

ISSN: 0121-5426 | ISSN (EN LÍNEA): 2538-9513
DOI: 10.30789/rcneumologia.v35.n2Supl-1.2023.984

Revista Colombiana de Neumología

Volumen 35 Número 2 2023 Suplemento 1

Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, manejo y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia 2023

Guía Colombiana de EPOC

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA



Actualización



PUBLICACIÓN OFICIAL

Revista Colombiana de
Neumología

SUPLEMENTO VOLUMEN 35 N.º 2 AÑO 2023

Carrera 7 Bis No. 123 - 52 Oficina 202, Teléfonos: 601 322 23 35 Cel. 316 693 42 60
Página Internet: www.asoneumocito.org / E-mail: asoneumocito@asoneumocito.org
Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2021 - 2023

PRESIDENTE

Dra. Ledys del Carmen Blanquicett Barrios

VICEPRESIDENTE

Dr. Robin Alonso Rada Escobar

FISCAL PRINCIPAL

Dr. Jorge Luis Quintero Barrios

TESORERO PRINCIPAL

Dr. Héctor Enrique Paul González

SECRETARIA EJECUTIVA

Dra. Alejandra Cañas Arboleda

VOCAL PRESIDENTE CAPITULO CENTRAL

Dr. Jorge Alberto Ordoñez Cardales

VOCAL PRESIDENTE CAPITULO COSTA NORTE

Dra. Lucila Teresa Flórez de Arco

VOCAL PRESIDENTE CAPITULO OCCIDENTAL NORTE

Dra. Claudia Patricia Díaz Bossa

VOCAL PRESIDENTE CAPITULO OCCIDENTAL SUR

Socorro Isabel Palacios Ortega

VOCAL PRESIDENTE CAPITULO EJE CAFETERO

Angela María Giraldo Montoya

VOCAL PRESIDENTE CAPITULO ORIENTAL

Mauricio Ariel Orozco Levi

PRESIDENTE XX CONGRESO COLOMBIANO DE NEU-

MOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Eidelman Antonio González Mejía

GRUPO EDITOR REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA 2023

EDITOR EN JEFE

Dr. Horacio Giraldo Estrada - Médico Internista y Neumólogo

COMITÉ EDITORIAL

Dr Pablo Ramón Gil Torres - Médico internista.
Pontificia Universidad Javeriana

Dr Héctor Ortega - Médico internista. Clínica CardioVid

Dra Claudia Patricia Díaz Bossa - Médica internista.
Neumomed

Dra Barbarita María Mantilla - Médico especialista en
Medicina Interna. Pontificia Universidad Javeriana

Dr Carmelo Dueñas - Médico cirujano.

Universidad de Cartagena

Dra María Angélica Bazurto - Médica cirujana. Fundación
Neumológica Colombiana

Dr Fabio Bolívar - Neumólogo.

Centro Médico Carlos Ardila Lülle

Dr Alejandro Londoño Villegas - Médico internista.

Clínica CardioVid

Dr Rubén Darío Contreras - Médico internista y neumólogo.

Clínica Reina Sofía

COMITÉ ASESOR

Dra. Mary Bermúdez Gómez - Médica Cirujana y neumóloga.
Hospital San Ignacio

Dr. Robin Alonso Rada Escobar - Internista neumólogo.
Hospital Militar

Dr. Guillermo Ortiz Ruiz - Internista neumólogo.
Hospital Santa Clara

Dr. Darío Londoño Trujillo - Internista neumólogo.
Fundación Santa fé de Bogotá

Dr. Gustavo Adolfo Hincapié - Internista neumólogo.
Hospital Militar

Dr. Carlos Andrés Celis Preciado - Internista neumólogo.
Hospital San Ignacio

Dr. Andrés Santiago Caballero Arteaga - Internista neumólogo.
Clínica Reina Sofía

Dr. Carlos Arturo Torres Duque - Neumólogo.
Fundación Neumológica Colombiana

Dr. José Gabriel Bustillo - Neumólogo. Clínica Juan N Corpas

Dra. Liliana Fernandez - Medicina Interna - Neumología.

Fundación Valle del Lili

EDITORES DE SECCIÓN

Dr. Diego Severiche - Internista neumólogo.

Dr. Gonzalo Prada Martínez - Internista neumólogo.
Clínica del Country

Dr. Stella Isabel Martínez - Cirujana de Tórax. Clínica Reina Sofía

Dr. Nelson Páez Espinel - Neumólogo.

Fundación Neumológica Colombiana

Los contenidos emitidos son responsabilidad de los autores:
No comprometen el criterio del Comité Editorial o el de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax.

Revista Colombiana de
Neumología

SUPLEMENTO VOLUMEN 35 N.º 2 AÑO 2023

CONTENIDO

Abreviaturas	8
Resumen	9
Abstract	9
Introducción	10
Materiales y métodos	10
Valores y preferencias	11
Explicaciones y otras consideraciones	11
Interpretación de las recomendaciones fuertes y condicionales	11
Recomendación Fuerte	11
Recomendación condicional	12
Finalidad de estas guías y objetivos específicos	12
Descripción del problema de salud	12
Descripción de las poblaciones objetivo	13
<i>Objetivos específicos del desarrollo de la guía</i>	14
Organización, composición del panel, planificación y coordinación	14
Financiamiento de la guía y manejo de conflictos de intereses	14
Selección de preguntas y desenlaces de interés	15
Revisión de la evidencia y desarrollo de las recomendaciones	15
<i>Cómo usar esta guía</i>	16
Factores de Riesgo	17
<i>Factores ambientales</i>	17
<i>Factores genéticos</i>	18
<i>Asma e hiperreactividad bronquial</i>	19
<i>Infecciones</i>	19
<i>Sexo</i>	19
<i>Estado socioeconómico</i>	19
Patogenia	20
Búsqueda de caso y diagnóstico	22
Estratificación del riesgo en la enfermedad	23
<i>Predictores de desenlaces en EPOC</i>	23

Revista Colombiana de
Neumología

SUPLEMENTO VOLUMEN 35 NÚMERO 2. DE 2023

<i>Propuesta de estratificación del riesgo de la EPOC</i>	26
<i>Comorbilidades y su impacto en el control de la EPOC</i>	27
Tratamiento.....	30
Recomendaciones.....	30
Resumen de la evidencia de oxígeno	30
<i>Beneficios</i>	30
<i>Perjuicios y carga</i>	31
<i>Criterios de decisión y consideraciones adicionales</i>	31
<i>Costoefectividad</i>	31
<i>Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación</i>	32
Resumen de la evidencia de oxígeno en pacientes con hipoxemia moderada.....	32
<i>Beneficios</i>	33
<i>Perjuicios y carga</i>	33
<i>Costos</i>	33
<i>Criterios de decisión y consideraciones adicionales</i>	34
<i>Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación</i>	34
Resumen de la evidencia contra el virus de la influenza en EPOC.....	35
<i>Beneficios</i>	36
<i>Perjuicios y carga</i>	36
Costoefectividad.....	36
<i>Criterios de decisión y consideraciones adicionales</i>	37
<i>Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación</i>	37
Resumen de la evidencia en rehabilitación pulmonar en exacerbación aguda de la EPOC.....	38
<i>Beneficios</i>	38
<i>Perjuicios y carga</i>	39
<i>Costoefectividad</i>	39
<i>Criterios de decisión y consideraciones adicionales</i>	39
<i>Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación</i>	39
Resumen de la evidencia de anticolinérgicos.....	40
<i>Beneficios</i>	41

