glándulas submucosas contribuyendo a la remodelación de las paredes bronquiales<sup>(64)</sup>.

El resultado final de la inflamación crónica es el engrosamiento de la pared bronquial con disminución del calibre, la destrucción alveolar con agrandamiento de los espacios aéreos y pérdida de los anclajes bronquiales. Las consecuencias funcionales son obstrucción al flujo de aire, colapso espiratorio del árbol bronquial y pérdida del retroceso elástico.

La inflamación es un mecanismo activo y progresivo con picos de aumento durante las exacerbaciones. La desactivación de este mecanismo es más difícil a medida que la enfermedad progresa y se establece el daño estructural<sup>(65)</sup>. El efecto de dejar de fumar es más efectivo en las etapas tempranas de la enfermedad<sup>(66-68)</sup>.

Los pacientes con EPOC tienen además evidencias de inflamación sistémica con aumento en sangre de citoquinas (IL-8, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 $\beta$ ), quimocinas (CXCL8), proteínas de fase aguda (proteína C-reactiva), neutrófilos, monocitos y linfocitos<sup>(60,69,70)</sup>.

## Curso clínico, diagnóstico, búsqueda de casos y estratificación de la gravedad

### CURSO CLÍNICO

#### PUNTOS CLAVE:

- El diagnóstico precoz en la EPOC es importante para modificar la exposición a factores de riesgo, mejorar el pronóstico, realizar cambios en el estilo de vida, y capacitar a los pacientes sobre la enfermedad.

Una tercera parte de los sujetos con EPOC son asintomáticos<sup>(71-73)</sup>. La disnea y la limitación del ejercicio físico son los principales determinantes de la discapacidad y el deterioro de la calidad de vida de los enfermos<sup>(74)</sup>.

La EPOC es una enfermedad heterogénea. Existe una amplia variación en la declinación del VEF<sub>1</sub> y la frecuencia de exacerbaciones entre los pacientes<sup>(4,6,75-77)</sup>. Algunos factores como la intensidad y continuidad de la exposición al tabaco, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y la extensión del enfisema se han relacionado con declinación acelerada de la función pulmonar<sup>(76-80)</sup>. En aquellos pacientes que dejan de fumar en forma temprana disminuye la velocidad de la caída del VEF<sub>1</sub> y la mortalidad<sup>(81)</sup>.

La heterogeneidad de la EPOC ha llevado a identificar subgrupos de pacientes con diferentes características clínicas. Los subgrupos clínicos más estudiados son: enfisematoso-hiperinflado, bronquítico crónico, exacerbador frecuente y EPOC-Asma<sup>(5,76,77,80,82-91)</sup>. Dado que esto no ha sido validado consistentemente, este documento no propone la categorización y tratamiento de acuerdo a fenotipos.

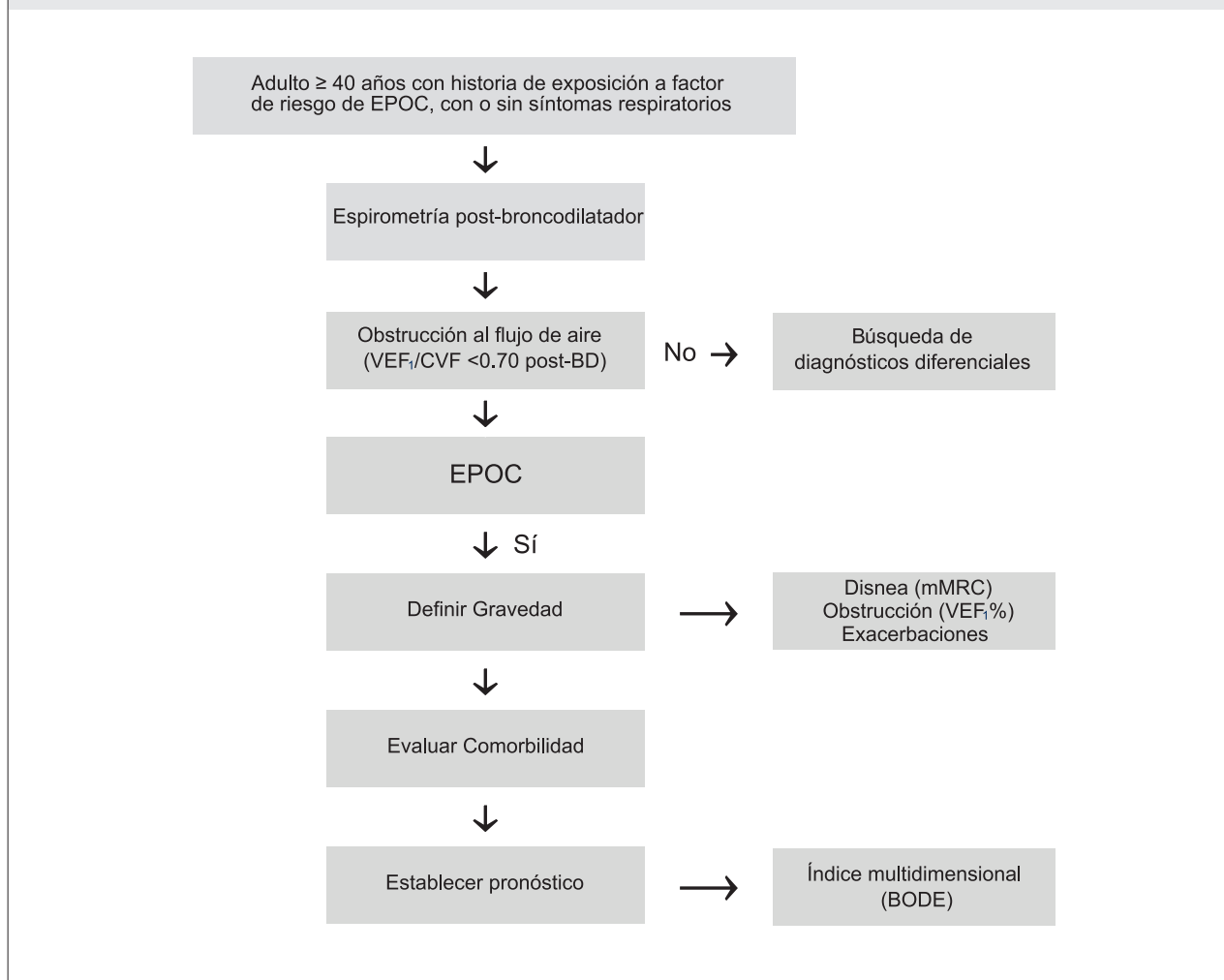
### DIAGNÓSTICO

#### PUNTOS CLAVE:

- Todo sujeto,  $\geq 40$  años con historia de exposición a factores de riesgo para EPOC (humo del tabaco o biomasa, vapores o polvos ocupacionales), aun siendo asintomático debe ser estudiado.
- La presencia de síntomas o signos clínicos apoyan el diagnóstico de EPOC, pero su ausencia cuando hay un factor de riesgo evidente no excluye la enfermedad.
- Para establecer el diagnóstico de EPOC es necesario realizar una espirometría y demostrar la presencia de obstrucción al flujo de aire que persiste después de la administración de un broncodilatador (VEF<sub>1</sub>/CVF<sub>1</sub><0,70 post-BD).
- Otros estudios contribuyen a descartar diagnósticos diferenciales, definir la gravedad de la enfermedad y establecer el pronóstico.

En todo adulto de 40 años o más con historia de exposición a factores de riesgo (humo del tabaco o biomasa, vapores o polvos ocupacionales), con o sin síntomas respiratorios, se debe considerar el diagnóstico de EPOC y solicitar una espirometría. En estos sujetos la presencia de obstrucción al flujo de aire post-broncodilatador confirma el diagnóstico de EPOC. Está claro que la ausencia y pobre percepción de los síntomas en la fase inicial o preclínica de la enfermedad contribuye al subdiagnóstico<sup>(26,92,93)</sup>. La gravedad de la obstrucción, sumada al impacto de la enfermedad (disnea y exacerbaciones) permiten definir la gravedad de la EPOC y el nivel de asistencia médica requerida (figura 3).

**Figura 3.**  
 Proceso diagnóstico de la EPOC.



## SOSPECHA CLÍNICA

### Evaluación de los factores de riesgo

El interrogatorio sobre la exposición al humo de tabaco, combustible de biomasa, vapores, otros humos y polvos de origen ocupacional debe ser rutinario. Los aspectos principales a precisar son: la duración, intensidad y continuidad de la exposición. Un sujeto de  $\geq 40$  años y fumador de  $\geq 10$  paquete/año o expuesto al humo de biomasa por más de 200 horas-año o 10 años tiene riesgo elevado de EPOC<sup>(24)</sup>.

### Síntomas

Alrededor del 30%, de los pacientes con EPOC son asintomáticos y pueden pasar varios años entre la aparición de la limi-

tación al flujo de aire y el desarrollo de las manifestaciones clínicas<sup>(71-73)</sup>. La disnea, tos y expectoración son los síntomas cardinales de la EPOC.

La disnea de esfuerzo es el síntoma más frecuente<sup>(73,94,95)</sup>. La percepción de la disnea es variable entre los sujetos por lo que se recomienda estandarizar su medición con el uso de la escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC) (tabla 1)<sup>(96-99)</sup>. Existe una relación débil entre el grado de disnea y la gravedad de la obstrucción al flujo de aire<sup>(100-104)</sup>.

La tos del paciente con EPOC es crónica, persistente o episódica, generalmente de predominio matutino, y frecuentemente productiva con expectoración mucosa<sup>(105)</sup>. Durante las exacerbaciones aumenta la purulencia y el volumen de la expectoración<sup>(94,106)</sup>. Un volumen de expectoración excesivo sugiere la presencia de bronquiectasias<sup>(107)</sup>.

**Tabla 1.**  
Escala de disnea del *Medical Research Council* modificada (mMRC)

Grado	Actividad
0	Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar de prisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano a su propio paso
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 m o pocos minutos después de andar en llano
4	La disnea le impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

## CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

### Espirometría post-broncodilatador

Para el diagnóstico de la EPOC es imprescindible realizar una espirometría que permita confirmar la presencia de obstrucción al flujo de aire. Este se establece por una relación  $VEF_1/CVF < 0,70$  post-BD.

Este criterio, por su fácil aplicabilidad, es el parámetro de elección para el diagnóstico de la EPOC. Sin embargo, puede subdiagnosticar la presencia de obstrucción en jóvenes con factores de riesgo y sobrediagnosticarla en personas  $\geq 65$  años sin factores de riesgo. Por esta razón se han propuesto criterios alternativos como LIN de la relación  $VEF_1/CVF$  post-BD ( $<$  percentil 5) o la relación  $VEF_1/VEF_6 < 0,70$  post-BD<sup>(25,108)</sup>.

El  $VEF_1$ , expresado como porcentaje del valor esperado, es la variable que define la gravedad de la obstrucción al flujo de aire (tabla 2).

**Tabla 2.**  
Gravedad de la obstrucción ( $VEF_1/CVF < 0,70$  post-BD)

Gravedad	$VEF_1$ (% del esperado)
Leve	$> 80\%$
Moderada	50 – 80%
Grave	30 – 49%
Muy grave	$< 30\%$

### Reversibilidad aguda a los broncodilatadores

Se considera que hay reversibilidad al broncodilatador cuando el  $VEF_1$  y/o la CVF aumentan  $\geq 12\%$  y  $\geq 200$  ml, 15 a 20 minutos después de administrar un broncodilatador<sup>(73,109)</sup>. Se estima que aproximadamente una tercera parte de los pacientes con EPOC tiene reversibilidad<sup>(73,110–112)</sup>.

La presencia de reversibilidad aguda al broncodilatador no permite discriminar el asma de la EPOC.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial con asma puede ser difícil e importante por las diferencias en el pronóstico y enfoque terapéutico. En general, en el asma la edad de inicio de los síntomas es más temprana (antes de los 40 años), los síntomas

tienen carácter episódico predominando las sibilancias. Con frecuencia hay síntomas alérgicos asociados y antecedentes personales o familiares de manifestaciones atópicas. Por ser dos enfermedades prevalentes no es raro, sin embargo, que la EPOC y el asma coexistan<sup>(84–86,113)</sup>.

### Búsqueda activa y oportunista de casos

Existe controversia en relación a la mejor forma de enfrentar el problema del subdiagnóstico y diagnóstico tardío en la EPOC.

#### Pregunta:

**¿Es la búsqueda activa de casos por medio de espirometría en población expuesta a factores de riesgo, el mejor método para detectar pacientes con EPOC?**

#### Justificación

El subdiagnóstico de la EPOC es un problema importante<sup>(24,26,71,92,93)</sup>. El estudio PLATINO muestra que los principales factores asociados con el subdiagnóstico son: menor edad, menor gravedad de obstrucción y pocos síntomas respiratorios<sup>(26)</sup>. Una tercera parte de los pacientes detectados en estudios poblacionales o por búsqueda activa en instituciones de cuidado primario son asintomáticos y más de la mitad tienen manifestaciones leves<sup>(71–73,114)</sup>. La ausencia y la pobre percepción de síntomas en esta fase preclínica contribuye al subdiagnóstico<sup>(26,92,93)</sup>.

En etapas tempranas de la EPOC las alteraciones espirométricas son frecuentemente la única evidencia de la enfermedad<sup>(92,115)</sup>. Sigue siendo tema de controversia la selección de la población y el momento de realizar la espirometría para reducir el subdiagnóstico. La búsqueda activa de casos con espirometría en la población general o no seleccionada (tamizaje o cribado masivo) no es costo-efectiva porque la detección de casos es baja si no se discrimina una población de alto riesgo y no hay certeza sobre los beneficios del tratamiento farmacológico en pacientes asintomáticos<sup>(65,116,117)</sup>.

También hay controversias sobre la costo-efectividad de la búsqueda activa de casos de EPOC con espirometría, en población expuesta a factores de riesgo, ya que en esta

también existe una proporción significativa de sujetos asintomáticos o con formas leves de la enfermedad que no se beneficiarían de intervenciones terapéuticas<sup>(116)</sup>. Sin embargo, otros autores argumentan que el diagnóstico de la EPOC en esta etapa permitiría intervenir sobre los factores de riesgo, (en particular la exposición a tabaco y biomasa) modificar el curso de la enfermedad, realizar cambios en el estilo de vida (ejercicio o dieta), capacitar al pacientes sobre la enfermedad y el uso de recursos disponibles para la misma<sup>(65,118)</sup>. La selección de la población en riesgo se puede realizar por interrogatorio simple o cuestionarios estructurados que identifiquen síntomas respiratorios crónicos y exposiciones a factores de riesgo<sup>(119)</sup>.

### Selección de búsqueda

Se capturaron 90 referencias (MeSH: 58 y TripDatabase: 32), seleccionando 22 para responder la pregunta (1 ensayo clínico aleatorizado y 21 estudios de corte transversal).

### Resumen de la evidencia

Todos los estudios analizados evalúan fundamentalmente el rendimiento de las estrategias de búsqueda de casos en términos de prevalencia, proporción de nuevos casos y costos de la estrategia<sup>(72,114,120-138)</sup>. Ningún estudio realiza un análisis del rendimiento en términos de impacto sobre el curso natural de la enfermedad o morbi-mortalidad.

Para discriminar la población mayor de 40 años en riesgo y justificar el uso de espirometría algunos estudios parten de la historia de exposición a tabaco y otros de los síntomas respiratorios o de la combinación de datos.

En todos los estudios, la aplicación de cuestionarios, tanto a la población general (búsqueda activa) como a la población que consulta por cualquier causa (búsqueda oportunista), permitió seleccionar una población con mayor riesgo de EPOC y mejoró el rendimiento diagnóstico de la espirometría<sup>(125,133)</sup>. La discriminación inicial del riesgo por la presencia de síntomas respiratorios crónicos tuvo menor rendimiento que la historia de exposición a tabaco (10,8 vs. 36,3%)<sup>(135)</sup>. Cuando la discriminación inicial del riesgo parte de la historia de exposición a contaminantes, en particular al tabaco, la proporción de casos fue invariablemente superior a la prevalencia de EPOC en población general<sup>(139)</sup>. La presencia concomitante de síntomas en individuos expuestos aumenta la probabilidad de diagnóstico. Un estudio mostró que la búsqueda de casos de EPOC entre fumadores de una clínica de cesación de tabaquismo, con o sin síntomas respiratorios, puede tener mayor rendimiento que entre fumadores sintomáticos de la población general (13,3 vs. 10,1%)<sup>(132)</sup>. Dado que la población en programas de cesación de tabaco tiene por lo general mayor exposición al tabaco este rendimiento no puede ser extrapolado a la búsqueda de casos en otras poblaciones consultantes u oportunistas (ejemplo atención primaria).

### Conclusiones y recomendaciones

Se recomienda el uso de la espirometría para la detección de casos de EPOC en población  $\geq 40$  años de edad expuesta a factores de riesgo conocidos como tabaco ( $\geq 10$  paq/año), humo de leña ( $\geq 200$  horas/año o  $\geq 10$  años) u ocupación, con o sin síntomas respiratorios, tanto en población que no consulta (búsqueda activa de casos) como en población que consulta por cualquier causa (búsqueda oportunista de casos).

Evidencia BAJA del rendimiento diagnóstico de la búsqueda activa de casos de EPOC por medio de espirometría en población de riesgo. Recomendación FUERTE para realizar espirometría en población expuesta a factores de riesgo con síntomas respiratorios. Recomendación DÉBIL para realizar espirometría en población expuesta a factores de riesgo sin síntomas respiratorios.

### EVALUACIÓN COMPLEMENTARIA

Una vez confirmado el diagnóstico de EPOC se recomienda realizar las siguientes evaluaciones:

- **Índice de masa corporal** (IMC=peso [kg]/talla [m]<sup>2</sup>). En la EPOC, valores menores a 20 kg/m<sup>2</sup> se asocian con mal pronóstico<sup>(140,141)</sup>.
- **Frecuencia gravedad de las exacerbaciones y hospitalizaciones** por EPOC en el año anterior<sup>(75,142)</sup>.
- **Identificación de comorbilidades y su impacto pronóstico (índice COTE)**. La explicación detallada de este índice se presenta en la sección de comorbilidad (tabla 3)<sup>(143)</sup>.
- **Gravedad de la disnea** con la escala de mMRC (tabla 1).
- **Oximetría de pulso (SpO<sub>2</sub>) en reposo** al aire ambiente.
- **Radiografía de tórax**. Se recomienda en la evaluación inicial para excluir otras enfermedades como cáncer de pulmón, tuberculosis y enfermedad ocupacional.
- **Hemoglobina y hematocrito** para descartar policitemia asociada a hipoxemia.
- **Gasometría arterial**. Se recomienda en la evaluación inicial de los pacientes con obstrucción grave o muy grave, SpO<sub>2</sub> en reposo estable  $< 92\%$  y en aquellos con manifestaciones clínicas de hipoxemia (cianosis, cor pulmonale e hipertensión pulmonar) para determinar la necesidad de oxigenoterapia ambulatoria. En etapas avanzadas la hipoxemia se asocia con frecuencia a hipercapnia, otro marcador de gravedad.
- **Prueba de caminata de 6 minutos (C6M)**. La mayor distancia recorrida (en metros) en ese período (6 minutos), refleja la capacidad funcional del paciente<sup>(144-146)</sup>. Se recomienda esta prueba para evaluar la tolerancia al esfuerzo, determinar el índice BODE, medir el efecto del entrenamiento en los programas de rehabilitación pulmonar y otras intervenciones terapéuticas<sup>(147-150)</sup>.