Revista Colombiana de
Neumología

SUPLEMENTO VOLUMEN 35 NÚMERO 2. DE 2023

<i>Perjuicios y carga</i>	42
<i>Costos</i>	42
<i>Criterios de decisión y consideraciones adicionales</i>	43
<i>Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación</i>	43
Resumen de la evidencia de la triple terapia vs. terapia dual.....	43
<i>Beneficios</i>	44
<i>Perjuicios y carga</i>	44
<i>Costoefectividad</i>	44
<i>Criterios de decisión y consideraciones adicionales</i>	44
<i>Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación</i>	45
<i>Preguntas complementarias tratamiento con terapia triple con LAMA/LABA/ICS</i>	45
<i>Resumen de la evidencia</i>	48
<i>Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación</i>	49
Resumen de la evidencia de azitromicina.....	49
<i>Beneficios</i>	50
<i>Perjuicios y carga</i>	50
<i>Costos</i>	51
<i>Costoefectividad</i>	51
<i>Criterios de decisión y consideraciones adicionales</i>	51
<i>Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación</i>	52
Resumen de la evidencia de varenicilina	52
<i>Beneficios</i>	53
<i>Perjuicios y carga</i>	53
<i>Costos</i>	54
<i>Costoefectividad</i>	54
<i>Criterios de decisión y consideraciones adicionales</i>	54
<i>Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación</i>	55
Resumen de la evidencia de alfa 1 antitripsina	55
<i>Beneficios</i>	56
<i>Perjuicios y carga</i>	57

Revista Colombiana de
Neumología

SUPLEMENTO VOLUMEN 35 NÚMERO 2. DE 2023

<i>Costoefectividad</i>	57
<i>Costoefectividad terapia de aumentación</i>	57
<i>Criterios de decisión y consideraciones adicionales</i>	57
<i>Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación</i>	57
Exacerbaciones	58
Tratamiento farmacológico	59
<i>Oxígeno</i>	59
<i>Broncoespasmo</i>	59
<i>Broncodilatadores</i>	59
<i>Mucolíticos</i>	59
<i>Ventilación mecánica no invasiva</i>	60
<i>Cánula nasal de alto flujo</i>	60
<i>Esteroides sistémico</i>	60
<i>Antibióticos</i>	61
<i>Paquete de cuidado al alta de la exacerbación de la EPOC</i>	61
Limitaciones de esta guía	62
Revisión o adaptación de la guía.....	63
<i>Planes para actualizar esta guía</i>	63
<i>Actualización o adaptación de recomendaciones localmente</i>	63
Agradecimientos.....	63
Referencias	63

Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, manejo y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia 2023

Clinical practice guideline on the diagnosis, management, and follow-up of chronic obstructive pulmonary disease in Colombia 2023

Grupo Core:

Olga Milena García Morales^{1,2}, Abraham Ali Munive^{3,4}, Carlos Andrés Celis-Preciado⁵, Dario Londoño T^{1,6}

Panel Asoneumocito

Alejandro Casas^{3,4}, Alirio Bastidas Goyes⁷, Carlos Aguirre Franco^{3,4}, Carlos Torres^{3,4}, Iván De Jesús Baños⁸, John Carlos Pedrozo Pupo⁹, Luisa Manrique¹⁰, Manuel Conrado Pacheco Gallego^{11,12}, Rafael Acero^{1,2}, Rubén Contreras Páez¹³.

Representantes Asociación

Colombiana de Medicina Interna, Asociación Colombiana de Medicina Familiar, Asociación Colombiana de Fisioterapia

José Vicente Bohórquez¹⁴, Walter Chaves¹⁵, Fernando Rivera, Jhonatan Betancourt Peña¹⁶

Grupo metodológico Universidad de los Andes

Juan José Yepes-Núñez^{2,18}, Andrés Felipe Loaiza-Betancur^{17,18}, Andrés Mauricio García Sierra², Carolina Ocampo Salgado², José F. Meneses-Echávez^{18,19}

Fellows de Neumología

Oscar Ricardo Barón³, Hernando José González Cobo⁵, Jenny Leandra Londoño¹⁹, María Angélica Moreno¹⁹, Diego Pérez Marmolejo⁵, Leidy Paola Prada³, María Carolina Torres¹⁹, Luis Eduardo Ramírez¹⁹, Natalia Remolina Murillo⁵, Wendy Rubiano³

Afiliaciones

¹Sección de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia

²Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá D.C., Colombia

³Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá D.C., Colombia

⁴Programas AIREPOC RespIRA y Rehabilitación Pulmonar, Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia

⁵Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.

⁶Salud Poblacional, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia

⁷Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana

⁸Sección de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Serena del Mar

⁹Facultad de Medicina, Universidad del Magdalena

¹⁰Unidad Neumología, Centro Médico Especializado en Medicina del Ejercicio-CEMDE, Medellín, Colombia

¹¹Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia

¹²Institución Universitaria Visión de las Américas, Pereira, Colombia

¹³Unidad de Neumología, Clínica los Nogales

¹⁴Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Asociación Colombiana de Medicina Familiar

¹⁵Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Asociación Colombiana de Medicina Interna-ACMI

¹⁶Clínica Los Rosales S.A, Pereira, IPS Virrey Solís, Sede Pereira, Asociación Colombiana de Medicina Interna-ACMI

¹⁷Escuela de Rehabilitación Humana, Facultad de Salud, Universidad del Valle

¹⁸Instituto Universitario de Educación Física, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

¹⁹Grupo de Investigación en Entrenamiento Deportivo y Actividad Física para la Salud-GIEDAF, Universidad Santo Tomás, Tunja, Colombia

²⁰School of Global Health Management and Informatics, University of Central Florida, Orlando, USA

²¹Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway.

²²Facultad de Cultura Física, Deporte y Recreación, Universidad Santo Tomás, Bogotá, Colombia

²³Colombia GRADE Network, Colombia

²⁴Universidad Nacional de Colombia, Instituto Nacional de Cancerología

Autor de correspondencia

Olga Milena García Morales

Correo electrónico: olga.garcia@fsfb.org.co

Abreviaturas

6MWT: Six-minute walk test	ISWT: incremental shuttle walk test
A1AT: Alfa-1 antitripsina	LABA: Agonistas Beta de Acción Prolongada (Long-Acting Beta-Agonists)
A1PI: Inhibidor de proteinasa alfa-1	LCQ: Leicester Cough Questionnaire
AF: Actividad Física	LAMA: Anticolinérgicos Inhalados de Acción Prolongada (Long-Acting Muscarinic Antagonist)
Asonemocito: Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax	mMRC: Modified Medical Research Council
CAT: COPD Assessment Test	MCID: Minimal clinically important differences
CCQ: Clinical COPD Questionnaire	MNWS: Minnesota Nicotine Withdrawal Scale
CDC: Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades	SAMA: Anticolinérgicos Inhalados de Acción Corta (Short-Acting Muscarinic Antagonist)
CEI: Corticosteroides Inhalados	OIS: Optimal Information Size
CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire	OMS: Organización Mundial de la Salud
CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud	OR: Odds Ratio
DM: Diferencia media	OTLP: Oxigenoterapia a Largo Plazo
DME: Diferencia de Medias Estandarizadas	PBS: Plan de Beneficios de Salud
ECAs: Experimentos controlados aleatorios	QALY: Quality Adjusted Life Year (Años de Vida Ajustado por Calidad)
EE. UU: Estados Unidos de América	RP: Rehabilitación Pulmonar
ERA: Enfermedad Respiratoria Aguda	RR: Razón de riesgo
ESE: Empresa Social del Estado	RSL: Revisión Sistemática de la Literatura
EQ-5D: European Quality of Life Five Dimension	SF-36: Short Form 36 Health Survey Questionnaire
EtD: Evidence to Decision	SF-12: 12-Item Short Form Health Survey
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	SGSSS: Sistema de Seguridad Social en Salud
GIN: Guidelines International Network	SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	TDI: Transition Dyspnea Index (Índice de Transición de Disnea)
GPC: Guía de Práctica Clínica	UCSD: The University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire
GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	UPC: Unidad de Pago por Capitación
HR: Hazard Ratio	USD: Dólar estadounidense
IC: Intervalo de Confianza	VEF1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
ICER: Razón Incremental de Costoefectividad	
Inh: Inhibidor	
IOM: Institute of Medicine	

Resumen

Introducción: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye un importante desafío tanto en el ámbito económico como en la salud pública, en el mundo y en el contexto colombiano. Esta condición no solo repercute en los pacientes que la presentan, sino que también afecta a sus cuidadores y al sistema de salud en su conjunto. Se ha observado un incremento en el ausentismo laboral tanto por parte de los pacientes como de sus familiares, lo que resulta en pérdidas económicas y oportunidades laborales, agravando aún más el impacto adverso en el individuo y su entorno familiar. El propósito de esta guía clínica es establecer pautas basadas en la evidencia científica disponible para mejorar la atención médica y la gestión de recursos en el tratamiento de la EPOC en la población colombiana.

Objetivo: esta guía de práctica clínica (GPC) informada en evidencia de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax (Asonemocito), la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI), la Asociación Colombiana de Medicina Familiar (SOCMEF) y la Asociación Colombiana de Fisioterapia (ASCOFI), pretende apoyar a los pacientes, profesionales de la salud, y a otros actores, en la toma de decisiones sobre el diagnóstico, enfoque, pronóstico y manejo de adultos con la EPOC en el contexto colombiano.

Materiales y métodos: el Comité de EPOC de Asonemocito por delegación de la presidencia de esta, conformó un panel multidisciplinario de expertos para balancear y minimizar el potencial sesgo proveniente de los conflictos de intereses e invitó a las demás asociaciones a que hicieron parte de esta guía. La Universidad de los Andes coordinó y desarrolló la actualización o realización de novo de revisiones sistemáticas de la literatura acorde a la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). El Comité de EPOC planteó una serie de preguntas que el panel de expertos priorizó, así como los desenlaces según su importancia para los profesionales de la salud y los pacientes. Se utilizaron los marcos de la Evidencia a la Decisión (EtD) desarrollados por el grupo de trabajo GRADE, los cuales estuvieron sujetos a comentarios públicos.

Resultados: el panel elaboró diez recomendaciones basadas en evidencia para el manejo de pacientes con EPOC que recibieron alguna de las siguientes intervenciones: oxigenoterapia a largo plazo, vacunación contra virus de influenza, rehabilitación pulmonar, inhaloterapia con anticolinérgicos de acción prolongada, inhaloterapia con terapia triple, suplementos nutricionales, terapia complementaria con azitromicina, cesación tabáquica con vareniclina y reemplazo de alfa-1 antitripsina.

Conclusiones: las recomendaciones incluidas en esta guía se desarrollaron para el contexto colombiano. El panel consideró que hacen falta por desarrollar estudios de evaluaciones económicas, así como el impacto de las intervenciones evaluadas en áreas como la equidad, aceptabilidad y factibilidad de implementación en Colombia.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; guía de práctica clínica; GRADE.

Abstract

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represents a significant challenge both in the economic and public health realms, both globally and within the Colombian context. This condition not only affects the patients who suffer from it, but also impacts their caregivers and the healthcare system. An increase in absenteeism has been observed both among patients and their family members, resulting in economic losses and missed employment opportunities, further exacerbating the adverse impact on the individual and their family environment. The purpose of this clinical guideline is to establish evidence-based guidelines to improve medical care and resource management in the treatment of COPD within the Colombian population.

Objective: This evidence-informed clinical practice guideline (CPG) from the Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax (Asonemocito), Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI) y Asociación Colombiana de Medicina Familiar (SOCMEF) y Asociación Colombiana de

Fisioterapia (ASCOFI), aims to support patients, health professionals, and other actors in making decisions about diagnosis, approach, prognosis, and management of adults with COPD in the Colombian context.

Materials and methods: The COPD Committee of Aseumocito, by delegation of the presidency of the latter, formed a multidisciplinary panel of experts to balance and minimize the potential bias arising from conflicts of interest and invited the other associations that were part of this guide. The Universidad de los Andes coordinated and developed the updating or de novo of systematic reviews of the literature according to the GRADE methodology (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). The COPD committee asked a series of questions that the expert panel prioritized, as well as outcomes according to their importance to healthcare professionals and patients. We used the Evidence-to-Decision (EtD) frameworks developed by the GRADE working group, which were subject to public comment.

Results: The panel developed 10 evidence-based recommendations for the management of patients with COPD who received any of the following interventions: long-term oxygen therapy, vaccination against influenza viruses, pulmonary rehabilitation, long-acting anticholinergic inhalation therapy, triple therapy inhalation therapy, nutritional supplements, adjunctive therapy with azithromycin, smoking cessation with varenicline, and alpha-1 antitrypsin replacement.