**Tabla 3.**  
Índice de comorbilidad COTE

Comorbilidad	Puntos
Cáncer de pulmón, esófago, páncreas y mama*	6
Ansiedad*	6
Todos los otros tipos de cáncer	2
Cirrosis hepática	2
Fibrilación auricular / aleteo	2
Diabetes con neuropatía	2
Fibrosis pulmonar	2
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Úlcera gástrica/duodenal	1
Enfermedad coronaria	1

\*Válido sólo en la población femenina.

**Tabla 4.**  
Índice BODE: variables y puntaje de acuerdo a los rangos

Variable / Puntos	0	1	2	3
<b>B</b> Índice de masa corporal (IMC)	> 21	≤ 21		
<b>O</b> VEF <sub>1</sub> (%)	≥ 65	50–64	36–49	≤ 35
<b>D</b> Disnea (MRC modificada)	0–1	2	3	4
<b>E</b> Caminada en 6 min. (m)	≥ 350	250–349	150–249	≤ 149

- **Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO).** La disminución de la DLCO se correlaciona con la gravedad del enfisema medida con tomografía computada de tórax (TC) de alta resolución. Su medición puede ser útil para el diagnóstico diferencial con asma. Algunos estudios han mostrado que, a diferencia de la EPOC por humo de tabaco, en la EPOC por humo de leña la DLCO es mayor y la DLCO/VA es normal o levemente reducida<sup>(151,152)</sup>. Esto es el resultado de la menor extensión de enfisema y el mayor compromiso de la vía aérea que caracteriza a los pacientes por humo de leña<sup>(31,151–153)</sup>.
- **Tomografía de tórax.** La TC es de utilidad para determinar el daño estructural por la EPOC especialmente el grado de enfisema y la presencia de bronquiectasias<sup>(154,155)</sup>.
- **Electrocardiograma y ecocardiograma.** Están indicados si hay evidencia clínica o radiográfica de hipertensión pulmonar.
- **Índice BODE.** Este índice se desarrolló como respuesta al interés de encontrar un modelo multidimensional para predecir con mayor certeza la mortalidad en la EPOC<sup>(156)</sup>. Es un índice que utiliza variables con poder pronóstico, de fácil medición, no invasivas y bajo costo (disnea, FEV<sub>1</sub>,

IMC y C6M). Su puntuación oscila entre 0 (mejor pronóstico) y 10 (peor pronóstico) (tabla 4). El incremento en una unidad de su puntuación aumenta la mortalidad por cualquier causa y respiratoria en 34 y 62%, respectivamente<sup>(156)</sup>.

## ESTRATIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD, EVALUACIÓN DE COMORBILIDAD Y PRONÓSTICO

La figura 4 ilustra la propuesta de estratificación de gravedad de la EPOC combinada con la evaluación de la comorbilidad y pronóstico. Se propone un abordaje secuencial en cuatro pasos:

- **PASO 1 y 2** (estratificación de la gravedad): impacto clínico, funcional y riesgo de exacerbaciones u hospitalizaciones por exacerbación.
- **PASO 3:** evaluación de comorbilidades.
- **PASO 4:** establecer pronóstico.

### Estratificación de la gravedad

La evaluación de la gravedad se realiza sobre la base de la gravedad de la disnea, el grado de obstrucción y la frecuencia de exacerbaciones u hospitalizaciones asociadas a exacerbaciones en el año anterior.

Se recomienda la escala mMRC (tabla 1) para evaluar la disnea con un grado de 0–1 como indicador de enfermedad leve, 2 moderada, 3 grave y 4 muy grave. La gravedad de la obstrucción se determina con el valor del VEF<sub>1</sub> % post-BD (tabla 2). El riesgo de exacerbación (moderada a grave) se evalúa por historia de exacerbaciones u hospitalizaciones en el último año: ≥ 2 exacerbaciones que requiera el uso de corticosteroides y/o antibióticos o ≥ 1 hospitalizaciones por exacerbación como indicadores de enfermedad grave o muy grave. Si hay discrepancia entre la intensidad de las variables se debe usar para definir la gravedad aquella con la puntuación más elevada. El área gris oscura en la figura 4 y la tabla 5 muestran los criterios de evaluación por especialista.

### Comorbilidades

La EPOC se asocia a múltiples enfermedades crónicas que pueden influir en su pronóstico<sup>(157–161)</sup>. La prevalencia de comorbilidades en EPOC es variable, sin embargo los estudios encuentran que las condiciones comorbidas son la regla y no la excepción en estos pacientes<sup>(158–163)</sup>. La mayoría de los pacientes tiene al menos una comorbilidad importante con un promedio de comorbilidades mayor comparado con los sujetos sin EPOC<sup>(163,164)</sup>.

Las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el cáncer de pulmón, la osteoporosis, artritis y los trastornos psiquiátricos (ansiedad y depresión) son comunes en pacientes con EPOC<sup>(162,165–171)</sup>.

**Figura 4.**

Estratificación de gravedad de la EPOC, evaluación de la comorbilidad y pronóstico.

La presencia de hipoxemia ( $\text{PaO}_2 \leq 55$  mmHg o  $\text{SpO}_2 \leq 88\%$ ), hipertensión pulmonar y/o cor pulmonale o hipercapnia indica enfermedad grave.

El área en gris oscuro representa los pacientes con criterios de evaluación por especialista.

Pasos	Evaluación	Variables	Clasificación de la gravedad			
			LEVE	MODERADA	GRAVE	MUY GRAVE
PASO 1	IMPACTO CLÍNICO Y FUNCIONAL	Disnea (mMRC)	0/1	2	3	4
		Grado de obstrucción (% FEV <sub>1</sub> post-BD)	>80	80-50	50-30	<30
PASO 2	EXACERBACIONES u HOSPITALIZACIONES (últimos 12 meses)	Historia de exacerbaciones	≥2 exacerbaciones o ≥ 1 hospitalización por exacerbación*			
PASO 3	COMORBILIDAD	Insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, enf. isquémica coronaria, diabetes, ansiedad, cáncer, cirrosis, enf. úlcero-péptica, fibrosis pulmonar				
PASO 4	PRONÓSTICO	Índice BODE	0-6		7-10	

\*Exacerbaciones moderadas-graves (que requieran el uso de corticosteroides sistémicos y/o antibióticos).

En una cohorte de pacientes se identificaron doce comorbilidades asociadas con mayor mortalidad en la EPOC, elaborando con ellas el índice COTE (*Comorbidity y TEst*). El cáncer (en particular de pulmón, esófago, páncreas y mama), la ansiedad, cirrosis hepática, fibrilación auricular, diabetes, fibrosis pulmonar, insuficiencia cardíaca, úlcera gastroduodenal y enfermedad coronaria se asociaron con mayor mortalidad (tabla 4)<sup>(143)</sup>. Este índice puede ser utilizado para cuantificar la carga de la comorbilidad en la EPOC y es un predictor de riesgo de muerte que complementa la predicción del índice BODE. Una puntuación del índice  $\geq 4$  puntos aumenta 2,2 veces el riesgo de muerte en todos los cuartiles del índice BODE<sup>(143)</sup>.

### Evaluación pronóstica

La estratificación de gravedad utilizando variables sencillas y de fácil aplicación constituye una primera aproximación pronóstica en la EPOC. A partir del desarrollo del índice BODE<sup>(156)</sup>, se han introducido otros índices utilizando diferentes variables, para evaluar pronóstico de la enfermedad.

#### Pregunta:

**¿Cuáles índices multidimensionales han sido validados para predecir mortalidad en EPOC?**

#### Justificación

Aun cuando el deterioro de la función pulmonar está relacio-

nado con la morbimortalidad en la EPOC, la naturaleza heterogénea de la enfermedad obliga a buscar y validar marcadores pronósticos de carácter multidimensional<sup>(172-177)</sup>. Algunas variables como la gravedad de la disnea, edad, capacidad de ejercicio, IMC, exacerbaciones y calidad de vida han sido utilizadas individualmente como predictores de mortalidad por todas las causas. Una visión más integral de la EPOC debe involucrar escalas multidimensionales que apoyen al clínico en la toma de decisiones y a establecer pronóstico. Se han propuesto varios índices para definir pronóstico en EPOC. Sin embargo, persiste la controversia sobre cuáles de estos índices predicen con más certeza la mortalidad.

#### Selección de búsqueda

Se capturaron 192 referencias (MeSh: 192) seleccionando 7 para responder la pregunta (1 revisión sistemática y 6 estudios de cohorte).

#### Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática<sup>(178)</sup> describe el valor predictivo de mortalidad de 8 índices: ADO (por su acrónimo en inglés *Age, Dyspnea, Obstruction*)<sup>(173,179)</sup>, BODE (*Body mass index, Obstruction Dyspnea, Exercise*)<sup>(156)</sup>, HADO (*Health, Activity, Dyspnea, Obstruction*)<sup>(180)</sup>, DOREMI BOX (*Dyspnea, Obstruction, Rate of exacerbation, Movement exercise intolerance, Body Mass Index, Ox-blood oxygen disturbances*)<sup>(181)</sup>, PILE (*Predicted FEV<sub>1</sub>, IL-*



**Tabla 5.**  
 Criterios de remisión al especialista en neumología

Diagnóstico incierto
EPOC grave o muy grave
Presencia de cor pulmonale
Evaluación de candidatos a programas de rehabilitación pulmonar
Descenso acelerado de la función pulmonar (caída del VEF <sub>1</sub> > 50 ml/año)
Pacientes con exacerbaciones recurrentes y/o elevada utilización de recursos asistenciales
Sospecha de EPOC en sujetos jóvenes con deterioro de la función pulmonar
Diagnósticos diferenciales con otras enfermedades respiratorias crónicas
Síntomas desproporcionados para el compromiso de la función pulmonar
Sospecha de hipoventilación alveolar y/o trastornos del sueño asociados
Valoración de incapacidad laboral
EPOC grave candidatos a tratamiento quirúrgico reducción de volumen o trasplante pulmonar)

6 and knee extensor strength)<sup>(182)</sup>, e-BODE (BODE plus exacerbations) y BODex (Body mass index, Obstruction Dyspnea, and Exacerbations)<sup>(183)</sup>. Otros índices evaluados en ensayos clínicos son el DOSE (Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerba-

tion)<sup>(184)</sup>, mBODE (VO<sub>2</sub>% esperado con ergómetro en lugar de C6M)<sup>(185)</sup>, mDOSE (DOSE modificado sustituye exacerbaciones por un cuestionario de calidad de vida)<sup>(185)</sup>, i-BODE (sustituye la C6M por el shuttle test)<sup>(186)</sup>, y CART (Classification and regression tree)<sup>(187)</sup>.

En pacientes con EPOC todos estos índices han sido validados para predecir mortalidad, con valores predictivos similares y superiores al VEF<sub>1</sub>. En el estudio COCOMICS al ajustar por edad, el índice BODE y sus variantes (eBODE y BODEx) muestran una discreta superioridad para predecir mortalidad<sup>(188)</sup>.

### Conclusiones y recomendaciones

La evidencia valida la superioridad de los índices multidimensionales sobre el VEF<sub>1</sub> para predecir mortalidad en la EPOC, mostrando el BODE o sus variantes (eBODE y BODEx) una discreta superioridad.

Evidencia ALTA del valor predictivo de mortalidad de los índices multidimensionales de la EPOC y Recomendación FUERTE para el uso de cualquiera de los índices multidimensionales validados en la evaluación del pronóstico de estos pacientes.

Sobre la base de esta evidencia la presente guía recomienda usar en la práctica clínica, aquel índice validado que mejor se adapte a la capacidad de implementación de cada centro, preferiblemente el BODE o sus variantes (eBODE y BODEx).



## Tratamiento de la EPOC estable

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

### MEDIDAS GENERALES Y DE PREVENCIÓN

#### Educación

La educación para el autocuidado se asocia probablemente a reducción de los ingresos hospitalarios<sup>(189)</sup>.

El objetivo es que el paciente tenga adecuado autocontrol de su enfermedad y correcta adherencia al tratamiento. De esta manera se podrán prevenir exacerbaciones e identificar tempranamente los signos de alarma para una evaluación y tratamiento precoz<sup>(189)</sup>.

#### Cesación de tabaco

La EPOC es una enfermedad prevenible y dejar de fumar es la intervención más costo-efectiva para su prevención. Una

proporción importante de pacientes, aún con una enfermedad grave, no dejan de fumar y requieren mayor apoyo farmacológico y no farmacológico para lograrlo<sup>(190-192)</sup>.

Una mínima intervención como el uso de materiales de autoayuda para dejar de fumar puede incrementar en 1% la tasa de cesación<sup>(193,194)</sup>. El consejo médico impartido por médicos generales o enfermeras con duración no menor de 3 minutos incrementa esta tasa a 2,5%<sup>(193,194)</sup>. El consejo cara a cara tiene un efecto dosis respuesta según el número y la duración de las sesiones<sup>(194)</sup>. El escenario óptimo consiste en 4 sesiones de 10-15 minutos durante los primeros 3 meses, posteriores al primer día en que el paciente deja de fumar<sup>(194)</sup>.

Los medicamentos más efectivos para dejar de fumar con un perfil de seguridad adecuado en pacientes con dependencia nicotínica moderada son la terapia de reemplazo de nicotina (TRN), el bupropión y la vareniclina<sup>(195,196)</sup>. El bupropión y la TRN tienen la misma eficacia<sup>(195)</sup>. La vareniclina es superior a las formas individuales de la TRN y al bupropión. Sin embargo, la combinación de dos TRN tiene la misma eficacia que la vareniclina<sup>(196)</sup>. En pacientes con EPOC

**Tabla 6.**  
Tratamiento farmacológico para cesación de tabaco.

Tipo de Medicamentos				
Vareniclina	Bupropión	Nicotina (parches)	Nicotina (tab. masticables)	Nicotina (aerosol nasal)
<b>Mecanismo de acción</b>				
Agonista parcial de receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$	Aumenta la concentración de dopamina en el cerebro. Actúa en locus coeruleus	Actúa a nivel de receptores nicotínicos del SNC	Actúa a nivel de receptores nicotínicos del SNC	Actúa a nivel de receptores nicotínicos del SNC
<b>Dosis</b>				
* Día 1-3 (0,5 mg c/24 hs). * Día 4-7 (0,5 mg c/12 hs). * Día 8-Sem. 12 (1 mg c/12 hs)	* 150 mg/día x 3 días * Al 4º día 150 mg c/12 hs por 7-12 sem.	Presentación 21, 14 y 7 mg Dosis: 21 mg x 4 sem. 14 mg x 2 sem. 7 mg x 2 sem.	Presentación 2 y 4 mg. Dosis: * Hasta 20 tab. al día (4 mg) x 8-12 sem.	Presentación pulverización de 0,5 mg Dosis: Iniciar con 2 aplicaciones por hora Dosis máxima 5 aplicaciones por hora o 40 al día
<b>Contraindicaciones</b>				
Alergia al fármaco, tendencias suicidas, depresión	Crisis convulsivas, traumatismos craneoencefálicos	Infarto de miocardio un mes antes, reacción local	Infarto de miocardio un mes antes, problemas de articulación mandibular	Infarto de miocardio un mes antes, reacción local

la terapia farmacológica combinada con consejo médico u orientación conductual tiene más éxito que si se realizan por separado<sup>(197)</sup>.

La tabla 6 resume las dosis, modo de acción y beneficios de los medicamentos de primera línea para dejar de fumar.

### Exposición al humo de biomasa

Dejar de exponerse al humo de leña tiene un impacto favorable sobre los síntomas respiratorios y la declinación de la función pulmonar<sup>(198)</sup>.

### Vacunación

Las recomendaciones para el uso de la vacuna contra la influenza y el neumococo se abordan en la sección de exacerbaciones.

### Apoyo nutricional

Las alteraciones nutricionales tanto el bajo IMC, como el sobrepeso y la obesidad son frecuentes en la EPOC<sup>(199,200)</sup>. La presencia de IMC bajo (<20 kg/m<sup>2</sup>) se asocia con mayor mortalidad, mientras que el sobrepeso y la obesidad parecen tener un efecto protector<sup>(175,201-204)</sup>.

En aquellos pacientes con desnutrición, el uso de suple-

mentos nutricionales promueve el aumento significativo de peso, mejora la fuerza de los músculos respiratorios, la calidad de vida, los índices de masa grasa, masa libre de grasa (masa magra) y la C6M<sup>(205-207)</sup>.

### Actividad física

Los pacientes con EPOC realizan menos actividad física diaria, que los individuos sanos, de su misma edad o fumadores sin EPOC. La gravedad de la enfermedad no parece ser el principal determinante de este comportamiento<sup>(208-213)</sup>.

La medición objetiva de la actividad física diaria constituye un factor pronóstico independiente de mortalidad por todas las causas así como de hospitalización por exacerbación grave<sup>(214,215)</sup>. Realizar actividad física regular, al menos 30 minutos tres veces por semana, reduce el riesgo de hospitalizaciones y mortalidad<sup>(216)</sup>.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Está dirigido fundamentalmente a reducir los síntomas, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, función pulmonar y tolerancia al ejercicio. La

**Tabla 7.**

Duración y dosis de los broncodilatadores y corticosteroides inhalados para el tratamiento de la EPOC.

Tipo	Presentación (µg por inhalación)	Dosis media (µg)	Duración acción (hs)
<b>Broncodilatador de acción corta</b>			
Salbutamol	IDM, 100 µg/inh	200 µg c/4-6 hs	4-6
Ipratropio	IDM, 20 µg/inh	40-80 µg c/6-8 hs	6-8
<b>Broncodilatador de acción prolongada</b>			
Formoterol	IPS, 4,5-12 µg/inh	9-12 µg c/12 hs	+12
Salmeterol	IPS, 25-50 µg/inh	50 µg c/12 hs	+12
Indacaterol	IPS, 150-300 µg/inh	150-300 µg c/24 hs	+24
Tiotropio	IPS, 18 µg/inh	18 µg c/24 hs	+24
Aclidinidio	IDM, 400 µg/inh	400 µg c/12 hs	+12
Glicopirronio	IPS, 50 µg/inh	50 µg c/24 hs	+24
<b>Combinación LABA/CI</b>			
Formoterol/Budesonida	IPS, 4,5/160 µg/inh	IPS, 9/320 µg/inh	+12
	IPS, 9/320 µg/inh		
	IDM, 4,5/160 µg/inh		
	IDM, 9/320 µg/inh		
Salmeterol/Fluticasona	IPS, 50/100 µg/inh	50/250-500 µg c/12 hs	+12
	IPS, 50/250 µg/inh		
	IPS, 50/500 µg/inh		
	IDM, 25/50 µg/inh		
	IDM, 25/125 µg/inh		
	IDM, 25/250 µg/inh		

IDM: Inhalador de dosis medida o aerosol; IPS: inhalador de polvo seco; LABA: β<sub>2</sub>-agonistas de acción prolongada; CI: Corticosteroides inhalado.

elección del tratamiento dependerá de la disponibilidad de la medicación, gravedad de la enfermedad y respuesta clínica.