Conclusions: The recommendations included in this guide were developed for the Colombian context. The panel considered that there is a need to develop studies of economic evaluations, as well as the impact of the interventions evaluated in areas such as equity, acceptability, and feasibility of implementation in Colombia.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; clinical practice guidelines; GRADE.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se ha reportado como una de las causas principales de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Según la versión 2023 del reporte de GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) se define como una condición heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos tipo disnea, tos y expectoración, secundarios a alteraciones en la vía aérea (bronquitis o bronquiolitis) y/o el alvéolo (enfisema), que pueden causar obstrucción persistente al flujo aéreo, a menudo progresiva (1,2).

Materiales y métodos

Esta GPC de Aseumocito, ACMI, SOCMEF y ASCOFI sobre el manejo de la EPOC está basada en dos estrategias de acción; la primera de ellas usando revisiones basadas en la mejor evidencia de algunos de los temas generales de la guía, que fueron desarrollados por algunos de los neumólogos de Aseumocito en alianza con los residentes de neumología en formación de los diferentes programas del país, y fueron discutidos al interior del Comité de EPOC de la Asociación, generándose allí recomendaciones. Como segunda estrategia se enfatizó en las preguntas que requieren de un proceso formal de revisiones sistemáticas de literatura actualizadas u originales, realizadas bajo la dirección de la Universidad de los Andes junto con colaboradores internacionales, incluyendo la financiación del trabajo, la formación del panel, la gestión de los conflictos de intereses, la revisión interna y externa y la aprobación de la organización. El proceso estuvo guiado por las políticas y procedimientos de Aseumocito, derivados de la lista de verificación de desarrollo de la guía GIN-McMaster (<http://cebgrade.mcmaster.ca/guidecheck.html>) y la guía del Ministerio de Protección Social de Colombia (3). El panel de expertos siguió las mejores prácticas para el desarrollo de guías recomendadas por el Institute of Medicine (IOM) y la Guidelines International Network (GIN) (4,5,7), mediante la metodología GRADE (8,9) para evaluar la certeza en la evidencia y formular las recomendaciones (Figura 1).



Figura 1. Convenciones de la certeza de la evidencia en la metodología GRADE utilizadas en esta guía.

Valores y preferencias

Como desenlaces críticos para la toma de decisiones y con un alto valor, el panel de la guía evaluó: mortalidad, capacidad de ejercicio (o capacidad cardiovascular submáxima), riesgo de admisión o ingresos hospitalarios, ingresos por urgencias, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), hospitalizaciones por exacerbaciones agudas, disnea, niveles de actividad física, nuevas exacerbaciones, días de discapacidad por enfermedad respiratoria aguda, episodios de neumonía, ingresos a cuidados intensivos, resistencia antimicrobiana, síntomas de abstinencia por suspender consumo de cigarrillo, recaída en consumo de cigarrillo, cambio en el patrón de consumo de otras sustancias diferente al cigarrillo como marihuana, cocaína y opioides, severidad de síntomas por abandono de terapia, cambios en el consumo de cigarrillos al día, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), capacidad vital forzada (CVF), relación capacidad vital forzada/volumen espiratorio forzado en el primer segundo (CVF/VEF1), capacidad de difusión de monóxido de carbono, densidad pulmonar por tomografía computarizada, niveles séricos de alfa-1 antitripsina y seguridad o eventos adversos.

Explicaciones y otras consideraciones

Estas recomendaciones tienen en cuenta el costo y la costoefectividad, el impacto en la equidad en salud, la aceptabilidad y la factibilidad.

Interpretación de las recomendaciones fuertes y condicionales

La fuerza de una recomendación se expresa como fuerte (“el panel recomienda...”), o condicional (“el panel sugiere...”) según la interpretación que se describe a continuación.

Recomendación Fuerte

- Para los pacientes: la mayoría de los individuos en esta situación querrían el curso de acción recomendado, y sólo una pequeña proporción no lo haría.
- Para los profesionales de la salud: la mayoría de los individuos deberían recibir la intervención. No es probable que se necesiten herramientas de ayuda para asistir a los pacientes al tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.
- Para los tomadores de decisiones y los formuladores de políticas públicas: la recomendación puede adoptarse como política en la mayoría de las situaciones. La adherencia a esta recomendación podría servir como criterio de calidad o indicador de rendimiento.
- Para los investigadores: la recomendación está respaldada por investigaciones creíbles u otros juicios convincentes que hacen que sea poco probable que la investigación adicional altere la recomendación. En ocasiones, una recomendación fuerte se basa en una certeza baja o muy baja en la evidencia. En tales casos, la investigación adicional puede proporcionar información importante que altere la recomendación.

Recomendación condicional

- Para los pacientes: la mayoría de los individuos en esta situación querrían el curso de acción sugerido, algunos no.
- Para los profesionales de la salud: hay que reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para cada paciente y que hay que ayudar a cada uno a tomar una decisión coherente de acuerdo con sus valores y preferencias. Las herramientas de ayuda para asistir en la toma de decisiones pueden ser útiles.
- Para los tomadores de decisiones y los formuladores de políticas públicas: la elaboración de políticas requerirá un debate sustancial con la participación de diversas partes interesadas. Las medidas de rendimiento sobre el curso de acción sugerido deben centrarse en la documentación de un proceso de toma de decisiones adecuado.
- Para los investigadores: es probable que esta recomendación se fortalezca para futuras actualizaciones o adaptaciones, mediante investigaciones adicionales. Una evaluación de las condiciones y criterios y los juicios relacionados, la evidencia de las investigaciones científicas y las consideraciones adicionales que determinaron la recomendación condicional, en lugar de fuerte, ayudará a identificar posibles brechas de investigación.

Finalidad de estas guías y objetivos específicos

El propósito de esta guía es proporcionar recomendaciones informadas en evidencia sobre el diagnóstico, seguimiento y manejo integral de los pacientes con la EPOC y su impacto en indicadores de salud (p. ej. mortalidad, prevalencia de enfermedades), calidad de vida relacionada con la salud o ahorro en costos.

El público objetivo incluye pacientes, médicos generales, internistas, médicos familiares, geriatras, neumólogos, enfermeros, cuidadores, fisioterapeutas, terapeutas respiratorios, nutricionistas y tomadores de decisiones. Los formuladores de políticas públicas

interesados en estas guías incluyen a aquellos involucrados en el desarrollo de planes locales de salud nacionales o internacionales con el objetivo de reducir la carga y mejorar el manejo de la EPOC y a los encargados de evaluar los daños directos e indirectos y los costos relacionados con la EPOC. Este documento también puede servir como base para adaptación de futuras guías por parte de paneles de guías locales, regionales o nacionales.

Descripción del problema de salud

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se ha reportado como una de las causas principales de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Según la versión 2023 del reporte de GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) se define como una condición heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos tipo disnea, tos y expectoración, secundarios a alteraciones en la vía aérea (bronquitis o bronquiolitis) y/o el alvéolo (enfisema), que pueden causar obstrucción persistente al flujo aéreo, a menudo progresiva (2).