La tabla 7 muestra las clases y dosis de los medicamentos para el tratamiento de la EPOC.

### Broncodilatadores

Estos fármacos son la piedra angular del tratamiento farmacológico. De acuerdo a 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. El tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada es más efectivo y conveniente que el tratamiento con los de acción corta<sup>(217-219)</sup>.

### Broncodilatadores de acción corta

La duración del efecto de los broncodilatadores de acción corta como los  $\beta_2$ -agonistas (salbutamol, fenoterol y terbutalina) y antimuscarínicos (ipratropio) es de 6-8 horas. Pueden ser usados en forma regular en caso de no estar disponibles los de acción prolongada.

Los  $\beta_2$ -agonistas de acción corta tienen un inicio de acción rápido que permite su uso como medicación de rescate, aun cuando el paciente utilice broncodilatadores de acción prolongada regularmente. Esta recomendación no está basada en la evidencia, por lo que el uso de altas dosis de  $\beta_2$ -agonistas de acción corta no puede ser recomendado.

### Broncodilatadores de acción prolongada

En pacientes sintomáticos se recomienda el uso de broncodilatadores de acción prolongada en forma regular. Los  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada (LABA por su nombre en inglés, *long-acting  $\beta_2$ -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 adecuado<sup>(217,220-234)</sup>.

### $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada (LABAs)

Estos medicamentos estimulan los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos e incrementan la concentración intracelular de AMP-c, lo que favorece la relajación del músculo liso de la vía aérea. La eficacia de estos fármacos reside en su vida media prolongada y la mayor selectividad sobre los receptores  $\beta_2$ <sup>(235)</sup>. En pacientes con EPOC los LABAs de uso dos veces al día (salmeterol, formoterol) han mostrado eficacia a mediano y largo plazo sobre la calidad de vida y la reducción de las exacerbaciones, incluyendo aquellas que requieren hospitalización, con un perfil de seguridad adecuado<sup>(220,224,236)</sup>. El indacaterol (LABA de 24 horas) ha demostrado que mejora la disnea, función pulmonar, calidad de vida y tolerancia al ejercicio<sup>(226-228)</sup>. La magnitud del beneficio no difirió entre las dosis de 150 y 300  $\mu\text{g}$ <sup>(227)</sup>.

Nuevos LABAs de 24 horas (olodaterol y vilanterol) están actualmente en desarrollo. Los primeros estudios muestran un adecuado perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad<sup>(237-240)</sup>.

### Antimuscarínicos de acción prolongada (LAMAs)

Estos fármacos inducen broncodilatación a través del bloqueo de los receptores muscarínicos de la vía aérea.

El tiotropio, tiene mayor vida media que el ipratropio y su acción se mantiene durante más de 24 horas<sup>(241)</sup>. Mejora la calidad de vida, reduce el riesgo de exacerbaciones y las hospitalizaciones por exacerbación<sup>(230)</sup>. No se ha reportado efecto del tiotropio sobre la hospitalización por cualquier causa o mortalidad.

El tiotropio ha mostrado contar con un adecuado perfil de seguridad y tolerancia<sup>(217,230,231)</sup>. Estudios a largo plazo confirman la seguridad del tiotropio en sus dos formas de administración (HandiHaler® y Respimat®)<sup>(110,232)</sup>. Sin embargo, 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.

El bromuro de aclidinio es un nuevo LAMA, aprobado en Europa y Estados Unidos. A dosis de 400  $\mu\text{g}$ , dos veces al día ha mostrado beneficios sobre la función pulmonar, disnea, y calidad de vida<sup>(242,243)</sup>. Los beneficios sobre estos desenlaces son similares a los obtenidos con tiotropio y glicopirronio<sup>(233,234)</sup>.

Nuevos LAMAs de 24 horas de acción como (glicopirronio y umeclidinio) están actualmente en desarrollo. Los primeros estudios muestran un adecuado perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad<sup>(239,240,244,245)</sup>.

### Metilxantinas

La 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)<sup>(246-248)</sup>.

Se recomienda monitorear los niveles séricos de teofilina y utilizar rangos más bajos que los aceptados como broncodilatador ( $\leq 10$  mg/l), los cuales han mostrado efecto inhibitorio sobre la inflamación de la vía aérea con mejor perfil de seguridad<sup>(249-252)</sup>.

### Inhibidor de la fosfodiesterasa-4: Roflumilast

Las PDEs son enzimas distribuidas en todo el organismo cuya función es hidrolizar el AMPc. La acción de este segundo mensajero que es reconocido por sus efectos antiinflamatorios en células pro-inflamatorias e inmuno-competentes puede ser reforzada inhibiendo las fosfodiesterasas. Esta acción propiciaría un efecto antiinflamatorio<sup>(253)</sup>. Una de las 11 isoformas de la enzima, la PDE4 podría ser importante en es-

te mecanismo y el roflumilast que es un inhibidor específico de la misma se considera un antiinflamatorio de segunda línea de potencial utilidad en la EPOC. Estos fármacos mejoran la función pulmonar y reducen la probabilidad de exacerbaciones, con poco impacto en la calidad de vida o los síntomas<sup>(254)</sup>. Algunos efectos adversos gastrointestinales (diarrea, náuseas) y la pérdida de peso son comunes. Datos de seguridad presentados a la FDA han generado también preocupación por efectos adversos psiquiátricos<sup>(254)</sup>. El roflumilast puede ser útil como terapia adicional para disminuir el número de exacerbaciones en pacientes con  $VEF_1 \leq 50\%$ , presencia de bronquitis crónica (tos y expectoración habitual) y exacerbaciones frecuentes no controladas con broncodilatadores de acción prolongada.

### Corticosteroides inhalados (CI)

El efecto de los CI sobre la inflamación pulmonar y sistémica en la EPOC ha sido motivo de controversia. El beneficio terapéutico de estas drogas sería a través de la disminución de citoquinas, proteína C reactiva y células inflamatorias.

Varios estudios han evaluado el uso de CI solos o asociados a LABAs en la EPOC<sup>(255-257)</sup>. 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>(255,258)</sup>.

No se recomienda la monoterapia a largo plazo con CI en pacientes con EPOC, ya que es menos eficaz que la monoterapia con LABA o la combinación de LABA/CI y aumenta el riesgo de neumonía<sup>(259,260)</sup>. El uso de CI asociado a LABA estaría indicado en aquellos pacientes con  $\geq 2$  exacerbaciones que requiera el uso de corticosteroides y/o antibióticos o  $\geq 1$  hospitalizaciones por exacerbación en el último año (exacerbaciones moderadas o graves).

El uso de corticosteroides sistémicos en la EPOC sólo está indicado durante las exacerbaciones.

### Monoterapia broncodilatadora (LABA o LAMA)

- La monoterapia con un broncodilatador de preferencia de acción prolongada está indicada en aquellos pacientes sintomáticos que requieren tratamiento regular.
- La selección inicial del broncodilatador tendrá en consideración la condición particular del paciente y la disponibilidad local.

### Pregunta:

**¿Los antimuscarínicos de acción prolongada (LAMAs) proporcionan mayores beneficios que los  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada (LABAs) en pacientes con EPOC?**

### Justificación

Los broncodilatadores de acción prolongada son la piedra angular del tratamiento de la EPOC estable. Tanto los LAMAs como LABAs han demostrado importantes beneficios sobre algunos desenlaces, con un perfil de seguridad adecuado. Al disponer de ambas opciones terapéuticas, surge entonces la pregunta si existen diferencias en términos de eficacia y seguridad entre estos tratamientos.

### Selección de búsqueda

Se capturaron 142 referencias (MeSh: 114; Tripdatabase: 28) seleccionando 4 para responder la pregunta (2 revisiones sistemáticas y 2 ensayos clínicos aleatorizados).

### Resumen de la evidencia

En términos de eficacia, dos revisiones sistemáticas muestran que la mejoría en la calidad de vida, gravedad de la disnea, actividades de la vida diaria y la función pulmonar fueron similares con las dos opciones terapéuticas<sup>(221,222)</sup>. Sin embargo, el tiotropio fue superior a los LABAs como un solo grupo (indacaterol, salmeterol o formoterol) respecto a la disminución del número de exacerbaciones y hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad, aunque no se observaron diferencias significativas en la tasa de hospitalizaciones generales (por cualquier causa) y mortalidad<sup>(221,222)</sup>. En cuanto a la seguridad, la revisión sistemática de Cochrane indica que en los ensayos clínicos hubo un menor número de eventos adversos serios y abandonos con el uso de tiotropio comparado con los LABAs<sup>(221)</sup>.

Un ensayo clínico controlado que comparó en términos de eficacia y seguridad el indacaterol con el tiotropio en pacientes con EPOC grave indica que ambas opciones terapéuticas mejoran la función pulmonar con similar perfil de seguridad<sup>(223)</sup>. El grupo tratado con tiotropio tuvo mayores beneficios en la prevención de exacerbaciones.

El aumento de mortalidad cardiovascular con el dispositivo Respimat del tiotropio ha sido un tema de controversia. Una revisión sistemática en la que sólo fueron incluidos dos estudios con tiotropio Respimat<sup>®</sup> reportó aumento del riesgo de mortalidad general y cardiovascular en la rama que usó Respimat<sup>®</sup> y disminución de ambos desenlaces con la terapia combinada (salmeterol/fluticasona)<sup>(261)</sup>. Sin embargo, el estudio de seguridad TioSpirindica que ambas dosis de tiotropio con el dispositivo Respimat<sup>®</sup> (5  $\mu$ g o 2,5  $\mu$ g una vez al día) fueron similares al tiotropio con el dispositivo HandiHaler<sup>®</sup> (18  $\mu$ g) en términos de mortalidad general<sup>(232)</sup>. En este estudio fueron excluidos aquellos pacientes con historia de in-

farto de miocardio en los 6 meses anteriores, hospitalización por insuficiencia cardíaca clase III-IV, o con arritmia inestable o potencialmente fatal que requirieron nuevo tratamiento dentro de los 12 meses anteriores al estudio.

No se encontraron estudios comparativos entre indacaterol versus nuevos LAMAs como glicopirronio, umeclidinio y aclidinio.

### Conclusiones y recomendaciones

Las evidencias indican que en términos de eficacia el tiotropio y los LABAs tienen beneficios similares sobre la disnea, función pulmonar y calidad de vida. El tiotropio es más efectivo que los LABAs para reducir la frecuencia de exacerbaciones. El perfil de seguridad es similar entre ambas opciones terapéuticas.

### De acuerdo al desenlace evaluado

Evidencia ALTA y Recomendación FUERTE para en el uso de LABA o LAMA (sin preferencia de algún broncodilatador en particular) en términos de mejoría de disnea, calidad de vida y función pulmonar.

Evidencia ALTA y Recomendación FUERTE para el uso preferencial de tiotropio sobre LABAs en términos de reducir la frecuencia de exacerbaciones.

### Terapia Doble: Asociación de dos broncodilatadores de acción prolongada o de un LABA con corticosteroides inhalados a. Asociación de dos broncodilatadores de acción prolongada con diferente modo de acción (LABA + LAMA)

#### Pregunta:

**¿La asociación LABA + LAMA proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA o LABA en pacientes con EPOC?**

#### Justificación

En general, se asume que la adición de un segundo broncodilatador de acción prolongada con diferente mecanismo de acción incrementa los beneficios sobre diferentes desenlaces. Sobre la base de estas premisas surge la pregunta si se justifica adicionar un segundo broncodilatador en aquellos pacientes que persisten sintomáticos con la monoterapia broncodilatadora (LAMA o LABA).

#### Selección de búsqueda

Se capturaron 174 referencias (MeSh: 70; Tripdatabase: 104) seleccionando 6 para responder la pregunta (3 revisiones sistemáticas y 3 ensayos clínicos aleatorizados).

#### Resumen de la evidencia

En términos de eficacia una revisión sistemática muestra discreta mejoría en la calidad de vida con la combinación de tio-

trópico y LABA comparada con la monoterapia con tiotropio en pacientes con EPOC moderada a grave<sup>(262)</sup>. Aunque esta diferencia fue estadísticamente significativa (-1,61; IC95%: -2,93 a -0,29), el intervalo de confianza excluye la diferencia clínicamente importante (SGRQ -4 unidades). No se observaron diferencias en otros desenlaces (hospitalizaciones, mortalidad, función pulmonar, exacerbaciones y escalas de síntomas). En esta revisión no se incluyeron estudios que analizaran la eficacia de la dobleterapia broncodilatadora comparada con LABA como monoterapia. Es importante señalar que el tiempo de seguimiento de los diferentes estudios incluidos en esta revisión fue menor de un año.

Otra revisión sistemática en pacientes con EPOC moderada a muy grave que incluye estudios con seguimiento menor a 6 meses, indica mayor beneficio de la dobleterapia broncodilatadora sobre la monoterapia (tiotropio + LABA vs. tiotropio) en la calidad de vida (SGRQ -1,81 unidades), disnea (disminución del TDI > 1 punto), función pulmonar (aumento del VEF<sub>1</sub> pre y pos-broncodilatador > 100 ml), uso de medicación de rescate, pero no en la reducción del riesgo de exacerbaciones<sup>(263)</sup>. La mejoría en la calidad de vida no alcanzó la relevancia clínica.

La revisión sistemática de Wang J et al. en pacientes con EPOC moderado a grave muestra mejoría de la función pulmonar (VEF<sub>1</sub> 105 ml, IC95%: 69-142) y la disnea (TDI 1,50, IC95%: 1,01-1,99) con tiotropio + formoterol comparado con tiotropio<sup>(225)</sup>. Es importante destacar que 7 de los 8 estudios analizados en esta revisión incluyeron pacientes con CI, por lo que persiste la duda si estos resultados pueden ser extrapolados de manera generalizada a los pacientes sin CI.

Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que compara tiotropio + indacaterol vs. tiotropio en pacientes con EPOC moderado a grave reporta mayores beneficios en la función pulmonar (diferencia VEF<sub>1</sub> >100 ml) con la dobleterapia broncodilatadora, en un tiempo de seguimiento de 12 semanas<sup>(264)</sup>. Otro ensayo clínico aleatorizado compara indacaterol + glicopirronio vs. glicopirronio o tiotropio en pacientes con EPOC grave o muy grave seguidos durante 64 semanas<sup>(265)</sup>. La dobleterapia broncodilatadora mostró mayores beneficios en la función pulmonar, (VEF<sub>1</sub> 70-80 ml vs. glicopirronio y 60-80 ml vs. tiotropio), calidad de vida (SGRQ entre -1,9 a -2,8 vs. glicopirronio y -1,7 a -3,1 vs. tiotropio) y reducción en la tasa total de exacerbaciones comparada con los dos tipos de monoterapia. Sin embargo, al analizar por separado los tipos de exacerbaciones no se observaron diferencias en la tasa de exacerbaciones moderadas y graves. Por otra parte, Bateman et al. compararon la doble terapia broncodilatadora glicopirronio + indacaterol vs. placebo, tiotropio, glicopirronio e indacaterol (por separado) por un período de seguimiento de 6 meses en pacientes con EPOC moderado a grave<sup>(266)</sup>. Los resultados muestran mayores beneficios en la función pulmonar, disnea y calidad de vida con la dobleterapia broncodilatadora comparada con la mono-

terapia de indacaterol, glicopirronio y tiotropio sin alcanzar la relevancia clínica.

En términos de seguridad, la frecuencia de efectos adversos fue similar entre la dobleterapia broncodilatadora comparada con la monoterapia de LABA o LAMA en los diferentes estudios analizados<sup>(110,264,265)</sup>.

### Conclusiones y recomendaciones

La evidencia indica que en términos de eficacia la dobleterapia broncodilatadora tiene mayores beneficios comparada con la monoterapia en pacientes con EPOC moderada a muy grave sobre la gravedad de la disnea, la función pulmonar y calidad de vida; pero no sobre el número de exacerbaciones. El perfil de seguridad es similar en ambas opciones terapéuticas.

Evidencia ALTA y Recomendación FUERTE para el uso de la dobleterapia broncodilatadora (LABA + LAMA) vs. LAMA o LABA en pacientes con EPOC moderada a muy grave que persisten sintomáticos o con calidad de vida muy afectada con la monoterapia broncodilatadora.

### b. Asociación de un LABA con corticosteroides inhalados (LABA/CI)

**Pregunta: ¿La terapia combinada (LABA/CI) proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA en pacientes con EPOC?**

#### Justificación

El tiotropio ha mostrado beneficios sobre la disnea, calidad de vida, frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones<sup>(110)</sup>. También se ha reportado reducción del número de exacerbaciones, mejoría en la calidad de vida y función pulmonar con el uso de la terapia combinada (LABA/CI)<sup>(268)</sup>. Al disponer de ambas opciones terapéuticas surge entonces la pregunta si existen diferencias en términos de eficacia y seguridad entre estos tratamientos.

#### Selección de búsqueda

Se capturaron 68 referencias (MeSh: 11; *Tripdatabase*: 57) seleccionando 2 para contestar la pregunta (2 revisiones sistemáticas).

#### Resumen de la evidencia

En términos de eficacia la revisión sistemática de Cochrane muestra resultados similares en la frecuencia de exacerbaciones, ingresos hospitalarios por exacerbaciones, y calidad de vida entre las dos opciones terapéuticas<sup>(269)</sup>. Sin embargo, el número de abandonos en uno de los estudios incluidos fue alto con desequilibrio entre ambos grupos sin seguimiento de los pacientes luego del abandono, lo que limita parcialmente la aplicabilidad de sus resultados<sup>(270)</sup>.

Otra revisión sistemática mostro una mejoría modesta

sobre el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador (cambio 60 ml), uso de medicación de rescate, y calidad de vida (SGRQ -2,07 unidades) con la terapia combinada comparada con la monoterapia con tiotropio, sin alcanzar estos cambios la relevancia clínica<sup>(263)</sup>.

Con respecto a la seguridad, se evidencia aumento del riesgo de neumonía y efectos adversos serios con la combinación salmeterol/fluticasona comparada con el tiotropio<sup>(263,269)</sup>. No se encontraron estudios comparativos entre otras combinaciones diferentes a salmeterol/fluticasona versus tiotropio u otros LAMA.

### Conclusiones y recomendaciones

La evidencia indica que en términos de eficacia la monoterapia con LAMA y la terapia combinada (LABA/CI) son similares. En relación a la seguridad, existe evidencia que asocia mayor riesgo de neumonía con la terapia combinada (LABA/CI).

Evidencia ALTA para el uso de tiotropio o terapia combinada (LABA/CI) en términos de mejorar la disnea, función pulmonar, calidad de vida, frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones por exacerbación. Recomendación DÉBIL para preferir el uso de LAMA sobre la terapia combinada (LABA/CI) debido al riesgo aumentado de neumonía con el uso de la combinación.

### Terapia Triple: Asociación de LABA, corticosteroides inhalados y tiotropio

#### Pregunta:

**¿La combinación LABA/CI sumada a tiotropio (terapia triple) proporciona mayores beneficios comparada con la monoterapia con tiotropio, la combinación LABA/CI o la doble terapia broncodilatadora (LABA + LAMA) en pacientes con EPOC?**

#### Justificación

Se ha sugerido que adicionar tiotropio a la combinación de LABA/CI puede ser beneficioso para disminuir exacerbaciones, hospitalizaciones y costo de salud en pacientes con EPOC moderada a grave. Sin embargo, persiste la controversia sobre el perfil de eficacia y seguridad de la tripleterapia (LABA/CI + tiotropio) comparado con la monoterapia (tiotropio) o dobleterapia broncodilatadora (LABA + LAMA).

#### Selección de búsqueda

Se capturaron 32 referencias (MeSh: 24; *Tripdatabase*: 8) seleccionando 4 para responder la pregunta (3 revisiones sistemáticas y 1 ensayo clínico aleatorizado).

#### Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática en la que se identificó un solo estudio que compara la tripleterapia (LABA/CI + tiotropio) vs. do-



bleterapia broncodilatadora (LABA + LAMA) no mostró diferencias en términos de eficacia para calidad de vida, función pulmonar, mortalidad por todas las causas, exacerbaciones y hospitalizaciones<sup>(271)</sup>. Tampoco se observaron diferencias en la frecuencia de neumonías y otros eventos adversos. Aunque la metodología del estudio fue adecuada, la alta y desigual frecuencia de abandono (26% en la tripleterapia y 46% en la dobleterapia broncodilatadora) hace que los resultados no sean concluyentes.

Una segunda revisión sistemática de Cochrane que compara la tripleterapia (LABA/IC + tiotropio), terapia combinada (LABA/CI) o monoterapia (tiotropio) indica una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud y en la función pulmonar con el uso de la tripleterapia<sup>(272)</sup>. Sin embargo, los beneficios sobre la mortalidad, frecuencia de hospitalizaciones y exacerbaciones, así como los riesgos sobre neumonía a largo plazo de la tripleterapia son inciertos. En esta revisión se identificó un solo estudio elegible que compara la tripleterapia con la combinación LABA/CI<sup>(273)</sup> mostrando mejoría significativa del FEV<sub>1</sub> con la tripleterapia vs. LABA/CI (0,05, IC95% 0,00–0,09), sin diferencia en efectos adversos y abandonos.

Otra revisión sistemática que compara la tripleterapia con tiotropio como monoterapia, muestra mayores beneficios de la tripleterapia sobre la función pulmonar y la calidad de vida, sin diferencias en la tasa de exacerbaciones, disnea, neumonías, eventos adversos serios y abandonos<sup>(263)</sup>. Los resultados de un estudio abierto aleatorizado que compara tripleterapia vs. monoterapia con tiotropio mostró mayor eficacia de la tripleterapia sobre la función pulmonar y calidad de vida en pacientes con EPOC (VEF<sub>1</sub> ≤ 65%), sin diferencias en frecuencia de neumonías y eventos adversos<sup>(274)</sup>.

### Conclusiones y recomendaciones

La evidencia indica que en términos de eficacia la tripleterapia muestra discretos beneficios sobre la función pulmonar y calidad de vida en pacientes con EPOC moderada a grave, con un perfil de seguridad similar comparada con otras opciones terapéuticas (LABA/CI o monoterapia con tiotropio). No hay evidencia disponible de superioridad de la tripleterapia sobre la dobleterapia broncodilatadora.

Evidencia ALTA, Recomendación DÉBIL para el uso de tripleterapia en pacientes con EPOC moderada a grave comparado con LAMA como monoterapia (tiotropio) en términos de mejoría de la función pulmonar y calidad de vida.

Evidencia ALTA, Recomendación DÉBIL para el uso de tripleterapia en pacientes con EPOC moderada a grave comparado con terapia combinada (LABA/CI) en términos de mejoría de la función pulmonar.

## Esquema de tratamiento farmacológico de la EPOC estable

### PUNTOS CLAVE:

- La monoterapia con LABAs o LAMAs son equivalentes y pueden ser usados indistintamente para el tratamiento de la disnea, mejorar la calidad de vida y la función pulmonar de pacientes con EPOC. Se recomienda el uso de monoterapia con tiotropio sobre LABAs en pacientes con exacerbaciones frecuentes.
- Se recomienda el uso de la dobleterapia broncodilatadora (LABA + LAMA) en pacientes con EPOC moderado a muy grave que persisten sintomáticos o con calidad de vida muy afectada recibiendo monoterapia broncodilatadora.
- En términos de eficacia la monoterapia con LAMA y la terapia combinada (LABA/CI) son similares. En relación a la seguridad, existe evidencia que asocia mayor riesgo de neumonía con la terapia combinada (LABA/CI).
- Se recomienda escalar a tripleterapia (LABA/CI + LAMA) en aquellos pacientes con enfermedad moderada a muy grave que persisten con exacerbaciones frecuentes o control inadecuado de la enfermedad recibiendo dobleterapia broncodilatadora (LABA + LAMA) o terapia combinada (LABA/CI).

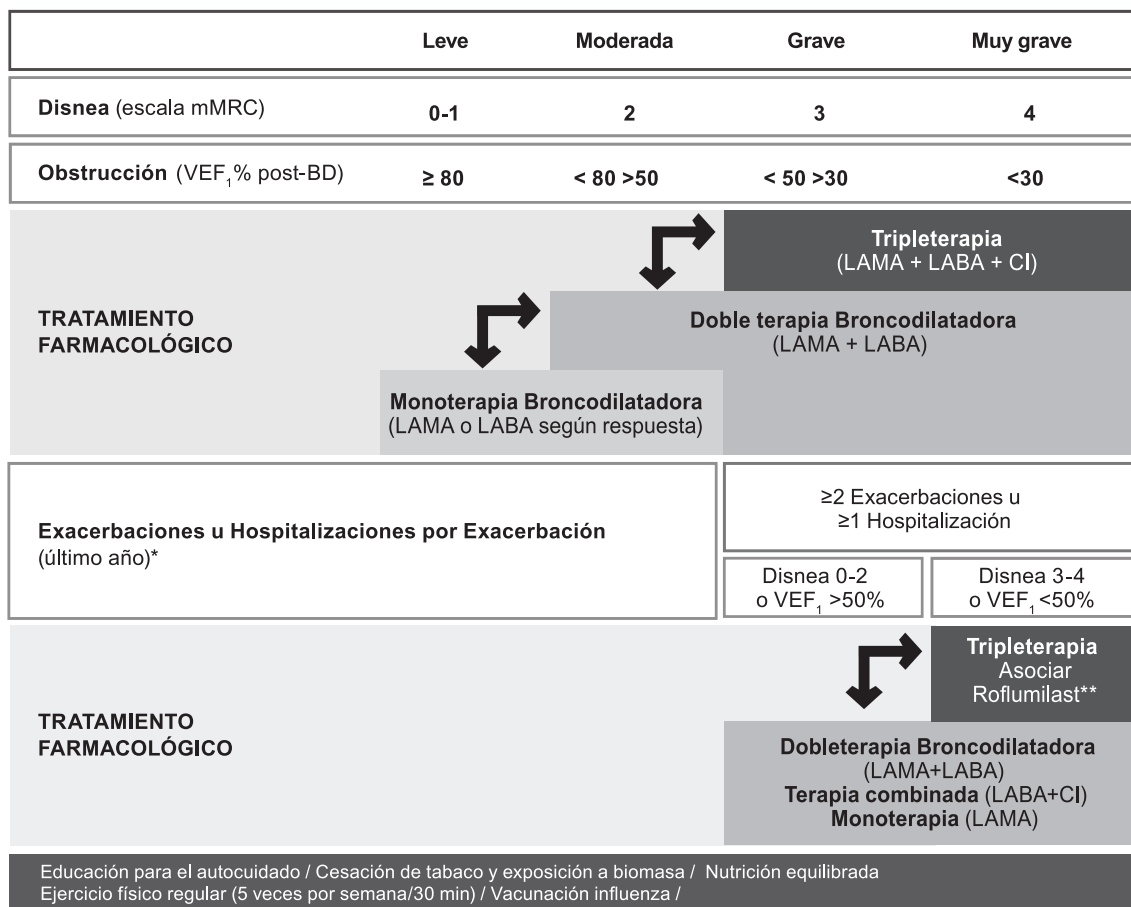
El tratamiento farmacológico de la EPOC se realiza en forma progresiva y escalonada de acuerdo a la gravedad de la enfermedad (disnea, obstrucción y exacerbaciones) y puede ser modificado en función de la respuesta al mismo retirando o agregando medicación según la respuesta clínica. La figura 5 muestra el esquema general de tratamiento de acuerdo al nivel de gravedad de la EPOC. Las medidas generales de tratamiento y prevención deben aplicarse en todos los pacientes, independientemente del nivel de gravedad.

En pacientes con indicadores de gravedad leve a moderada (mMRC 0–2 o VEF<sub>1</sub> >50% post-BD) se recomienda iniciar tratamiento con monoterapia broncodilatadora LAMA o LABA.

En enfermedad moderada (mMRC 3–4 o VEF<sub>1</sub> <50%) o en aquellos pacientes que persisten sintomáticos o con calidad de vida afectada recibiendo monoterapia broncodilatadora se recomienda el uso de dobleterapia broncodilatadora (LABA + LAMA). Esta indicado escalar a tripleterapia (LABA/CI + LAMA) en pacientes con enfermedad grave a muy grave (mMRC 3–4 o VEF<sub>1</sub> <50%) que persisten sintomáticos y con compromiso de su calidad de vida recibiendo dobleterapia broncodilatadora.

**Figura 5.**

Esquema general de tratamiento de acuerdo al nivel de gravedad de la EPOC.



\*Exacerbaciones moderadas-graves (que requieran el uso de corticosteroides sistémicos y/o antibióticos).

\*\* Especialmente en pacientes con bronquitis crónica.

En pacientes con ≥ 2 exacerbaciones en el último año que requieran el uso de corticosteroides y/o antibióticos o ≥1 hospitalizaciones por exacerbación en el último año (exacerbaciones moderadas o graves) con disnea u obstrucción leve a moderada (mMRC 0-2 o VEF<sub>1</sub> >50% post-BD) se recomienda iniciar tratamiento con el uso de monoterapia broncodilatadora con LAMA, terapia combinada (LABA/CI) o dobleterapia broncodilatadora. Esta indicado escalar a tripleterapia (LABA/CI+ LAMA) y considerar asociar roflumilast ante la falta de control de la frecuencia de exacerbaciones recibiendo dobleterapia broncodilatadora o terapia combinada (LABA/CI).

### Otros tratamientos farmacológicos

El uso de agentes mucolíticos en pacientes con bronquitis crónica o EPOC se asocia con una pequeña reducción en las exacerbaciones pero con gran heterogeneidad en la respuesta, sin efectos sobre la función pulmonar o la calidad de vida de los pacientes<sup>(275)</sup>.

La administración de N-acetil-cisteína puede disminuir la frecuencia de exacerbaciones sólo en pacientes que no reciben CI<sup>(276)</sup>. Debido a los pocos estudios disponibles con este tipo de medicamentos su uso todavía no es una recomendación general.



## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

### Oxigenoterapia

Aunque la calidad de la evidencia es baja, se ha postulado que el tratamiento con oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) por un promedio de 15 horas/día disminuye la mortalidad global en los pacientes que tienen hipoxemia grave ( $\text{PaO}_2 \leq 50$  mmHg) e insuficiencia cardiaca<sup>(277)</sup>. En pacientes con hipoxemia moderada ( $\text{PaO}_2$  entre 59–65 mmHg) no se ha demostrado ningún efecto beneficioso de la OCD sobre la mortalidad por todas las causas<sup>(277)</sup>. La tabla 8 muestra las indicaciones de OCD en pacientes con EPOC.

**Tabla 8.**

Recomendaciones de oxigenoterapia continua domiciliaria a nivel del mar

$\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg o $\text{SaO}_2 < 88\%$ con o sin hipercapnia
<b><math>\text{PaO}_2</math> 56–59 mmHg o <math>\text{SaO}_2</math> 89% asociado a: hipertensión pulmonar y/o edema periférico, sugestivo de insuficiencia cardiaca congestiva o policitemia (hematocrito &gt; 55%)</b>
Evaluar si hay indicación de oxigenoterapia en todo paciente con enfermedad grave
El objetivo es incrementar $\text{PaO}_2$ al menos a 60 mmHg al nivel del mar en reposo, y/o $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ . Se recomienda un uso no menor de 15 horas al día
Se puede usar la oximetría para excluir hipoxemia y ajustar los flujos de $\text{O}_2$
El estándar clínico para iniciar tratamiento con $\text{O}_2$ debe ser la medición de la $\text{PaO}_2$ arterial después de 30 minutos de respirar aire ambiente en condición estable y bajo tratamiento óptimo

### Rehabilitación pulmonar

Se define como una intervención basada en la evaluación completa del paciente seguida de un tratamiento individualizado que incluye entrenamiento físico, educación y cambio en el comportamiento<sup>(278)</sup>.

Se han publicado recientemente normativas sobre los efectos, indicaciones y componentes de esta modalidad terapéutica<sup>(278,279)</sup>.

También se han evaluado los efectos de los programas de RP domiciliaria como alternativa a la RP realizada en el hospital con resultados positivos<sup>(280,281)</sup>.

### Cirugía de reducción de volumen y trasplante pulmonar

Este procedimiento quirúrgico consiste en la resección de áreas de pulmón con más lesiones enfisematosas y atrapamiento aéreo. El objetivo es mejorar la retracción elástica, el funcionamiento de los músculos respiratorios, disminuir la sobredistensión torácica y el trabajo respiratorio, y recuperar zonas de tejido pulmonar funcional.

Estudios observacionales y aleatorios indican que la ci-

rugía de reducción de volumen pulmonar mejora la función pulmonar, tolerancia al esfuerzo, calidad de vida, y supervivencia en un subgrupo de pacientes con enfisema apropiadamente seleccionados (enfisema heterogéneo con predominio en lóbulos superiores con  $\text{VEF}_1$  y DLCO > 20%). En la actualidad, esta cirugía sigue siendo una terapia infrautilizada y su lugar como tratamiento potencialmente modificador del enfisema grave aún no está adecuadamente reconocido<sup>(282–284)</sup>.

En pacientes con EPOC grave ( $\text{VEF}_1 < 40\%$ , hiperinflación pulmonar y enfisema heterogéneo) la reducción de volumen pulmonar endobronquial mediante la colocación de válvulas unidireccionales en los segmentos pulmonares afectados no ha demostrado ningún efecto beneficioso sobre desenlaces esenciales como mortalidad y tiene efectos limitados sobre la función pulmonar, capacidad de ejercicio y los síntomas, con mayor número de exacerbaciones, neumonía y hemoptisis. La información disponible no es suficiente para recomendar el uso de estas estrategias broncoscópicas<sup>(285,286)</sup>.

Se recomienda considerar el trasplante pulmonar en aquellos pacientes que continúan deteriorándose a pesar de recibir máximo tratamiento médico. Los criterios estándar para el trasplante pulmonar en la EPOC incluyen: calificación de BODE de 7–10, historia de hospitalizaciones repetidas por exacerbaciones con hipercapnia ( $\text{PaCO}_2 > 55$  mmHg), distribución homogénea del enfisema,  $\text{VEF}_1$  y DLCO  $\leq 20\%$ , hipertensión pulmonar y/o cor pulmonale a pesar de oxigenoterapia<sup>(287)</sup>. La sobrevida reportada en centros de referencia es 80% al primer año, 50% a 5 años y 35% a 10 años<sup>(288)</sup>.

### Ventilación domiciliaria no invasiva en paciente estable

La VMNI no mejora la mortalidad, función pulmonar, tolerancia al ejercicio, calidad de vida, fuerza muscular respiratoria ni la eficiencia del sueño en pacientes con EPOC estable hipercápnico<sup>(289,290)</sup>. Persiste la duda en relación a los posibles beneficios sobre el intercambio gaseoso. Los resultados de estudios a largo plazo no muestran mejoría significativa en los gases sanguíneos, la calidad de vida o la función pulmonar después de 12 meses de VMNI<sup>(289)</sup>. Sin embargo, el tamaño pequeño de las muestras de estos estudios impide realizar una conclusión definitiva.

### Cuidados paliativos en las fases finales de la enfermedad

La implementación y conocimiento de los cuidados paliativos en pacientes con EPOC grave es muy limitada<sup>(291–293)</sup>. Las recomendaciones sobre la forma de abordar la conversación sobre el final de la vida han sido revisadas recientemente<sup>(292)</sup>. Las principales barreras que limitan su implementación son: el pronóstico incierto de la enfermedad, la actitud fatalista de algunos profesionales y la comunicación ineficaz entre el médico, el paciente y los familiares<sup>(294,295)</sup>.

Se debe considerar esta intervención en aquellos pacientes con peor pronóstico. Algunos criterios para identificar estos pacientes son: edad avanzada,  $FEV_1 < 30\%$ , disnea grave (mMRC 3–4), importante limitación de las actividades diarias, depresión, alto consumo de recursos sanitarios (exacerba-

ciones frecuentes, visitas a urgencias y/o hospitalizaciones), índice BODE entre 7–10 e índice COTE  $\geq 4$ .

El enfoque terapéutico en las fases finales de la vida debe atender especialmente al alivio de la disnea, así como al impacto de la ansiedad y de la depresión<sup>(295)</sup>.

## Definición, diagnóstico y tratamiento de la exacerbación de la EPOC (E-EPOC)

### PUNTOS CLAVE:

- La exacerbación de la EPOC es un evento agudo caracterizado por empeoramiento de la disnea, aumento de la tos y/o expectoración (volumen o purulencia).
- Las exacerbaciones empeoran el curso natural de la enfermedad.
- La principal causa de exacerbación es la infección respiratoria.
- Deben excluirse los diagnósticos diferenciales antes de iniciar el tratamiento.

### DEFINICIÓN E IMPACTO

La exacerbación de EPOC (E-EPOC) es un evento agudo en la evolución de la enfermedad caracterizado por empeoramiento de la disnea, aumento de la tos y/o expectoración (volumen y/o purulencia) más allá de la variabilidad diaria y suficiente para requerir modificación del tratamiento regular<sup>(296-298)</sup>.

Las E-EPOC son de gran importancia por sus efectos negativos a largo plazo sobre la función pulmonar, la calidad de vida, el empeoramiento de los síntomas, el incremento en la mortalidad, los costos sanitarios<sup>(142,299-307)</sup>.

En pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI) la mortalidad intrahospitalaria es del 24% y al año alcanza 42%<sup>(308,309)</sup>. La fatalidad calculada (exceso de mortalidad comparada con la EPOC estable) es de 15,6%, remarcando la importancia de prevenir las exacerbaciones<sup>(310)</sup>.