Los datos disponibles sobre la prevalencia de la EPOC son variables debido a la metodología de los estudios, los criterios diagnósticos y las aproximaciones definidas por cada grupo de investigación, siendo lo más frecuente el uso del criterio espirométrico independiente de los síntomas respiratorios (11). En el año 2019, se realizó una estimación de la prevalencia mundial de la EPOC en individuos de edades comprendidas entre los 30 y 79 años. Según los datos obtenidos utilizando la definición de caso proporcionada por GOLD, se determinó que dicha prevalencia fue del 10.3 %, con un intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %), que osciló entre el 8.2 % y el 12.8 %. Este porcentaje se traduce en un total de 391.9 millones de personas afectadas, con un IC 95 % que abarca desde 312.6 millones hasta 487.9 millones de individuos (12).

El estudio PLATINO (Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar) determinó la prevalencia de la EPOC en adultos mayores de 40 años en cinco ciudades de Latinoamérica, usando el

criterio de obstrucción por medio de espirometría. Se obtuvo una prevalencia del 7.8 % en Ciudad de México y 19.7 % en Montevideo, y se describió que la prevalencia de la enfermedad aumentaba con la edad y era mayor en hombres que en mujeres. (13)

Con respecto a la prevalencia de la EPOC en Colombia, en el año 2008 fueron publicados los resultados del estudio PREPOCOL (Prevalencia de EPOC en Colombia) en cinco ciudades del país. Al usar la definición por parámetros espirométricos, la prevalencia obtenida fue de 8.9 % en mayores de 40 años, siendo más alta en hombres (13.6 %) comparado con las mujeres (6.6 %). Un hallazgo importante fue que la prevalencia calculada por medio de la definición médica (2.8 %) y clínica (3.2 %) fue menor que la calculada por medio de los parámetros espirométricos (14). En Colombia, durante los últimos cinco años, se ha registrado un aumento en la mortalidad por EPOC en la población mayor de 45 años. Es importante destacar que este incremento ha afectado de manera más significativa a las mujeres que a los hombres (15).

La EPOC se relaciona con una carga económica y social significativa. En la Unión Europea se ha estimado que los costos totales directos por enfermedades respiratorias corresponden a cerca del 6 % de todo el presupuesto de salud y la EPOC es responsable del 56 % de los mismos, lo que equivale a 38.6 billones de euros (16). En Estados Unidos se estima un aumento en los costos atribuibles a la EPOC en los próximos 20 años, con un costo proyectado de 40 billones de dólares por año (17).

Desde el punto de vista social, se ha reportado que la EPOC impacta en el funcionamiento de los pacientes, siendo la quinta causa de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad o muerte prematura (AVISAS), con una tasa de AVISAS estimada en 1068.02/100.000 (17,18). Adicionalmente, la EPOC tiene un impacto en la morbilidad relacionada con el uso de recursos del sistema de salud; esta aumenta con la edad y con la presencia de comorbilidades cardiovasculares y metabólicas, las cuales se presentan a una edad más temprana en los pacientes con EPOC (20).

Datos del estudio sobre el impacto global de

enfermedades publicado en 2017 estimó una tasa de mortalidad atribuible a la EPOC de 42/100.000 personas, que corresponde al 4.72 % de todas las causas de muerte (17). Esta misma fuente reporta que la EPOC corresponde a la tercera causa de muerte en el mundo, a pesar de que la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba que alcanzara esta posición hasta el año 2030 (12,22). Más del 90 % de estas muertes ocurren en adultos menores de 70 años de países de ingresos bajos y medios (22) y se estima que para el año 2060 la mortalidad anual aumente a más de 5 millones en el mundo (10,23).

La EPOC es la tercera causa de muerte en todo el mundo, sin embargo, hasta dos tercios de las personas que la presentan mueren por causas no pulmonares, por lo cual se requiere una búsqueda temprana de las comorbilidades que se asocian a deterioro en calidad de vida y aumento en la mortalidad (24).

Descripción de las poblaciones objetivo

La presente guía brinda recomendaciones para la prevención, el diagnóstico, clasificación, seguimiento y manejo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica desde los estadios en los cuales se sospecha la entidad y tempranos de la enfermedad, hasta la enfermedad avanzada, tanto en su fase estable y crónica, como en los momentos de exacerbación de los síntomas, para tener las acciones por parte de médicos, enfermeras, terapeutas y demás profesionales de la salud en los diferentes niveles de atención de salud, así como por los pacientes y sus familias. Ningún grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica es excluido de esta guía.

La guía está basada en la mejor y más actualizada evidencia disponible, con recomendaciones jerarquizadas según el grado de evidencia y fuerza de la recomendación; suplementada con evaluaciones económicas cuando sea apropiado, que sirven para orientar la práctica clínica, además de ser utilizadas para diseñar, desarrollar y llevar a cabo actividades de aseguramiento en la calidad de atención (indicadores de implementación y adherencia).

Objetivos específicos del desarrollo de la guía

- Constituir grupos de trabajo multidisciplinarios integrados por expertos temáticos provenientes de la academia, de las sociedades científicas, de las facultades de salud, profesionales en atención primaria, con carácter multidisciplinario, usuarios y cuidadores y expertos metodológicos de apoyo con suficiencia comprobada, para el desarrollo de las distintas etapas del proceso de elaboración de las recomendaciones.
- Realizar un diagnóstico metodológico y de contenidos de las principales guías de práctica clínica sobre la EPOC.
- Adoptar, adaptar y/o desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia acerca de los tópicos relacionados con la prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento de la EPOC.
- Realizar revisiones de evaluaciones económicas de las diferentes preguntas propuestas en la guía cuando esto sea adecuado, y de acuerdo con estrictos criterios de priorización.
- Proponer indicadores de seguimiento de la implementación y adherencia a la guía.

Organización, composición del panel, planificación y coordinación

El trabajo de este panel fue coordinado por Aseumocito, la Universidad de los Andes, y la red de GRADE en Colombia. La supervisión del proyecto estuvo inicialmente a cargo de un panel de coordinación, y posteriormente por el grupo Core. La Universidad de los Andes y GRADE Network Colombia proporcionaron investigadores para realizar revisiones sistemáticas de la evidencia y coordinar el proceso de desarrollo de la guía, incluido el uso del enfoque GRADE. La composición del panel y el equipo de la Universidad de los Andes y GRADE Network Colombia se describen en el material complementario 1.

El panel incluyó neumólogos, internistas, médico familiar y un fisioterapeuta respiratorio, con experiencia clínica y de investigación en el tema de la guía; metodólogos con experiencia en evaluación de evidencia y desarrollo de guías, y un representante de pacientes. El presidente del panel era un experto en contenido y experto en metodología de desarrollo de guías. El vicepresidente era un neumólogo experto en contenido.