Los factores asociados con mal pronóstico en las E-EPOC son hipoxemia, hipercapnia, hipoalbuminemia (<2,5 gr/dl), IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>, historia de exacerbaciones previas, uso prolongado de corticosteroides orales y la presencia de hipertensión pulmonar<sup>(75,311-314)</sup>.

### DIAGNÓSTICO

Actualmente, el diagnóstico de la E-EPOC se basa exclusivamente en la presentación clínica (síntomas respiratorios). No existe un biomarcador o conjunto de ellos que permitan confirmar o descartar el diagnóstico de E-EPOC, por lo que es un diagnóstico de exclusión. La forma de presentación es variable pudiendo el inicio ser agudo o gradual. También la resolución puede ser rápida o lenta<sup>(315)</sup>. Se ha podido caracterizar dos tipos de pacientes según la frecuencia de exacerbaciones, (exacerbadores frecuentes o infrecuentes)<sup>(77)</sup>.

**Exacerbador frecuente:** son aquellos individuos con  $\geq 2$  exacerbaciones al año; separadas cada una por al menos 4 semanas desde el final del tratamiento de la exacerbación previa o 6 semanas desde inicio de la misma en los casos que no han recibido tratamiento<sup>(77,316)</sup>.

**Exacerbador infrecuente:** son aquellos con  $\leq 1$  exacerbaciones por año. La historia de una exacerbación en el año previo es el mejor predictor de exacerbaciones futuras<sup>(77,316)</sup>.

### PREVENCIÓN

La cesación tabáquica reduce el riesgo de exacerbaciones en 20-30%, en especial en aquellos pacientes con mayor duración de abstinencia<sup>(317,318)</sup>. La adecuada adherencia al tratamiento, así como el uso correcto de la terapia inhalada reduce el riesgo de exacerbaciones<sup>(319)</sup>. Los programas de auto-cuidado son también beneficiosos reduciendo el riesgo de hospitalización<sup>(320,321)</sup>. Los broncodilatadores de acción prolongada y la terapia combinada (LABA/CI) han demostrado efectividad para reducir el número de exacerbaciones y hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad<sup>(217,220,230,231,236,257,259,265,268)</sup>.

## **Pregunta: ¿Se justifica la aplicación de inmunizaciones y lisados bacterianos en pacientes con EPOC?**

### **Justificación**

La mayoría de las pautas terapéuticas de EPOC recomiendan la aplicación regular de las inmunizaciones contra influenza y neumococo para la prevención de las exacerbaciones. Esta conducta podría implicar mayor costo y posibles efectos adversos. No hay datos para el uso de lisados bacterianos (sublingual o vía oral) para prevenir exacerbaciones. Por lo tanto, se justifica la búsqueda de evidencias que apoyen dichas intervenciones en la prevención de exacerbaciones en pacientes con EPOC.

### **Selección de búsqueda**

Se capturaron 112 referencias (MeSH: 97; *Tripdatabase*: 15) seleccionando 5 para responder la pregunta (4 revisiones sistemáticas y 1 meta-análisis).

### **Resumen de la evidencia**

En términos de eficacia los resultados de una evaluación de evidencia indican que en general, la probabilidad de no adquirir episodios de infecciones respiratorias agudas relacionadas con influenza en los sujetos vacunados contra la influenza (trivalente, virus fragmentado e inactivado) es de 76%<sup>(322)</sup>. Para la EPOC leve, moderada o grave, la efectividad de la vacuna fue del 84%, 45%, y 85%, respectivamente<sup>(322)</sup>. No se observaron diferencias en relación al número de hospitalizaciones por episodios de infecciones respiratorias agudas relacionadas con influenza y la necesidad de ventilación mecánica entre los pacientes vacunados y el grupo placebo<sup>(322)</sup>. Similares hallazgos han sido reportados en otra revisión sistemática<sup>(323)</sup>. En términos de seguridad hay diferencias significativas comparadas con el grupo placebo en el número de eventos adversos locales (prurito o inflamación) pero no en la frecuencia de reacciones sistémicas (cefalea, mialgia, fiebre y erupción cutánea)<sup>(322,323)</sup>.

Una revisión sistemática que incluye estudios con las vacunas contra el neumococo (polisacáridos purificados de 14 y 23 serotipos) en pacientes con EPOC, no mostró reducción de la probabilidad de desarrollar neumonía neumocócica y mortalidad cardiovascular o por cualquier causa<sup>(324)</sup>. Tampoco se observó reducción en la frecuencia de exacerbaciones, ingresos hospitalarios o visitas a urgencias. Sin embargo, el análisis de un ensayo clínico en subgrupos de pacientes indica que la eficacia en la prevención de neumonías (neumocócica y de etiología desconocida) en los pacientes con EPOC menores de 65 años fue 76% y 48% en aquellos con obstrucción grave ( $VEF_1 < 40\%$ )<sup>(325)</sup>. Con respecto a la seguridad, los efectos locales y sistémicos son comparables al placebo<sup>(324)</sup>.

En relación al uso de lisados bacterianos obtenidos a partir de lisis por proteólisis (OM-85 BV) en la prevención de las

E-EPOC, los resultados de un meta-análisis y una revisión sistemática no muestran efectos sobre la prevención de exacerbaciones<sup>(326,327)</sup>. Los efectos adversos urológicos y cutáneos fueron comunes en los pacientes que recibían este tratamiento.

### **Conclusiones y recomendaciones**

Evidencia ALTA y Recomendación FUERTE para el uso anual de la vacuna contra la influenza en todo paciente con EPOC.

Evidencia ALTA y Recomendación FUERTE para el uso de la vacuna contra neumococo en pacientes con EPOC < 65 años y/o con obstrucción grave ( $VEF_1 < 40\%$ ) y DÉBIL para el uso de esta inmunización de manera generalizada en el resto de los pacientes con EPOC.

Evidencia ALTA y Recomendación FUERTE en contra del uso de los lisados bacterianos orales para prevenir E-EPOC.

El roflumilast, reduce el número de exacerbaciones moderadas en pacientes con enfermedad grave ( $VEF_1 < 50\%$ ), exacerbaciones frecuentes que presentan tos y expectoración crónica, sin efecto sobre las hospitalizaciones ni la mortalidad<sup>(328,329)</sup>.

En pacientes con bronquitis crónica y EPOC el tratamiento continuado con mucolíticos (N-acetil-cisteína, carbocisteína, ambroxol) podría disminuir discretamente el número de exacerbaciones<sup>(275,330)</sup>. Nuevos estudios en EPOC moderado a grave, se encuentran en curso para evaluar el efecto de la N-acetil-cisteína (1200 mg/día), sobre las exacerbaciones, calidad de vida y función pulmonar<sup>(331)</sup>.

Aquellos pacientes cuyo  $VEF_1$  aumenta más de 200 ml a los 6 meses de la cirugía de reducción de volumen pulmonar tienen menor número de exacerbaciones comparados con los que recibieron solo tratamiento médico<sup>(332,333)</sup>.

## **Pregunta: ¿El uso profiláctico de antibióticos en pacientes con EPOC estable previene las exacerbaciones?**

### **Justificación**

Desde hace varios años se ha evaluado la posibilidad de reducir la frecuencia de E-EPOC con el uso profiláctico de antibióticos. Los primeros estudios demostraron reducción en el número de días con discapacidad sin modificar la frecuencia de exacerbaciones, con el agravante de eventos adversos y el desarrollo de resistencia bacteriana<sup>(334)</sup>. Estudios más recientes han investigado la utilidad de diferentes esquemas de tratamiento con antibióticos intermitentes a largo plazo que ameritan su análisis para generar una recomendación sobre su uso en la prevención de E-EPOC.

### **Selección de búsqueda**

Se capturaron 123 referencias (MeSH: 46; *Tripdatabase*: 77),

seleccionando 5 para responder la pregunta (2 meta –análisis y 3 ensayos clínicos aleatorizados).

### Resumen de la evidencia

Los resultados de dos meta-análisis que evalúan la prevención de exacerbaciones con el uso de macrólidos muestran reducción de la frecuencia de exacerbaciones en los pacientes que recibieron estos fármacos profilácticos por al menos 6 meses<sup>(335,336)</sup>. Es importante destacar la heterogeneidad en los esquemas antibióticos de los estudios incluidos en los meta-análisis. También se observó heterogeneidad en el tratamiento inhalado de base (< 50% de los pacientes recibían terapia inhalatoria doble o triple).

Dos ensayos clínicos han evaluado la efectividad de los macrólidos en la prevención de exacerbaciones. El uso de 250 mg de eritromicina cada 12 horas durante 1 año redujo las exacerbaciones moderadas y graves en pacientes con EPOC moderado a grave<sup>(337)</sup>. En forma similar, el uso de 250 mg de azitromicina una vez al día durante 1 año disminuyó la frecuencia de exacerbaciones y mejoró la calidad de vida<sup>(338)</sup>.

En términos de seguridad, el uso de azitromicina se asocia con mayor resistencia a macrólidos y deterioro auditivo. En este estudio no se incluyeron pacientes con taquicardia en reposo, o riesgo de intervalo QT corregido prolongado, por lo que persiste la controversia sobre el riesgo cardiovascular<sup>(338)</sup>.

La moxifloxacina (400 mg/día durante 5 días) en pulsos cada 8 semanas por 48 semanas, no modificó la frecuencia de exacerbaciones ni otros desenlaces de importancia (hospitalizaciones, mortalidad o calidad de vida)<sup>(339)</sup>. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con expectoración purulenta la moxifloxacina redujo significativamente el número de exacerbaciones.

Los principales eventos adversos asociados al uso de moxifloxacina, fueron de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea).

### Conclusiones y recomendaciones

La evidencia muestra que en pacientes con EPOC y riesgo elevado de exacerbaciones, a pesar de recibir tratamiento óptimo con broncodilatadores y CI, el uso de antibióticos profilácticos podría disminuir la frecuencia de exacerbaciones. Sin embargo, la presencia de eventos adversos, la posibilidad de favorecer la resistencia bacteriana y la ausencia de información para prolongar estos esquemas más allá de 1 año, impiden hacer una recomendación general para su uso.

Evidencia ALTA para la disminución de frecuencia de exacerbaciones con el uso de antibióticos profilácticos. Recomendación FUERTE para evitar el uso rutinario o generalizado de antibióticos profilácticos en la EPOC debido a los efectos adversos.

## ETIOLOGÍA

Las E-EPOC pueden ser precipitadas por diferentes factores etiológicos.

La principal causa son las infecciones respiratorias virales o bacterianas (tabla 9)<sup>(340,341)</sup>.

**Tabla 9.**  
Etiología de las E-EPOC

Infeciosa (≈80%)	Agentes
<b>Bacterias</b> (≈40–50%)	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Moraxella catharralis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (enfermedad avanzada)
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<b>Virus</b> (≈30–40%)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	Rinovirus
	Parainfluenza
	Influenza
<b>Mixtas</b> (≈10–20%)	Virus sincicial respiratorio
	Metapneumovirus humano, adenovirus
<b>No Infeciosa (≈20%)</b>	Más de un patógeno (bacteriano y/o viral)
	Contaminación ambiental
	Exposición a bajas temperaturas
	Causa desconocida

Factores ambientales como la exposición a dióxido de azufre, ozono, y otras partículas, así como las bajas temperaturas son también factores precipitantes<sup>(342,343)</sup>. En algunos casos no es posible identificar la causa<sup>(340)</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los problemas más frecuentes a considerar en el diagnóstico diferencial son:

- **Enfermedades pulmonares:** neumonía, derrame pleural, neumotórax, tromboembolismo pulmonar, obstrucción de la vía aérea alta, aspiración recurrente de contenido gástrico.
- **Enfermedades no pulmonares:** arritmias cardíacas, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, trastornos de ansiedad o pánico.
- **Otros:** drogas tales como β bloqueantes no selectivos o sedantes.

## CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA E-EPOC

### PUNTOS CLAVE:

- Se recomienda estratificar la gravedad según el nivel de atención requerida para su tratamiento y la utilización de recursos terapéuticos: ambulatorio, hospitalizado en sala general o en UCI.

No existe un criterio absoluto para clasificar la gravedad de las E-EPOC. Una forma práctica es utilizar el nivel de atención requerida por el paciente: ambulatorio, hospitalizado en sala general o en la UCI, así como el tratamiento requerido<sup>(344,345)</sup>. Recomendamos clasificar a las E-EPOC en leves, moderadas, graves y muy graves de acuerdo a los siguientes criterios:

**Exacerbación leve:** empeoramiento de los síntomas que requiere aumento del uso de broncodilatadores de acción corta en relación a las dosis habituales ( $\geq 3$  puffs adicionales por 2 días consecutivos); tratamiento ambulatorio.

**Exacerbación moderada:** empeoramiento de los síntomas que requiere el uso de corticosteroides y/o antibióticos por vía oral; tratamiento ambulatorio o breve estancia en unidad de emergencia.

**Exacerbación grave:** empeoramiento de los síntomas que requiere el uso de corticosteroides y/o antibióticos por vía oral o endovenosa; tratamiento hospitalario en sala general.

**Exacerbación muy grave:** empeoramiento de los síntomas que pone en peligro la vida del paciente, y requiere el uso de corticosteroides y/o antibióticos por vía endovenosa y en ocasiones ventilación mecánica; tratamiento hospitalario en UCI.

Se han desarrollado algunos cuestionarios para estandarizar la evaluación de la gravedad de la E-EPOC entre ellos el EXACT-PRO. Hasta la fecha su uso está limitado a estudios clínicos, por lo que no se recomienda su empleo rutinario en la práctica diaria<sup>(346)</sup>.

## FACTORES A CONSIDERAR PARA DECIDIR LA HOSPITALIZACIÓN

La tabla 10 muestra las variables para decidir dónde tratar al paciente con E-EPOC<sup>(347)</sup>. La ausencia de estos criterios define el tratamiento ambulatorio.

### Tratamiento de la exacerbación de la EPOC

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la E-EPOC son los broncodilatadores, corticosteroides sistémicos y antibióticos.

Tabla 10.

Criterios de hospitalización en la E-EPOC

Paciente sin capacidad de auto cuidado
Disnea intensa mMRC 4
<b>Disnea grave que no mejora con tratamiento óptimo*</b>
Fracaso de tratamiento ambulatorio
Comorbilidades importantes (diabetes o cardiovasculares)
Antecedente de tres o más exacerbaciones/ hospitalizaciones en el último año
Taquipnea (FR >30)
<b>Estado de conciencia alterado*</b>
Uso de músculos accesorios
<b>Respiración paradójica*</b>
<b>Inestabilidad hemodinámica*</b>
Aumento de edema periférico
Hipoxemia severa ( $SpO_2 < 90\%$ )
<b>Hipercapnia con acidosis respiratoria*</b>

\*Ante la presencia de alguna de estas variables considerar ingreso a UCI.

## Pregunta: ¿Son los antibióticos efectivos en todas las exacerbaciones de la EPOC?

### Justificación

La causa más común de las E-EPOC son las infecciones respiratorias que representan aproximadamente el 80% de los casos (50–70% de ellas de origen bacteriano). Por otra parte, se recomienda clasificar la gravedad de las E-EPOC de acuerdo al nivel de atención requerida por el paciente: ambulatorio hospitalizado en sala general o en la UCI. Existe controversia sobre la indicación rutinaria de antibióticos en todos los tipos de gravedad de la E-EPOC.

### Selección de búsqueda

Se capturaron 92 referencias (MeSh: 57; Tripdatabase: 35) seleccionando 2 para responder la pregunta (1 revisión sistemática y 1 un ensayo clínico aleatorizado).

### Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática muestra en términos de eficacia beneficios consistentes del uso de antibióticos sobre el riesgo de fracaso de tratamiento, estancia hospitalaria y mortalidad en los pacientes con E-EPOC ingresados en UCI<sup>(348)</sup>. En pacientes hospitalizados fuera de UCI con exacerbación grave, el uso de antibióticos redujo los fracasos de tratamiento, pero no la estancia hospitalaria ni la mortalidad. Persiste la incertidumbre sobre los beneficios de los antibióticos en E-EPOC de tratamiento ambulatorio. No se observaron diferencias en fracaso de tratamiento, reingresos y tiempo hasta



la próxima exacerbación entre esquemas de tratamiento de corta (5–7 días) y larga duración (10–14 días)<sup>(348)</sup>.

Un sub-análisis de un ensayo clínico aleatorizado que evaluó predictores de desenlace en E-EPOC leves-moderadas encontró que el fracaso clínico sin antibióticos fue significativamente mayor (19,9%) comparado con el grupo que recibió amoxicilina/clavulánico (9,5%)<sup>(349)</sup>. Los principales factores asociados con el aumento del riesgo de fracaso sin antibióticos fueron la purulencia del esputo (OR= 6,1, IC 95%: 1,5–25; p= 0,005) y un nivel de PCR  $\geq$  40 mg/L (OR= 13,4, IC 95%: 4,6–38,8; p< 0,001). Cuando ambos factores estaban presentes, la probabilidad de fracaso sin antibióticos fue 63,7%<sup>(349)</sup>.

### Conclusiones y recomendaciones

La evidencia indica que está justificado el uso de antibiótico en las E-EPOC que requieran ingreso hospitalario, en particular en aquellos pacientes que ingresan a la UCI. En E-EPOC leves-moderadas se recomienda considerar el uso de antibiótico en pacientes con expectoración purulenta y/o nivel de PCR elevado.

Evidencia ALTA y Recomendación FUERTE para el uso de antibiótico en exacerbaciones graves y muy graves.

Evidencia ALTA y Recomendación DÉBIL en exacerbaciones leves y moderadas con expectoración purulenta y/o nivel de PCR elevado.

### Pregunta:

### ¿Son los corticosteroides sistémicos (vía oral o parenteral) efectivos en el tratamiento de las E-EPOC?

#### Justificación

Los corticosteroides sistémicos han sido utilizados en el tratamiento ambulatorio e intrahospitalario de la E-EPOC. Existen evidencias que respaldan su uso, sin embargo, persisten las controversias sobre el riesgo de efectos adversos, dosis, vía de administración y duración del tratamiento.

#### Selección de búsqueda

Se capturaron 60 referencias (MeSh: 24; Tripdatabase: 36) seleccionando 6 para responder la pregunta (3 revisiones sistemáticas y 3 ensayos clínicos aleatorizados).

#### Resumen de la evidencia

Dos revisiones sistemáticas muestran beneficios consistentes del uso de corticosteroides sistémicos (orales o parenterales) para disminuir el riesgo de fracaso terapéutico, la duración de la estancia hospitalaria, las recurrencias y readmisiones a los 30 días, la mejoría del VEF<sub>1</sub>, gases arteriales y disnea en pacientes con E-EPOC tratados en forma ambulatoria o intrahospitalaria<sup>(350,351)</sup>. Los estudios incluyen muy pocos pacientes ambulatorios por lo que las recomendaciones en estos casos deben ser tomadas con cautela.