Además de sintetizar la evidencia sistemáticamente, la Universidad de los Andes y GRADE Network Colombia apoyaron el proceso de desarrollo de la guía, incluida la determinación de métodos, la preparación de agendas y materiales para reuniones, y facilitaron paneles de discusión. El trabajo del panel se realizó utilizando herramientas basadas en la web (Microsoft Office 365 Forms y www.grade.pro.org), además de reuniones presenciales y en línea.

Financiamiento de la guía y manejo de conflictos de intereses

El desarrollo de esta guía fue financiado por Aseumocito, una asociación de especialidades médicas sin fines de lucro que representa a los neumólogos, por medio de la gestión de donaciones provenientes de la industria farmacéutica. El personal de Aseumocito apoyó la coordinación de las reuniones, pero no tuvo ningún papel en la elección de las preguntas de la guía o en la determinación de las recomendaciones.

Los miembros del panel de la guía recibieron reembolso de viaje por asistir a reuniones en persona, y los representantes de los pacientes (GL) no recibieron honorarios. Los panelistas no recibieron otros pagos. Algunos investigadores que contribuyeron a las revisiones sistemáticas de evidencia recibieron salarios o subvenciones a través de la Universidad de los Andes. Otros investigadores participaron para cumplir con los requisitos de un título o programa académico.

Los conflictos de intereses de todos los participantes se manejaron de acuerdo con las políticas de Aseumocito basadas en las recomendaciones del

Instituto de Medicina (ahora Academia Nacional de Medicina) (25) y de la GIN (5). En el momento de la designación, la mayoría de los panelistas de la guía, incluidos el presidente y el vicepresidente, no tenían conflictos de intereses según lo definido y juzgado por Asonemocito (es decir, ningún interés material actual en ninguna entidad comercial con un producto que pudiera verse afectado por la guía). Ninguno de los panelistas reveló nuevos intereses o relaciones durante el proceso de desarrollo de la guía.

Antes de la designación para el panel, las personas revelaron sus intereses financieros y no financieros. Los miembros del panel de coordinación de la guía de EPOC revisaron las declaraciones y juzgaron qué intereses estaban en conflicto y debían gestionarse. El material complementario 2 proporciona los formularios completos de “Divulgación de intereses” de los investigadores que contribuyeron a estas guías. Ninguno de los investigadores afiliados a la Universidad de los Andes y a GRADE Network Colombia que contribuyeron a las revisiones sistemáticas de evidencia o que apoyaron el proceso de desarrollo de la guía tenían un interés material vigente en una entidad comercial con cualquier producto que pudiera verse afectado por la guía.

Durante todas las deliberaciones, los miembros del panel con un interés financiero directo actual en una entidad comercial con cualquier producto que pudiera verse afectado por las guías, no pudieron emitir juicios sobre recomendaciones relevantes.

Selección de preguntas y desenlaces de interés

El panel utilizó la herramienta GRADEpro Guideline Development Tool (www.grade.pro.org) (26) y Microsoft Office 365 Forms para realizar el proceso de priorización de las preguntas.

El panel seleccionó, a priori, los desenlaces de interés para cada pregunta, siguiendo el enfoque descrito en otra publicación (27). En breve, el panel hizo una lluvia de ideas sobre todos los posibles desenlaces antes de calificar su importancia relativa para la

toma de decisiones siguiendo el enfoque GRADE. Durante este proceso de calificación, el panel utilizó definiciones para cada uno de los desenlaces. Calificar los desenlaces por su importancia relativa puede ayudar a centrar la atención en aquellos desenlaces que se consideran más importantes y a resolver o aclarar posibles desacuerdos.

Revisión de la evidencia y desarrollo de las recomendaciones

Para cada pregunta de la guía, la Universidad de los Andes y el grupo colombiano GRADE Network preparó un marco GRADE EtD, utilizando la herramienta de desarrollo de guías GRADEpro (www.grade.pro.org) (28,29). La tabla EtD resumió los resultados de las revisiones sistemáticas de la literatura que se actualizaron o se realizaron de novo para esta guía. La tabla EtD abordó los efectos de las intervenciones, la utilización de recursos (costoefectividad), valores y preferencias (importancia relativa de los desenlaces), equidad en salud, aceptabilidad y factibilidad. El panel de la guía revisó los borradores de las tablas de EtD antes, durante o después de su reunión e hizo sugerencias para las correcciones e identificó la evidencia faltante. Para garantizar que no se pasaran por alto estudios recientes, las búsquedas (presentadas en el material complementario 3) se actualizaron el 15 de noviembre de 2022, y se pidió a los miembros del panel que sugirieran cualquier estudio que pudiera haberse considerado perdido y cumpliera con los criterios de inclusión para las preguntas seleccionadas.

Bajo la dirección de la Universidad de los Andes y el grupo colombiano GRADE Network, los investigadores siguieron los métodos generales descritos en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (handbook.cochrane.org), y así realizar actualizaciones o nuevas revisiones sistemáticas de los efectos de las intervenciones. Cuando se utilizaron las revisiones existentes, los juicios de los autores originales sobre el riesgo de sesgo se verificaron para confrontar su precisión y se aceptaron o se realizaron de novo si no estaban disponibles o no eran reproducibles. Para las revisiones nuevas, el riesgo de sesgo se evaluó a nivel

del desenlace de salud, mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane para ensayos aleatorios o estudios no aleatorios. Además de realizar revisiones sistemáticas de los efectos de las intervenciones, los investigadores buscaron evidencia relacionada con los riesgos basales, valores, preferencias, costos, equidad, aceptabilidad, factibilidad e implementación y resumieron los hallazgos dentro de los marcos EtD (28,30). Posteriormente, se evaluó la certeza en el cuerpo de evidencia, también conocida como calidad de la evidencia o confianza en los efectos estimados para cada efecto estimado de los desenlaces de interés, siguiendo el enfoque GRADE basado en los siguientes dominios: riesgo de sesgo, precisión, consistencia y magnitud de las estimaciones de los efectos, evidencia directa, riesgo de sesgo de publicación, presencia de grandes efectos, relación dosis-efecto y una evaluación del efecto de la confusión plausible residual y factores de confusión. La certeza se categorizó en cuatro niveles que van de muy baja a alta (9,31,25).

Durante dos reuniones, una virtual y una presencial, seguida de comunicaciones en línea y conferencias telefónicas, el panel desarrolló recomendaciones basadas en la evidencia resumida en las tablas de EtD. Para cada recomendación el panel tomó una perspectiva poblacional y llegó a un consenso sobre los siguientes factores: la certeza en la evidencia, el balance de beneficios y perjuicios de las opciones de manejo incluidas y los supuestos sobre los valores y preferencias asociados con la decisión. El panel de la guía también tuvo en cuenta explícitamente el alcance del uso de recursos asociado con las opciones de manejo alternativas. El panel acordó las recomendaciones (incluida la dirección y la fuerza) y las observaciones por consenso o por votación (se requería una mayoría del 70 % para una recomendación fuerte), con base en el balance de todas las consecuencias deseables e indeseables. La guía final, incluidas las recomendaciones, fueron revisadas y aprobadas por todos los miembros del panel.

Las recomendaciones de esta GPC están etiquetadas como “fuertes” o “condicionales”, de acuerdo con

la metodología GRADE. Las palabras “el panel recomienda”, son usadas para recomendaciones fuertes, y “el panel sugiere”, para recomendaciones condicionales.

Cómo usar esta guía

La GPC de Astoneumocito, ACMI, SOCMEF y ASCOFI está destinada principalmente a ayudar a los médicos a tomar decisiones sobre alternativas de tratamiento. Otros propósitos son informar las políticas, la educación y la promoción, y establecer futuras necesidades de investigación. También pueden ser utilizados por pacientes. Esta guía no pretende servir ni interpretarse como un estándar de atención. Los médicos deben tomar decisiones sobre la base de la presentación clínica de cada paciente individual, idealmente a través de un proceso compartido que considere los valores y preferencias del paciente con respecto a los desenlaces anticipados de la opción elegida. Las decisiones pueden verse limitadas por las realidades de un entorno clínico específico y los recursos locales, incluidas, entre otras, las políticas institucionales, las limitaciones de tiempo y la disponibilidad de tratamientos. Es posible que esta guía no incluya todos los métodos de atención apropiados para los escenarios clínicos descritos. A medida que la ciencia avanza y se dispone de nueva evidencia, las recomendaciones pueden quedar obsoletas. Seguir estas pautas no puede garantizar desenlaces exitosos. Astoneumocito, ACMI, SOCMEF y ASCOFI no garantizan ningún producto descrito en esta guía.

Las declaraciones sobre los valores y preferencias subyacentes, así como los comentarios adicionales u observaciones que acompañan a cada recomendación, son partes integrales de la guía y sirven para facilitar una interpretación más precisa. Nunca deben omitirse cuando se citan o traducen las recomendaciones de la guía. La implementación de la guía puede verse facilitada por ayudas para la toma de decisiones interactivas relacionadas. Su uso también se ve facilitado por los enlaces a los marcos EtD y las tablas interactivas de resumen de hallazgos en cada sección.

Factores de Riesgo

Pregunta factores de riesgo: ¿Es necesario realizar búsqueda de factores de riesgo relacionados con la EPOC? ¿Se debe medir de manera sistemática su presencia? ¿Si se identifican los factores riesgo, se deben intervenir?

Recomendación: el panel considera que es necesario buscar y medir de manera sistemática los factores de riesgo asociados a la EPOC. En caso de que estén presentes, estos factores de riesgo deben ser abordados con la finalidad de eliminarlos, si es posible, o reducir su impacto.

Consenso de expertos sobre buenas prácticas, sin calificación de la calidad de la evidencia

Nota: el panel considera que es importante el uso del cálculo de paquetes-año o índice paquete-año (IPA) en fumadores activos y exfumadores a fin de evaluar la carga tabáquica; así mismo, es necesario evaluar tabaquismo de segunda y tercera mano y años de exposición al humo de leña. Adicionalmente en caso de identificar fumadores activos, se considera remitirlos a clínicas de cesación del tabaco o a programas de tratamiento.

La EPOC es el resultado de interacciones entre factores genéticos y ambientales (Figura 2), que pueden alterar el desarrollo y envejecimiento normal de los pulmones, llevando a que se presenten síntomas respiratorios crónicos y una alteración obstructiva documentada en la espirometría, lo cual configura el diagnóstico de la enfermedad (30,10).

A continuación, se describe la evidencia reportada para los factores de riesgo que se han asociado con el desarrollo de la EPOC.

Factores ambientales

Tabaquismo

La exposición a tabaco constituye el factor de riesgo más importante en el desarrollo de la EPOC; según la OMS para 2020, el 22.3 % de la población mundial consumía tabaco activamente (33). En Colombia el estudio PREPOCOL de corte transversal, evaluó la prevalencia de la enfermedad en cinco ciudades a diferentes altitudes y se evidenció una prevalencia de tabaquismo activo del 18.3 % en pacientes con EPOC, siendo mayor en hombres que en mujeres. Adicionalmente, la prevalencia de EPOC fue significativamente más alta en aquellos con consumo mayor o igual a 15 paquetes-año ($p < 0.001$) (14).

El cese del tabaquismo ha demostrado un impacto directo sobre el riesgo de hospitalizaciones. En un estudio con más de 19.000 participantes a quienes se les realizó seguimiento por más de 14 años, hubo diferencia significativa en la reducción del número de exacerbaciones que requirieron hospitalización al cesar el consumo de tabaco (HR: 0.57; IC95 %: 0.33-0.99), siendo una medida costoefectiva para retrasar el progreso de la enfermedad (34).

Exposición ocupacional

La exposición a factores como los gases y vapores asociados a trabajos como la agricultura, la minería, la manufactura y la combustión de diésel constituyen el mayor factor de riesgo para desarrollo de la EPOC en aquellos sin antecedente de exposición a tabaco (35). Los datos acerca del porcentaje de población afectada son variables, desde el 15 % hasta el 56 % (36,37).

En el estudio Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) se realizó un análisis de 3667 pacientes, con el propósito de evaluar el porcentaje de población expuesto a cada sustancia, así como el impacto en la limitación del flujo aéreo. Un 37.9 % se expuso a polvo, 19.4 % a vapor y 24.2 % a humo, con exposición moderada a severa en el 5.2 %. De lo anterior se

concluyó que la exposición a tres agentes aumenta cinco veces más el riesgo de limitación del flujo aéreo (OR:5.1 IC95 %: 1.5 a 16.7). Adicionalmente, aquellos con exposición por más de 15 años tenían más de tres veces riesgo de limitación del flujo aéreo severo (OR:3.3 IC95 %: 1.3 a 8.7). Por lo anterior es tan importante la exposición, como el tiempo y la cantidad de agentes a los cuales se expone la persona (37).

Un metaanálisis evaluó el impacto de los pesticidas en el desarrollo de la EPOC, evidenciando un aumento en la incidencia de la enfermedad, asociado a la exposición a estas sustancias (OR: 1.431 IC95 %: 1.01 a 2.01), $p=0.0008$) sin evidenciarse un riesgo mayor para un tipo de pesticida específico (38). Por lo anterior, se considera de vital importancia en la actualidad promover el uso de elementos de protección e incentivar el control por los entes reguladores correspondientes, como medida de prevención primaria.

Polución ambiental

La polución por material particulado o por combustible de biomasa, constituye uno de los factores de riesgo más importantes, confiriendo alrededor del 50 % de riesgo de desarrollar EPOC y es más frecuente en países de ingresos bajos y medios como Colombia (39).