Los resultados de tres revisiones sistemáticas y dos ensayos clínicos aleatorizados apoyan el uso de prednisona por vía oral, como primera elección (30–60 mg/día) durante 5 a 14 días o metilprednisona a dosis equivalentes<sup>(351–355)</sup>. Las evidencias indican igual efecto sobre los desenlaces clínicos al comparar esquemas de tratamiento de 5 días vs. 14 días con prednisona oral a dosis de 40 mg/día. Hay evidencias que demuestran que los esquemas de tratamiento de corta duración (5–7 días) son igualmente efectivos que los de larga duración (10–14 días). Sin embargo, con los esquemas de corta duración se ha descrito una menor frecuencia de efectos adversos como hiperglucemia e infecciones respiratorias.

En relación a la vía de administración, en términos de eficacia no hay diferencias entre la vía intravenosa u oral, sin embargo, la vía parenteral se asoció con mayor costo y complicaciones locales<sup>(352,354)</sup>. En términos de seguridad, el evento adverso más frecuente es la hiperglucemia transitoria. En aquellos pacientes exacerbadores frecuentes que requieren múltiples cursos de corticosteroides, la dosis acumulativa aumenta el riesgo de diabetes, osteoporosis, fracturas, ganancia de peso, insomnio y complicaciones oculares<sup>(355)</sup>.

### Conclusiones y recomendaciones

La evidencia indica que el uso de corticosteroides sistémicos, preferentemente por vía oral y a dosis equivalente de 40 mg/día de prednisona por 5–10 días, es eficaz y segura en el tratamiento de las exacerbaciones. Se recomienda usar de rutina la vía oral y limitar el uso de la vía parenteral.

Evidencia ALTA y Recomendación FUERTE a favor del uso de corticosteroides sistémicos orales en exacerbaciones que requieran tratamiento ambulatorio o intrahospitalario.

## E-EPOC DE TRATAMIENTO AMBULATORIO

### Condiciones generales de los pacientes

- La intensidad de los síntomas no pone en peligro la vida del paciente.
- No tiene enfermedad concomitante o está bien controlada.
- No ha tenido hospitalizaciones por E-EPOC en los seis meses anteriores.
- Tiene apoyo domiciliario adecuado<sup>(356)</sup>.
- Tolerancia bien la vía oral.

### Recomendaciones sobre el tratamiento ambulatorio

- El reconocimiento de los síntomas de exacerbación y su tratamiento temprano se asocian con un periodo de recuperación más corto, mejoría en la calidad de vida, reducción del riesgo de hospitalización, fracaso terapéutico y recurrencia<sup>(357)</sup>.
- Se recomienda realizar un interrogatorio exhaustivo y

**Tabla 11.**

Factores de riesgo para infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

Deterioro de la función pulmonar ( $VEF_1 < 30\%$ de lo esperado)
Bronquiectasias
Aislamiento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en agudización previa
Colonización bronquial por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Tratamiento antibiótico en los tres meses previos o > 4 cursos al año
Hospitalización reciente
Uso de corticosteroide oral (prednisona > 10 mg/día) en las últimas 2 semanas

examen físico para descartar los diagnósticos diferenciales.

- No se recomienda realizar pruebas de función pulmonar durante la E-EPOC.
- No se recomienda hacer estudio bacteriológico rutinariamente. La tabla 11 muestra los factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*<sup>(358)</sup>.
- Se recomienda continuar el tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada y aumentar la frecuencia de los broncodilatadores de acción corta (salbutamol, ipratropio o combinación de ambos) vía aerosol presurizado, o nebulizados. No existe evidencia que este último sistema sea mejor.

**Tabla 12.**

Broncodilatadores para el tratamiento de la E-EPOC

Terapia broncodilatadora	Inhalador de dosis medida (aerosol)	Nebulización (en 3 ml de suero fisiológico)
<b>Salbutamol</b>	Inicio 200–400 µg c/30 min. (hasta 3 veces) Mantenimiento: 200–400 µg c/4–6 hs.	Inicio 2,5 – 5 mg c/30 min. (hasta 3 veces)
<b>Ipratropio</b>	40–80 µg c/6–8 hs.	0,25–0,5 mg c/6–8 hs.
<b>Fenoterol + Ipratropio</b>	100–200 + 40–80 µg c/4–6 hs.	0,5 + 0,25 mg c/4–6 hs.
<b>Salbutamol + Ipratropio</b>	200–400 + 40–80 µg c/4–6 hs.	5 + 0,25 mg c/4–6 hs.

- La tabla 12 muestra las dosis recomendadas de los broncodilatadores de acción corta para el tratamiento de la E-EPOC.
- Se recomienda considerar el uso de antibiótico (figura 6) en pacientes con expectoración purulenta y/o nivel de PCR elevado<sup>(349)</sup>.
- Considerar el uso de corticosteroides sistémicos (prednisona vía oral 30–40 mg/día por 5–14 días o su equivalente) de acuerdo al caso (E-EPOC moderadas)<sup>(352–355)</sup>.

**Figura 6.**

Antibióticos recomendados en el tratamiento de la E-EPOC.

**Sin factores de riesgo**

Edad < 65 años  
 $VEF_1 > 50\%$   
 < 2 exacerbaciones en el año previo  
 Sin cardiopatía



- Amoxicilina- Clavulánico 875-125 mg dos veces/día (7-10 días)
- Ampicilina-Sulbactam 750 mg dos veces/día (7-10 días)
- Azitromicina 500 mg/día (5-6 días)
- Claritromicina 500 mg dos veces/día (7-10 días)
- Cefuroxima 500 mg dos veces/día (7-10 días)
- Uso de antibióticos en los 3 meses previos: rotar antibióticos

**≥ 1 factor de riesgo**

Edad ≥ 65 años  
 $VEF_1 \leq 50\%$   
 ≥ 2 exacerbaciones en el año previo  
 Con cardiopatía



- Moxifloxacina 400 mg/día (5 días)
- Levofloxacina 500 mg/día (5-10 días)
- Amoxicilina – Clavulánico 875-125 mg dos veces/día (7-10 días)  
 Si se sospecha *Pseudomonas*:
- Ciproxina 750 mg dos veces/día (10-14 días)



## Tiempo de recuperación y seguimiento

Existe una gran variabilidad en la historia natural, la frecuencia y el periodo de recuperación de las exacerbaciones entre los pacientes. El tiempo de recuperación de los síntomas y la función pulmonar después de una E-EPOC también es variable y puede ser superior a un mes en algunos casos<sup>(315,357,359)</sup>.

Se han descrito dos patrones de presentación de las E-EPOC: las de inicio repentino y las de inicio gradual (aparición de los síntomas alrededor de 4 días)<sup>(315)</sup>. Otros factores asociados con recuperación tardía ( $\geq 8$  días) son: edad avanzada, antecedentes de exacerbaciones frecuentes, hospitalizaciones previas y comorbilidad cardíaca<sup>(360)</sup>.

Durante la E-EPOC es importante instruir al paciente para que consulte nuevamente si no presenta mejoría en las primeras 72 horas. Se recomienda una consulta control dentro de los siguientes 15 días para detectar o prevenir recurrencia de las exacerbaciones<sup>(361-363)</sup>.

## E-EPOC DE TRATAMIENTO INTRAHOSPITALARIO

En pacientes con E-EPOC y criterios de hospitalización se ha recomendado realizar las siguientes evaluaciones<sup>(347)</sup>:

- **Historia Clínica.** Descartar los diagnósticos diferenciales y determinar si se interna en sala general o en la UCI.
- **Gasometría Arterial.** Está indicada ante la presencia de  $SpO_2 < 90\%$  en aire ambiente, antecedentes o sospecha clínica de hipercapnia, o criterios de ingreso a UCI (tabla 10).
- **Radiología de tórax.** Necesaria para el diagnóstico diferencial con otras condiciones respiratorias (neumotórax, neumonía, edema de pulmón y derrame pleural).
- **Electrocardiograma.** Importante para la evaluación de arritmias, trastornos de conducción y cardiopatía isquémica aguda.
- **Cultivo de esputo.** Está indicado en pacientes con exacerbación muy grave o pacientes con riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (tabla 11) o bacterias nosocomiales<sup>(364)</sup>.
- **Evaluación de enfermedades concomitantes.** Es importante evaluar el estado de control de las comorbilidades, en especial las cardiovasculares y diabetes mellitus.

## Recomendaciones del tratamiento hospitalario de la E-EPOC

La figura 7 muestra un esquema del tratamiento hospitalario.

- Existe información limitada sobre los beneficios del uso de los broncodilatadores de acción prolongada en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC que ameritan hospitalización<sup>(365,366)</sup>. Los autores de esta guía sugieren la suspensión de los mismos e iniciar tratamiento con

broncodilatadores de acción corta (salbutamol, ipratropio o combinación) en aerosol o nebulización (tabla 12). Los broncodilatadores de acción prolongada se podrán reiniciar una vez que se consiga la estabilidad clínica que permita el uso apropiado de los dispositivos inhaladores.

- Iniciar antibióticos endovenosos, considerando los patrones de resistencia locales. La selección inicial de antibiótico se describe en la figura 6. En los casos de exacerbaciones muy graves se recomienda considerar el uso de antibióticos endovenosos  $\beta$ -lactámicos activos frente a *Pseudomonas aeruginosa* (cefepima 2 gr c/8 horas, ceftazidima 2 gr c/8 horas, piperacilina-tazobactam 4,5 gr c/6 horas, imipenem 0,5-1 gr c/6-8 horas o meropenem 0,5-1 gr c/6-8 horas), solos o asociados con un aminoglucósido (tobramicina o amikacina), durante los primeros 3 a 5 días. La levofloxacina (750 mg IV c/24 horas) o ciprofloxacina (400 mg IV c/8 horas) pueden sustituir al aminoglucósido en caso de existir contraindicaciones para el empleo de estos y la cepa sea sensible<sup>(367)</sup>.
- El uso de corticosteroide endovenoso u oral en exacerbaciones graves sigue la misma pauta del tratamiento ambulatorio pero usualmente se recomienda administrar las primeras dosis por vía endovenosa (metilprednisolona 10-20 mg c/8 horas o hidrocortisona 25-50 mg c/6 horas) seguida de la vía oral (prednisona 40 mg/día).<sup>(352-355)</sup> En caso de intolerancia al uso de medicamentos por vía oral, se recomienda continuar la vía endovenosa y hacer el cambio a prednisona oral lo antes posible completando 5-10 días de tratamiento<sup>(350-354)</sup>.
- Iniciar oxigenoterapia, cuando el paciente presenta  $SpO_2 < 90\%$  o  $PaO_2 < 60$  mmHg (ver texto de oxigenoterapia).
- Iniciar VMNI en pacientes con falla respiratoria hipercápnica que no responden a terapia convencional ( $pH > 7,25$  y  $< 7,35$ )<sup>(368-370)</sup>.

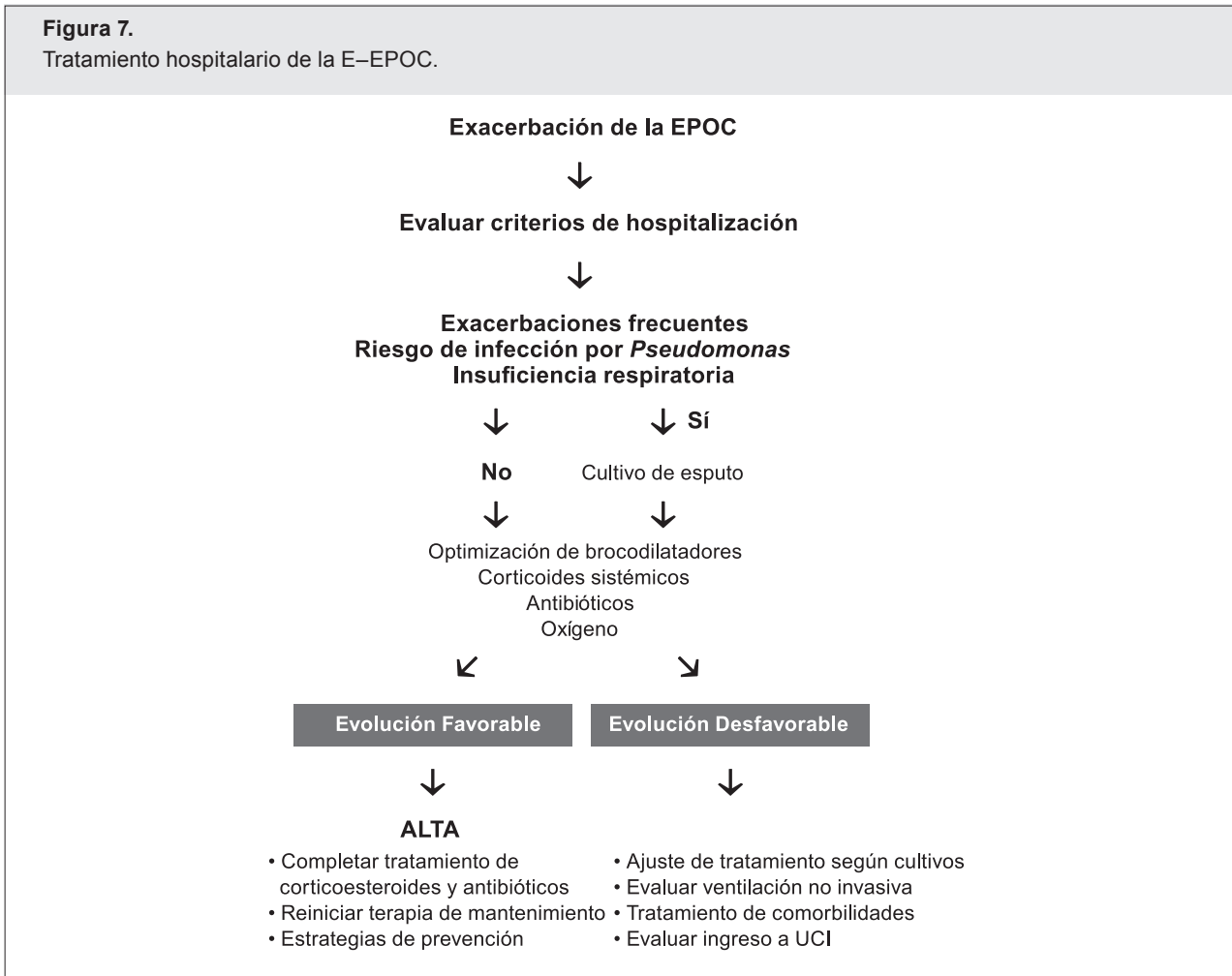
La eficacia clínica de la budesonida nebulizada (1-2 mg c/6 horas) sobre la función pulmonar y gases arteriales es similar a la prednisona oral (40 mg/día), sin el problema de hiperglucemia pero con un costo superior y mayor complejidad en su administración<sup>(371-373)</sup>. No recomendamos el uso de corticosteroides nebulizados en el tratamiento de las exacerbaciones moderadas a graves que requieren hospitalización, particularmente en aquellas graves que requieren UCI. Estos solo deben ser considerados en pacientes con diabetes o aquellos exacerbadores frecuentes para disminuir la dosis acumulativa de esteroides.

El uso de metilxantinas (teofilina o aminofilina) en las E-EPOC no mejora los síntomas, la función pulmonar ni la evolución hospitalaria<sup>(374)</sup>.

## Oxigenoterapia

No hay suficiente evidencia para apoyar diferentes modalidades de administrar el oxígeno en el ámbito pre-hospita-

**Figura 7.**  
 Tratamiento hospitalario de la E-EPOC.



lario de la E-EPOC<sup>(375,376)</sup>. Sin embargo, se ha sugerido que el uso de oxígeno titulado en la ambulancia para mantener una SpO<sub>2</sub> entre 88–92% se asocia con disminución en la mortalidad y menor incidencia de acidosis hipercápnica, sin efecto en los requerimientos de ventilación mecánica ni estancia hospitalaria. Se recomienda seguir las siguientes pautas de tratamiento con oxígeno, tanto en el ámbito pre como intrahospitalario:

- Titular oxígeno vía cánula nasal (iniciar con 2 litros por minuto) o máscara de Venturi (FiO<sub>2</sub> 0,24–0,28) para mantener una SpO<sub>2</sub> > 88% o PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg sin provocar acidosis respiratoria (pH < 7,30), evaluada con gasometría a los 30 minutos de iniciada la terapia. Usar aire comprimido y no oxígeno al realizar las nebulizaciones para evitar la elevación de la PaCO<sub>2</sub> y acidosis respiratoria en pacientes con hipercapnia previa.
- En aquellos pacientes que persisten con hipoxemia, se debe considerar la administración de FiO<sub>2</sub> más altas si no provocan acidosis respiratoria y/o iniciar soporte ventilatorio.

### Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI)

- Está indicada en aquellos pacientes con falla respiratoria hipercápnica que no responden a terapia convencional. En estos pacientes se recomienda el uso de VMNI como medida de primera línea<sup>(368–370)</sup>.
- Es importante evaluar los cambios de la frecuencia respiratoria, PCO<sub>2</sub>, pH y Glasgow a la hora y 2 horas después de iniciar la VMNI. Si el paciente no mejora, proceder a intubar y conectar a ventilación mecánica invasiva.

La VMNI es un método para proveer asistencia respiratoria sin necesidad de intubación endotraqueal. Se recomienda como primera elección en las E-EPOC con insuficiencia respiratoria hipercápnica y se utiliza en centros donde existe esta modalidad ventilatoria con un equipo profesional experimentado. Los criterios de inclusión y sus contraindicaciones relativas se describen en la tabla 13.

Los estudios de VMNI en las E-EPOC han demostrado disminución del trabajo respiratorio, acidosis respiratoria, mortalidad, necesidad de intubación, tiempo de hospitalización y complicaciones<sup>(368–370)</sup>.

**Tabla 13.**

Selección de pacientes para Ventilación Mecánica No Invasiva

Criterios de Inclusión	Contraindicaciones
Disnea moderada a severa	Paro cardiorespiratorio
Taquipnea > 30 rpm	Cardiopatía isquémica o arritmia cardíaca inestable
Paciente capaz de mantener vía aérea permeable	Inestabilidad hemodinámica (PAS < 90 mmHg)
pH > 7,25 y < 7,35; PaCO <sub>2</sub> > 50	Apnea
PaO <sub>2</sub> < 60 o PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> < 200	Obstrucción de vía aérea alta
Sin neumotórax en Rx tórax	Trauma o quemadura facial
Glasgow > 11 puntos	Hemorragia digestiva superior
APACHE II < 29	Glasgow < 11 puntos Paciente rehusa

Su uso es más costo efectivo que el tratamiento estándar y en lugares donde existe un equipo profesional experimentado se puede llevar a cabo fuera de la UCI.

### Ventilación Mecánica Invasiva

Los criterios de intubación y ventilación mecánica invasiva se muestran en la tabla 14<sup>(377)</sup>.

### Criterios de alta hospitalaria

El alta hospitalaria se considerará cuando se ha producido la estabilidad clínica y gasométrica que le permita al paciente controlar su enfermedad en el domicilio, aunque persista hipoxemia leve y/o hipercapnia sin alteración del pH<sup>(378,379)</sup>. Siempre será recomendable una visita médica a las dos se-

**Tabla 14.**

Criterios de intubación y ventilación invasiva

Paro respiratorio
Signos progresivos de fatiga respiratoria
Coma o empeoramiento del estado de consciencia
Inestabilidad hemodinámica
Deterioro del intercambio gaseoso a pesar de manejo médico máximo
Fallo terapéutico o no tolerancia de la VMNI

manas siguientes al alta, ya que en este período una cuarta parte de los pacientes puede presentar un empeoramiento con mayor riesgo de readmisiones<sup>(361-363)</sup>.

### Rehabilitación pulmonar en E-EPOC

La RP puede efectuarse con seguridad durante las E-EPOC graves en la medida que el estado del paciente lo permita<sup>(380-382)</sup>. Los resultados de algunos estudios sugieren que la RP es una intervención efectiva y segura para reducir los ingresos hospitalarios, la mortalidad y mejorar la calidad de vida en los pacientes con EPOC que han sufrido recientemente una exacerbación<sup>(383)</sup>.

No hay diferencias entre la RP temprana y tardía, ni en los diferentes niveles de intensidad por lo que debe indicarse de acuerdo a las posibilidades de cada paciente<sup>(380,384,385)</sup>. El entrenamiento de resistencia del cuádriceps y la movilización precoz de los pacientes ha demostrado que trae beneficios medibles por pruebas de función pulmonar e impacta favorablemente en la RP post-exacerbación<sup>(381,386,387)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395–400.
2. Glasziou P, Del Mar CH, Salisbury J. Evidence-based Medicine Workbook. Finding and applying the best evidence to improve patient care. BMJ Books; 2003.
3. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest*. 2006;129(1):174–81.
4. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):1015–21.
5. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(1):44–52.
6. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1184–92.
7. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347–65.
8. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC): Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7):247–57.
9. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932–46.
10. Hurd SS, Lenfant C. COPD: good lung health is the key. *Lancet*. 2005;366:1832–4.
11. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–128.
12. Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Viegi G, Cruz a a, Khaltaev N, et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J*. 2010;36:995–1001.
13. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370:765–73.
14. Ford ES, Croft JB, Mannino DM, Wheaton AG, Zhang X, Giles WH. COPD surveillance—United States, 1999–2011. *Chest*. 2013;144(1):284–305.
15. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:457–94.
16. Ford ES, Mannino DM, Zhao G, Li C, Croft JB. Changes in mortality among US adults with COPD in two national cohorts recruited from 1971–1975 and 1988–1994. *Chest*. 2012;141(1):101–10.
17. Gershon AS, Wang C, Wilton AS, Raut R, To T. Trends in chronic obstructive pulmonary disease prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada, 1996 to 2007: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2010;170(6):560–5.
18. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med*. 2000;160(11):1683–9.
19. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118(4):981–9.
20. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(8):753–60.
21. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370(9589):741–50.
22. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523–32.
23. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875–81.
24. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343–9.
25. Pérez-Padilla R, Hallal PC, Vázquez-García JC, Muiño A, Márquez M, López MV, et al. Impact of bronchodilator use on the prevalence of COPD in population-based samples. *COPD*. 2007;4(2):113–20.
26. Tálamo C, de Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest*. 2007;131(1):60–7.
27. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, Lopez-Varela MV, Montes de Oca M, Muiño A, et al. Reliability of FEV1/FEV6 to diagnose airflow obstruction compared with FEV1/FVC: the PLATINO longitudinal study. *PLoS One*. 2013;8(8):e67960.
28. Menezes AM, Lopez M V, Hallal PC, Muiño A, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Prevalence of smoking and incidence of initiation in the Latin American adult population: the PLATINO study. *BMC Public Health*. 2009;9:151.
29. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374(9691):733–43.
30. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest*. 2010;138(1):20–31.
31. Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011;66(3):232–9.
32. Regalado J, Pérez-Padilla R, Sansores R, Páramo Ramirez JL, Brauer M, Paré P, et al. The effect of biomass burning on respiratory symptoms and lung function in rural Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):901–5.
33. Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):122–9.
34. Downs SH, Schindler C, Liu L-JS, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med*. 2007;357(23):2338–47.
35. Schindler C, Künzli N, Bongard JP, Leuenberger P, Karrer W, Rapp R, et al. Short-term variation in air pollution and in average lung function among never-smokers. The Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):356–61.
36. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J*. 1997;10(5):1064–71.
37. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for the elderly in Detroit, Michigan. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(3):648–55.
38. Burnett RT, Dales R, Krewski D, Vincent R, Dann T, Brook JR. Associations between ambient particulate sulfate and admissions to Ontario hospitals for cardiac and respiratory diseases. *Am J Epidemiol*. 1995;142(1):15–22.
39. Lindberg A, Jonsson A-C, Rönmark E, Lundgren R, Larsson L-G, Lundbäck B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest*. 2005;127(5):1544–52.
40. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752–63.
41. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2002;156(8):738–46.
42. Jordan RE, Cheng KK, Miller MR, Adab P. Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease: cross-sectional analysis of data from the Health Survey for England. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000153.
43. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez M V, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1180–5.
44. Ehrlich RI, Adams S, Baatjies R, Jeebhay MF. Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis: a review of South African studies. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(7):886–91.
45. Silverman EK, Miletich JP, Pierce JA, Sherman LA, Endicott SK, Broze GJ, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency. High prevalence in the St. Louis area determined by direct population screening. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(4):961–6.
46. Campos M, Shmuels D, Walsh J. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency in the US. *Am J Med*. 2012;125(7):623–4.
47. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693–718.
48. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J*. 1997;10(4):822–7.

49. Sørheim I-C, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010;65(6):480-5.
50. Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la mujer: cuantificación del problema, determinantes y acciones propuestas. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(6):223-9.
51. Lopez Varela M V, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muiño a, Perez-Padilla R, Tálamo C, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1034-41.
52. De Torres JP, Casanova C, Hernández C, Abreu J, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest*. 2005;128(4):2012-6.
53. De Torres JP, Cote CG, López M V, Casanova C, Díaz O, Marin JM, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(3):528-35.
54. Martínez FJ, Curtis JL, Sciurba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):243-52.
55. Dransfield MT, Washko GR, Foreman MG, Estepar RSJ, Reilly J, Bailey WC. Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD. *Chest*. 2007;132(2):464-70.
56. Celli B, Vestbo J, Jenkins CR, Jones PW, Ferguson GT, Calverley PM, et al. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):317-22.
57. Gonzalez A V, Suissa S, Ernst P. Gender differences in survival following hospitalisation for COPD. *Thorax*. 2011;66(1):38-42.
58. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-53.
59. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2445-54.
60. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-85.
61. Macnee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2007;28(3):479-513
62. Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Resp Res*. 2006;7:73.
63. Cortijo J, Mata M, Milara J, Donet E, Gavalda A, Miralpeix M, et al. Acridinium inhibits cholinergic and tobacco smoke-induced MUC5AC in human airways. *Eur Respir J*. 2011;37(2):244-54.
64. Iwase N, Sasaki T, Oshiro T, Tamada T, Nara M, Sasamori K, et al. Differential effect of epidermal growth factor on serous and mucous cells in porcine airway submucosal gland. *Respir Physiol Neurobiol*. 2002;132(3):307-19.
65. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:381-90.
66. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, O'Shaughnessy T, Ram FSF, Qiu Y, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J*. 2007;30(3):467-71.
67. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J*. 2008;32(4):844-53.
68. Kohansal R, Martínez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3-10.
69. Pinto-Plata V, Casanova C, Müllerova H, de Torres JP, Corado H, Varo N, et al. Inflammatory and repair serum biomarker pattern: association to clinical outcomes in COPD. *Respir Res*. 2012;13:71.
70. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1065-72.
71. Murphy DE, Panos RJ. Diagnosis of COPD and clinical course in patients with unrecognized airflow limitation. *Int J Chron Obst Pulm Dis*. 2013;8:199-208.
72. Lu M, Yao W, Zhong N, Zhou Y, Wang C, Chen P, et al. Asymptomatic patients of chronic obstructive pulmonary disease in China. *Chin Med J*. 2010;123(12):1494-9.
73. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Tálamo C, Halbert RJ, Moreno D, Lopez MV, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(1):29-35.
74. Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, Siafakas N, van der Molen T. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. *Prim Care Respir J*. 2011;20(3):257-68.
75. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957-63.
76. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013;11:181.
77. 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(12):1128-38.
78. Postma DS, Anzueto AR, Jenkins C, Make BJ, Similowski T, Östlund O, et al. Factor analysis in predominantly severe COPD: identification of disease heterogeneity by easily measurable characteristics. *Respir Med*. 2013;107(12):1939-47.
79. Castaldi PJ, San José Estépar R, Mendoza CS, Hersh CP, Laird N, Crapo JD, et al. Distinct quantitative computed tomography emphysema patterns are associated with physiology and function in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(9):1083-90.
80. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261(1):274-82.
81. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):233-9.
82. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:598-604.
83. Dirksen A, MacNee W. The search for distinct and clinically useful phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(9):1045-6.
84. De Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS one*. 2013;8(5):e62985.
85. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12:127.
86. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med*. 2013;107(7):1053-60.
87. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest*. 2011;140(3):626-33.
88. Lu M, Yao W, Zhong N, Zhou Y, Wang C, Chen P, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in the absence of chronic bronchitis in China. *Respirology*. 2010;15(7):1072-8.
89. De Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2012;40(1):28-36.
90. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson J-A, Nilsson PM, Löfdahl C-G. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res*. 2005;6:98.
91. Burgel P-R, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135(4):975-82.
92. Price D, Freeman D, Cleland J, Kaplan A, Cerasoli F. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. *Prim Care Respir J*. 2011;20(1):15-22.
93. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2009;374(9691):721-32.
94. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37(2):264-72.
95. O'Donnell DE, Guenette JA, Maltais F, Webb KA. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest*. 2012;141(3):753-62.
96. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6.
97. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest*. 1993;104(1):254-8.
98. Gallego MC, Samaniego J, Alonso J, Sánchez A, Carrizo S, Marín JM. Disnea en la EPOC: Relación la escala MMRC y la disnea inducida por el test de marcha y el ejercicio cardiopulmonar máximo. *Arch Bronconeumol*. 2002;38(3):112-6.
99. Serrano J, De Jesús-Berrios Y, Santos RA, Dexter D, Nazario CM, Montalvo F. Adaptation of the Medical Research Council Dyspnea Scale and the Oxygen Cost Diagram for its use in Puerto Rico. *P R Health Sci J*. 2007;26(2):135-40.



100. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122.
101. Mahler DA, Ward J, Waterman LA, Baird JC. Longitudinal changes in patient-reported dyspnea in patients with COPD. *COPD.* 2012;9(5):522–7.
102. Mahler DA, Ward J, Waterman LA, McCusker C, Zuwallack R, Baird JC. Patient-reported dyspnea in COPD reliability and association with stage of disease. *Chest.* 2009;136(6):1473–9.
103. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med.* 2007;101(1):146–53.
104. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Analysis of longitudinal changes in dyspnea of patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational study. *Respir Res.* 2012;13:85.
105. Roche N, Chavannes NH, Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir Res.* 2013;14:112.
106. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med.* 2011;105(8):1118–28.
107. Novosad SA, Barker AF. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(2):133–9.
108. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax.* 2008;63(12):1046–51.
109. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948–68.
110. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543–54.
111. Anthonisen NR, Lindgren PG, Tashkin DP, Kanner RE, Scanlon PD, Connett JE. Bronchodilator response in the lung health study over 11 yrs. *Eur Respir J.* 2005;26(1):45–51.
112. Ben Saad H, Préfaut C, Tabka Z, Zbidi A, Hayot M. The forgotten message from gold: FVC is a primary clinical outcome measure of bronchodilator reversibility in COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(5):767–73.
113. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax.* 2009; 64(8):728–35.
114. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax.* 2008 ;63(5):402–7.
115. Price D, Crockett A, Arne M, Garbe B, Jones RCM, Kaplan A, et al. Spirometry in primary care case identification, diagnosis and management of COPD. *Prim Care Resp J.* 2009;18(3):216–23.
116. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155(3):179–91.
117. Lin K, Watkins B, Johnson T, Rodriguez JA, Barton MB. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;148(7):535–43.
118. Kohansal R, Martínez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 ;180(1):3–10.
119. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, Isonaka S, Halbert RJ. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest.* 2006;129(6):1531–9.
120. Zielniński J, Bednarek M. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest.* 2001;119(3):731–6.
121. Haroon S, Aday P, Griffin C, Jordan R. Case finding for chronic obstructive pulmonary disease in primary care: a pilot randomised controlled trial. *Br J Gen Pract.* 2013;63(606):e55–62.
122. Jithoo A, Enright PL, Burney P, Buist A S, Bateman ED, Tan WC, et al. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Eur Respir J.* 2013;41(3):548–55.
123. Bunker J, Hermiz O, Zwar N, Dennis SM, Vagholkar S, Crockett A, et al. Feasibility and efficacy of COPD case finding by practice nurses. *Aus Fam Phys.* 2009;38(10):826–30.
124. Van Schayck CP, Loozen JMC, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ.* 2002;324(7350):1370.
125. Jordan RE, Lam KH, Cheng KK, Miller MR, Marsh JL, Ayres JG, et al. Case finding for chronic obstructive pulmonary disease: a model for optimising a targeted approach. *Thorax.* 2010;65(6):492–8.
126. Hamers R, Bontemps S, van den Akker M, Souza R, Penaforte J, Chavannes N. Chronic obstructive pulmonary disease in Brazilian primary care: Diagnostic competence and case-finding. *Prim Care Respir J.* 2006;15(5):299–306.
127. Castillo D, Guayta R, Giner J, Burgos F, Capdevila C, Soriano JB, et al. COPD case finding by spirometry in high-risk customers of urban community pharmacies: a pilot study. *Respir Med.* 2009;103(6):839–45.
128. Løkke A, Ulrik CS, Dahl R, Plauborg L, Dollerup J, Kristiansen LC, et al. Detection of previously undiagnosed cases of COPD in a high-risk population identified in general practice. *COPD.* 2012;9(5):458–65.
129. Ulrik CS, Løkke A, Dahl R, Dollerup J, Hansen G, Cording PH, et al. Early detection of COPD in general practice. *Int J Chron Obst Pulm Dis.* 2011;6:123–7.
130. Vandevoorde J, Verbanck S, Gijssels L, Schuermans D, Devroey D, De Backer J, et al. Early detection of COPD: a case finding study in general practice. *Respir Med.* 2007;101(3):525–30.
131. Buffels J, Degryse J, Heyrman J, Decramer M. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDAS-CO Study. *Chest.* 2004;125(4):1394–9.
132. Sansores RH, Ramírez-Venegas A, Hernández-Zenteno R, Mayar-Maya ME, Pérez-Bautista OG, Velázquez Uncal M. Prevalence and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among smokers at risk. A comparative study of case-finding vs. screening strategies. *Respir Med.* 2013;107(4):580–6.
133. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, Blouin M, Tan WC, Davis LL, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ.* 2010;182(7):673–8.
134. Takahashi T, Ichinose M, Inoue H, Shirato K, Hattori T, Takishima T. Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings. *Respirology.* 2003;8(4):504–8.
135. Schirnhöfer L, Lamprecht B, Firlie N, Kaiser B, Buist A S, Halbert RJ, et al. Using targeted spirometry to reduce non-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2011;81(6):476–82.
136. Tinkelman DG, Price D, Nordyke RJ, Halbert RJ. COPD screening efforts in primary care: what is the yield? *Prim Care Respir J.* 2007;16(1):41–8.
137. Konstantikaki V, Kostikas K, Minas M, Batavanis G, Daniil Z, Gourgoulianis KI, et al. Comparison of a network of primary care physicians and an open spirometry programme for COPD diagnosis. *Respir Med.* 2011;105(2):274–81.
138. Cui J, Zhou Y, Tian J, Wang X, Zheng J, Zhong N, et al. A discriminant function model as an alternative method to spirometry for COPD screening in primary care settings in China. *J Thor Dis.* 2012;4(6):594–600.
139. Kögler H, Metzendorf N, Glaab T, Welte T. Preselection of patients at risk for COPD by two simple screening questions. *Respir Med.* 2010;104(7):1012–9.
140. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest.* 2002;121(2):370–6.
141. Saha A, Barma P, Biswas A, Ghosh S, Malik T, Mitra M, et al. A study of correlation between body mass index and GOLD staging of chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Assoc Chest Physician.* 2013;1(2):58–61.
142. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925–31.
143. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):155–61.
144. Casas A, Vilaro J, Rabinovich R, Mayer A, Barberà JA, Rodríguez-Roisin R, et al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest.* 2005;128(1):55–61.
145. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, Vestbo J, Calverley PMA, Pinto-Plata V, et al. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2010;104(6):849–57.
146. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barberà JA, Rodríguez-Roisin R, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;20(3):564–9.
147. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest.* 2007;132(6):1778–85.
148. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J.* 2011;37(1):150–6.
149. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest.* 2008;134(4):746–52.
150. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral R, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J.* 2004;23(1):28–33.
151. González-García M, Maldonado Gomez D, Torres-Duque CA, Barrero M, Jaramillo Villegas C, Pérez JM, et al. Tomographic and functional

- findings in severe COPD: comparison between the wood smoke-related and smoking-related disease. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):147-54.
152. González M, Páez S, Jaramillo C, Barrero M MD. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por humo de leña en mujeres. Comparación con la EPOC por cigarrillo. *Acta Med Colomb*. 2004;29:17-25.
  153. Moreira MA, Barbosa MA, Queiroz MC, Antonelli M, Teixeira K, Torres PP, et al. Pulmonary changes on HRCT scans in nonsmoking females with COPD due to wood smoke exposure. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):155-63.
  154. Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, Wilson CG, Curran-Everett D, Stinson DS, et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Roentgenol*. 2013;201(3):W460-70.
  155. Xie X, de Jong PA, Oudkerk M, Wang Y, Ten Hacken NHT, Miao J, et al. Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012;22(10):2085-93.
  156. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
  157. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28(6):1245-57.
  158. Agustí A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1129-37.
  159. Patel ARC, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Exp Rev Respir Med*. 2011;5(5):647-62.
  160. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*. 2005;128(4):2005-11.
  161. Burgel P-R, Escamilla R, Perez T, Carré P, Caillaud D, Chanez P, et al. Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life. *Respir Med*. 2013;107(2):233-41.
  162. Schnell K, Weiss CO, Lee T, Krishnan JA, Leff B, Wolff JL, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med*. 2012;12:26.
  163. Baty F, Putora PM, Isenring B, Blum T, Brutsche M. Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study. *PLoS One*. 2013;8(5):e63285.
  164. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VPM, Buijze PLB, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728-35.
  165. López Varela MV, Montes de Oca M, Halbert R, Muiño A, Tálamo C, Pérez-Padilla R, et al. Comorbilidades y estado de salud n individuos con o sin EPOC en cinco ciudades de América Latina: Estudio Platino. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(11):468-74.
  166. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128(4):2068-75.
  167. Müllerova H, Agustí A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144(4):1163-78.
  168. Lee CT-C, Mao I-C, Lin C-H, Lin S-H, Hsieh M-C. Chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(11):1113-9.
  169. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, Hubbard RB, Tata LJ. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis. *J Thor Oncol*. 2013;8(1):6-11.
  170. Romme EA, Smeenk FW, Rutten EP, Wouters EF. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(4):397-410.
  171. Putman-Casdorph H, McCrone S. Chronic obstructive pulmonary disease, anxiety, and depression: state of the science. *Heart Lung*. 2009;38(1):34-47.
  172. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-40.
  173. Puhan MA, García-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374:704-11.
  174. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):544-9.
  175. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1856-61.
  176. Fan VS, Curtis JR, Tu S-P, McDonell MB, Fihn SD. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest*. 2002;122(2):429-36.
  177. Mannino DM, Reichert MM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an adult population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):985-90.
  178. Dijk WD, Bemt Lv, Haak-Rongen S, Bischoff E, Weel Cv, et al. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. *Respir Res*. 2011;12(1):151.
  179. Puhan M a, Hansel NN, Sobradillo P, Enright P, Lange P, Hickson D, et al. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open*. 2012;2(6).
  180. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Capelastegui A. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM*. 2006;99(11):751-9.
  181. Kostianev SS, Hodgev VA, Iluchev DH. Multidimensional system for assessment of COPD patients. Comparison with BODE index. *Fol Med*. 2008;50(4):29-38.
  182. Mehrotra N, Freire AX, Bauer DC, Harris TB, Newman AB, Kritchevsky SB, et al. Predictors of mortality in elderly subjects with obstructive airway disease: the PILE score. *Ann Epidemiol*. 2010;20(3):223-32.
  183. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103(5):692-9.
  184. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stållberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J*. 2012;21(3):295-301.
  185. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:521-6.
  186. Williams JE, Green RH, Warrington V, Steiner MC, Morgan MDL, Singh SJ. Development of the i-BODE: validation of the incremental shuttle walking test within the BODE index. *Respir Med*. 2012;106(3):390-6.
  187. Esteban C, Arostegui I, Moraza J, Aburto M, Quintana JM, Esteban-Izquierdo J, et al. Development of a decision tree to assess the severity and prognosis of stable COPD. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1294-300.
  188. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: the COCOMICS study. *Eur Respir J*. 2013;42(2):323-32.
  189. Effing T, Monnikhof EM, van der Valk PDLPM, van der Palen J, van Herwaarden CLA, Partidge MR, et al. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD002990.
  190. Warnier MJ, van Riet EES, Rutten FH, De Bruin ML, Sachs APE. Smoking cessation strategies in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;41(3):727-34.
  191. Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorza Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano Reina S, et al. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con la EPOC. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49(8):354-63.
  192. Jiménez Ruiz CA, Ramos Pinedo A, Cicero Guerrero A, Mayayo Ulibarri M, Cristobal Fernández M, Lopez Gonzalez G. Characteristics of COPD smokers and effectiveness and safety of smoking cessation medications. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(9):1035-9.
  193. Aveyard P, Begh R, Parsons A, West R. Brief opportunistic smoking cessation interventions: a systematic review and meta-analysis to compare advice to quit and offer of assistance. *Addiction*. 2012;107(6):1066-73.
  194. Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):37-43.
  195. 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.
  196. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006103.
  197. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J*. 2009;34(3):634-40.
  198. Romieu I, Riojas-Rodríguez H, Marrón-Mares AT, Schillmann A, Pérez-Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(7):649-56.
  199. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*. 2006;100(8):1349-55.

200. Montes de Oca M, Talamo C, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muñio A, Lopez MV, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med*. 2008;102(5):642–50.
201. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1791–7.
202. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(1):79–83.
203. Chailleux E, Laaban J-P, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest*. 2003;123(5):1460–6.
204. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):e43892.
205. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD000998.
206. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1385–95.
207. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2013;18(4):616–29.
208. Vorriink SN, Kort HS, Troosters T, Lammers J-WJ. Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. *Respiratory Res*. 2011;12:33.
209. Van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, Langer D, Burtin C, Decramer M, et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax*. 2013;68(10):962–3.
210. Park SK, Richardson CR, Holleman RG, Larson JL. Physical activity in people with COPD, using the National Health and Nutrition Evaluation Survey dataset (2003–2006). *Heart Lung*. 2013;42(4):235–40.
211. García-Río F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, López-Collazo E, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):506–12.
212. Pitta F, Takaki MY, Oliveira NH de, Sant'anna TJP, Fontana AD, Kovelis D, et al. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir Med*. 2008;102(8):1203–7.
213. Bossenbroek L, de Greef MH, Wempe JB, Krijnen WP, Ten Hacken NH. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD*. 2011;8(4):306–19.
214. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K-C, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011;140(2):331–42.
215. García-Río F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest*. 2012;142(2):338–46.
216. García-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.
217. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD009552.
218. Beeh KM, Beier J. The short, the long and the “ultra-long”: why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther*. 2010;27(3):150–9.
219. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD006101.
220. Kew KM, Mavergames C, Walters JAE. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD010177.
221. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD009157.
222. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting  $\beta$ -agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest*. 2012;142(5):1104–10.
223. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):524–33.
224. Decramer ML, Hanania NA, Lötvalld JO, Yawn BP. The safety of long-acting  $\beta$ 2-agonists in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:53–64.
225. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology*. 2011;16(2):350–8.
226. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2013;13:26.
227. Chung VCH, Ma PHX, Hui DSC, Tam WWS, Tang JL. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(8):e70784.
228. Jiang F-M, Liang Z-A, Zheng Q-L, Wang R-C, Luo J, Li C-T. Safety and efficacy of 12-week or longer indacaterol treatment in moderate-to-severe COPD patients: a systematic review. *Lung*. 2013;191(2):135–46.
229. Cope S, Donohue JF, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M, et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD – a network meta-analysis. *Respir Res*. 2013;14:100.
230. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD009285.
231. Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respir Care*. 2011;56(4):477–87.
232. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1491–501.
233. Karabis A, Lindner L, MocarSKI M, Huisman E, Greening A. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:405–23.
234. Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, Llovera AR, Kirsten A-M, Falqués M, et al. Efficacy of aclidinium bromide 400  $\mu$ g twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest*. 2012;141(3):745–52.
235. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG.  $\beta$ 2-agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):690–6.
236. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(2):204–11.
237. Van Noord JA, Smeets JJ, Drenth BM, Rascher J, Pivovarova A, Hamilton AL, et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel  $\beta$ (2)-agonist olodaterol in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24(6):666–72.
238. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, Shim J-J, Crim C, Sanford L, et al. The efficacy and safety of the novel long-acting  $\beta$ 2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest*. 2012;142(1):119–27.
239. Feldman G, Walker RR, Brooks J, Mehta R, Crater G. 28-Day safety and tolerability of umeclidinium in combination with vilanterol in COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(6):465–71.
240. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church a. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med*. 2013;107(10):1538–46.
241. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1136–42.
242. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATAIN study. *Eur Respir J*. 2012;40(4):830–6.
243. Woods JA, Nealy KL, Barrons RW. Aclidinium bromide: an alternative long-acting inhaled anticholinergic in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother*. 2013;47(7–8):1017–28.
244. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord J a, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011;12(1):156.
245. Tal-Singer R, Cahn A, Mehta R, Preece A, Crater G, Kelleher D, et al. Initial assessment of single and repeat doses of inhaled umeclidinium in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomised studies. *Eur J Pharmacol*. 2013;701(1–3):40–8.
246. Ram FSF, Jardin JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2005;99(2):135–44.
247. Ram FS, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD003902.
248. Molfini NA, Zhang P. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(3):261–6 2006;1(3):261–6.



249. Hirano T, Yamagata T, Gohda M, Yamagata Y, Ichikawa T, Yanagisawa S, et al. Inhibition of reactive nitrogen species production in COPD airways: comparison of inhaled corticosteroid and oral theophylline. *Thorax*. 2006;61(9):761-6.
250. Culpitt S V, de Matos C, Russell RE, Donnelly LE, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(10):1371-6.
251. Kobayashi M, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Shibuya E, Tanino Y, Tanino M, et al. Effect of low-dose theophylline on airway inflammation in COPD. *Respirology*. 2004;9(2):249-54.
252. Barnes PJ. Theophylline for COPD. *Thorax*. 2006;61(9):742-4.
253. Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, Troy S, Qiu Y, Zhu J, et al. Antiinflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):976-82.
254. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD002309.
255. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD002991.
256. De Coster DA, Jones M, Thakrar N. Beclomethasone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD009769.
257. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD003794.
258. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013;68(11):1029-36.
259. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD006829.
260. Spencer S, Karner C, Cates CJ, Evans DJ. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD007033.
261. Dong Y-H, Lin H-H, Shau W-Y, Wu Y-C, Chang C-H, Lai M-S. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*. 2013;68(1):48-56.
262. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta 2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta 2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4):CD008989.
263. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodríguez J a. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):40-7.
264. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax*. 2012;67(9):781-8.
265. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):199-209.
266. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1484-94.
267. Agusti A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):507-13.
268. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89.
269. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD007891.
270. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):19-26.
271. Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta 2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD009039.
272. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta 2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD008532.
273. Cazzola M, Andò F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20(5):556-61.
274. Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim Y-K, Shim J-J, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med*. 2012;106(3):382-9.
275. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD001287.
276. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PNR, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9470):1552-60.
277. Long-term oxygen therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12(7):1-64.
278. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.
279. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*. 2013;68 2: 1-30.
280. Mendes de Oliveira JC, Studart Leitão Filho FS, Malosa Sampaio LM, Negrinho de Oliveira AC, Hirata RP, Costa D, et al. Outpatient vs. home-based pulmonary rehabilitation in COPD: a randomized controlled trial. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(6):401-8.
281. Dias FD, Sampaio LM, da Silva GA, Gomes EL, do Nascimento ES, Alves VL, et al. Home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:537-44.
282. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, Hensley MJ, Hepworth R, Lasserson TJ, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001001.
283. Huang W, Wang WR, Deng B, Tan YQ, Jiang GY, Zhou HJ, et al. Several clinical interests regarding lung volume reduction surgery for severe emphysema: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *J Cardiothor Surg*. 2011;6:148.
284. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):881-93.
285. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1233-44.
286. Berger RL, Decamp MM, Criner GJ, Celli BR. Lung volume reduction therapies for advanced emphysema: an update. *Chest*. 2010;138(2):407-17.
287. Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(6):303-9.
288. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(10):1104-22.
289. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD002878.
290. Shi J, Xu J, Sun W, Su X, Zhang Y, Shi Y. Effect of noninvasive, positive pressure ventilation on patients with severe, stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Chin Med J*. 2013;126(1):140-6.
291. Janssen DJA, Curtis JR, Au DH, Spruit MA, Downey L, Schols JMGA, et al. Patient-clinician communication about end-of-life care for Dutch and US patients with COPD. *Eur Respir J*. 2011;38(2):268-76.
292. Momen N, Hadfield P, Kuhn I, Smith E, Barclay S. Discussing an uncertain future: end-of-life care conversations in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic literature review and narrative synthesis. *Thorax*. 2012;67(9):777-80.
293. Horton R, Rucker G, Dale A, Young J, Hernandez P, Sinuff T. Implementing a palliative care trial in advanced COPD: a feasibility assessment (the COPD IMPACT study). *J Palliat Med*. 2013;16(1):67-73.
294. Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, Fahy BF, Hansen-Flaschen J, Hefner JE, et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(8):912-27.
295. Escarriabill J, Soler Cataluña JJ, Hernández C, Servera E. Recomendaciones de los cuidados finales de la vida encapitados con EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(6):297-303.

296. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J*. 2003;41:46s–53s.
297. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1224–38.
298. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117:398S–401S.
299. Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik a, Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847–52.
300. Halpin DMG, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:653–61.
301. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59(5):387–95.
302. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418–22.
303. Spencer S, Calverley PMA, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(5):698–702.
304. Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prütz C, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2002;96(9):700–8.
305. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002;121(5):1449–55.
306. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MPMH. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2004;98(9):883–91.
307. O'Reilly JF, Williams AE, Rice L. Health status impairment and costs associated with COPD exacerbation managed in hospital. *Int J Clin Pract*. 2007;61(7):1112–20.
308. Ai-Ping C, Lee K-H, Lim T-K. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest*. 2005;128(2):518–24.
309. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995;274(23):1852–7.
310. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J*. 2011;37(3):508–15.
311. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124(2):459–67.
312. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(2):234–41.
313. McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;132(6):1748–55.
314. Connors AF, Dawson N V, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959–67.
315. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax*. 2012;67(3):238–43.
316. Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? COPD. 2010;7(4):276–84.
317. Au DH, Bryson CL, Chien JW, Sun H, Udriș EM, Evans LE, et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med*. 2009;24(4):457–63.
318. Miravittles M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Pulm Med*. 2002;9(4):191–7.
319. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PMA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009;64(11):939–43.
320. Casas A, Troosters T, García-Aymerich J, Roca J, Hernández C, Alonso A, et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J*. 2006;28(1):123–30.
321. Bourbeau J, Nault D. Self-management strategies in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2007;28(3):617–28.
322. Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based review. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12(3):1–64.
323. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD002733.
324. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD001390.
325. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006;61(3):189–95.
326. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulmon Pharmacol Ther*. 2012;25(1):62–8.
327. Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer J, Tramèr MR. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review. *Chest*. 2004;126(5):1645–55.
328. Oba Y, Lone NA. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;7(1):13–24.
329. Wedzicha JA, Rabe KF, Martínez FJ, Bredénbröker D, Brose M, Goehring U-M, et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. *Chest*. 2013;143(5):1302–11.
330. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest*. 2013;144(1):106–18.
331. Zheng J-P, Wen F-Q, Bai C-X, Wan H-Y, Kang J, Chen P, et al. High-dose N-acetylcysteine in the prevention of COPD exacerbations: rationale and design of the PANTHEON Study. *COPD*. 2013;10(2):164–71.
332. Fishman A, Martínez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2059–73.
333. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martínez F, Make BJ, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(2):164–9.
334. Staykova T, Pn B, Ee C, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD004105.
335. Yao G-Y, Ma Y-L, Zhang M-Q, Gao Z-C. Macrolide therapy decreases chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *Respiration*. 2013;86(3):254–60.
336. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med*. 2013;107(9):1385–92.
337. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(11):1139–47.
338. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(8):689–98.
339. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha J a, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2010;11:10.
340. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1114–21.
341. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2355–65.
342. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J*. 1997;10(5):1064–71.
343. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;13(4):844–9.
344. Jones P, Higenbottam T. Quantifying of severity of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: adaptations to the definition to allow quantification. *Proc Am Thor Soc*. 2007;4(8):597–601.
345. Effing TW, Kerstjens HA, Monnikhof EM, van der Valk PDLPM, Wouters EFM, Postma DS, et al. Definitions of exacerbations: does it really matter in clinical trials on COPD? *Chest*. 2009;136(3):918–23.
346. Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, Roberts L, Powers JH, Sethi S. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):323–9.
347. Calle Rubio M, Chacón BM, Rodríguez Hermosa JL. Exacerbación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:21–5.

348. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, García-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(12):CD010257
349. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest.* 2013;144(5):1571–7.
350. Singh JM, Palda V a, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2002;162(22):2527–36.
351. Walters J, Wang W, Morley C, Soltani A. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD006897
352. De Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens H a M, van den Berg JWK. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest.* 2007;132(6):1741–7.
353. 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(21):2223–31.
354. Walters J, Gibson PG, Hannay M, Walters E. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD001288
355. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Eng J Med.* 1999 ;340(25):1941–7.
356. McCurdy BR. Hospital-at-home programs for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Asses Ser.* 2012;12(10):1–65.
357. Wilkinson TMA, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TAR, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(12):1298–303.
358. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Leven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2005;26(6):1138–80.
359. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2005;26(3):420–8.
360. Anzueto A, Miravittles M, Ewig S, Legnani D, Heldner S, Stauch K. Identifying patients at risk of late recovery ( $\geq 8$  days) from acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD. *Respir Med.* 2012;106(9):1258–67.
361. Sala E, Alegre L, Carrera M, Ibars M, Orriols FJ, Blanco ML, et al. Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalized because of an exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2001;17(6):1138–42.
362. Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J.* 2003;21(1):58–67.
363. Sin DD, Bell NR, Svenson LW, Man SFP. The impact of follow-up physician visits on emergency readmissions for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Am J Med.* 2002;112(2):120–5.
364. Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(5):1965–72.
365. Di Marco F, Verga M, Santus P, Morelli N, Cazzola M, Centanni S. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir Med.* 2006;100(11):1925–32.
366. Drescher GS, Carnathan BJ, Imus S, Colice GL. Incorporating tiotropium into a respiratory therapist-directed bronchodilator protocol for managing in-patients with COPD exacerbations decreases bronchodilator costs. *Respir Care.* 2008;53(12):1678–84.
367. Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena Caamaño M, et al. Tratamiento antimicrobiano de las exacerbaciones de la EPOC: Documento de consenso 2007 *Arch Bronconeumol.* 2008;44(2):100–8.
368. Ram FSF, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004104.
369. Keenan SP, Mehta S. Noninvasive ventilation for patients presenting with acute respiratory failure: the randomized controlled trials. *Respir Care.* 2009;54(1):116–26.
370. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med.* 2003;138(11):861–70.
371. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2007;29(4):660–7.
372. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):698–703.
373. Gaude GS, Nadagouda S. Nebulized corticosteroids in the management of acute exacerbation of COPD. *Lung.* 2010;27(4):230–5.
374. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002168.
375. Austin M, Wood-Baker R. Oxygen therapy in the pre-hospital setting for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD005534.
376. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010;341: 54–62.
377. Boldrini R, Fasano L, Nava S. Noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(1):48–53.
378. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, Bushell D, Parker S, et al. Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2000;55(11):907–12.
379. Postma DS. When can an exacerbation of COPD be treated at home? *Lancet.* 1998; 351(9119):1827–8.
380. Puhan MA, Spaar A, Frey M, Turk A, Brändli O, Ritscher D, et al. Early versus late pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute exacerbations: a randomized trial. *Respiration.* 2012;83(6):499–506.
381. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayán-Ramírez G, Decramer M, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ;181(10):1072–7.
382. Eaton T, Young P, Fergusson W, Moodie L, Zeng I, O'Kane F, et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. *Respirology.* 2009;14(2):230–8.
383. 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;(10):CD005305.
384. Tang CY, Blackstock FC, Clarence M, Taylor NF. Early rehabilitation exercise program for inpatients during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2012;32(3):163–9.
385. Burtin C, Decramer M, Gosselink R, Janssens W, Troosters T. Rehabilitation and acute exacerbations. *Eur Respir J.* 2011;38(3):702–12.
386. Saey D, Ribeiro F. Resistance training preserves skeletal muscle function in patients with COPD who are hospitalised with an acute exacerbation. *J Physiother.* 2011;57(3):194.
387. Reid WD, Yamabayashi C, Goodridge D, Chung F, Hunt M a, Marciniuk DD, et al. Exercise prescription for hospitalized people with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a synthesis of systematic reviews. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:297–320.