La OMS estima que 2600 millones de personas están expuestas a fuentes de energía contaminantes procedentes de la cocina y la calefacción del hogar, generando 4 millones de muertes cada año (40).

En personas que cocinan en casa con combustible de biomasa, se estima que 13 años de exposición durante dos horas al día, producen deterioro de la función pulmonar y equivale a un índice paquete año de 10 (41), manifestándose con más atrapamiento aéreo y menos enfisema, comparado con la EPOC por exposición al humo de cigarrillo (42).

En Colombia la prevalencia de la EPOC en cinco ciudades de diferente altitud fue significativamente

mayor en personas expuestas al humo de leña, particularmente con una exposición mayor a 10 años ($p < 0.001$, OR:2.42) (14).

Factores genéticos

Se han encontrado genes relacionados con la predisposición génica tales como IREB2 (Iron Responsive Element Binding Protein 2); en AGER (Advanced Glycosylation Endproduct Specific Receptor) relacionado con la aparición de enfisema y deterioro en la función pulmonar; HHIP (Hedgehog-Interacting Protein) que se asocia con susceptibilidad aumentada al humo de cigarrillo, el desarrollo de enfisema temprano e inflamación linfocitaria y, FAM13A (Family with sequence similarity 13 Member A) vinculado con el desarrollo de enfisema (43,44). Además de genes involucrados en cambios en la molécula del DNA sin alterar la secuencia genómica (modificaciones epigenéticas) como MMP-12 y MMP-14 (Matrix Metalloproteinase 12 y 14), SERPINA 1 y 2, CHRNA7 y 5 (45), y relacionados con la inflamación y oxidación como el glutatión S-transferasa y receptor de acetilcolina α nicotínico, con significado clínico incierto (43,44). También se han identificado mutaciones en SFTPD (Surfactant protein D) biomarcador de riesgo y progresión de la EPOC y TERT (Telomerase reverse transcriptase), como factor de riesgo y relacionado con la aparición de fibrosis/enfisema fibrosis.

El déficit de alfa-1 antitripsina (AATD) es una enfermedad hereditaria asociada a un mayor riesgo de desarrollar EPOC tipo enfisema y trastornos hepáticos, en función de las variantes alélicas expresadas. En un estudio multicéntrico, observacional y transversal que incluyó 1107 pacientes adultos que acudieron a siete centros de atención de EPOC en Colombia, se documentaron mutaciones en 144 pacientes (13.01 %), la mayoría tenía la mutación M/S (78.5 %), seguida de M/Z (9.72 %). Un paciente tenía una mutación ZZ y dos pacientes tenían alelos nulos. En total, 23 pacientes presentaban mutaciones asociadas a una deficiencia sérica de AAT (niveles inferiores a 60 mg/dl) (46).

Asma e hiperreactividad bronquial

El asma se ha descrito como un potencial factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC. El estudio de Mirabelli et al. demostró la presencia de EPOC en el 29 % de una población con antecedentes de asma (47). Sumado a estos hallazgos la cohorte de Tucson encontró un riesgo aumentado doce veces mayor en los adultos con asma, después de ajustar los resultados según el consumo de cigarrillo (48). En un seguimiento prospectivo longitudinal de niños de 6 a 7 años con asma se revisó regularmente cada siete años hasta los 50 años, se analizaron en total 197 pacientes, encontrando que los pacientes con asma grave tenían un riesgo ajustado 32 veces mayor de desarrollar EPOC (IC95 %: 3.4 a 269), donde el 43 % del grupo de EPOC nunca había fumado (49).

Una cohorte longitudinal con 37 años de seguimiento que incluyó 5729 pacientes, encontró que el asma y/o la respiración sibilante en la mediana edad se asociaron de forma independiente con la aparición de EPOC en adultos (OR:6.2; IC95 %: 4.6 a 8.4), y esta estimación fue significativamente mayor para los fumadores actuales de al menos 20 paquetes-año (OR: 3.0; IC95 %: 2.1 a 4.3) (49). Se ha demostrado también que las personas con asma que fuman tienen más probabilidades de desarrollar EPOC a medida que envejecen y, por lo tanto, pueden desarrollar fenotipos de superposición de asma-EPOC y, a pesar de tener mecanismos fisiopatológicos diferentes, ser más difícil la distinción entre entidades (50,51).

Infecciones

Tuberculosis

El antecedente de tuberculosis (TB) pulmonar aumenta el riesgo de desarrollar EPOC, con un OR entre 2.6 a 5.8 (52,53) y es mayor en TB multidrogoresistente dado que se asocia a mayor daño tisular, en comparación con pacientes con tuberculosis sensible (54). Este comportamiento se debe a estenosis traqueobronquial, obstrucción de la vía aérea pequeña, bronquiectasias, bronquiolitis obliterante y enfisema (55). En Colombia el estudio PREPOCOL encontró una asociación entre el

antecedente de TB y obstrucción del flujo aéreo, con un OR 2.97, $p=0.001$ (56).

Infección por VIH

Las personas con infección por VIH tienen mayor riesgo de desarrollar EPOC. En una revisión sistémica de 30 estudios con 151.686 participantes, la EPOC fue más común en pacientes con VIH positivo en comparación a VIH negativos (OR:1.14 IC95 %: 1.05 a 1.25) (57). Los predictores de desarrollo de la EPOC en pacientes con infección por VIH son: antecedentes de TB pulmonar, síntomas respiratorios crónicos e índice de masa corporal bajo (58). Adicionalmente, un menor recuento de linfocitos T CD4 se asocia a mayor riesgo de EPOC y enfisema (59).

Sexo

La prevalencia de EPOC ha aumentado más rápidamente en mujeres que hombres en muchos países de ingresos altos en las últimas dos décadas. Esto puede ser una consecuencia tanto del aumento de la longevidad como de la mejora de la supervivencia de la enfermedad cardiovascular, así como el consumo de tabaco por mujeres, que comenzó en la segunda mitad del siglo veinte (60).

Históricamente, las profesiones que predisponen a la enfermedad pulmonar estaban predominantemente en manos de hombres. Sin embargo, debido a la reasignación de roles, se encuentra un mayor número de mujeres en estos trabajos (61).

Estado socioeconómico

La pobreza está fuertemente asociada con la mortalidad por EPOC, con incremento del riesgo en países de bajos y medianos ingresos (62). En un estudio se investigó la asociación entre pobreza y el nivel de obstrucción, incluyendo de manera transversal adultos mayores de 40 años en doce centros diferentes (N=9255); la pobreza se evaluó mediante una puntuación de riqueza (0-10) basada en

los bienes del hogar. Después de los ajustes por edad y sexo, el VEF1/CVF aumentó un 0.36 % (cambio absoluto) (IC95 %: 0.22 a 0.49; $p < 0.001$) por unidad de aumento en la puntuación de riqueza, concluyendo

así que la obstrucción se asocia consistentemente con la pobreza a nivel individual y comunitario en varios países (63). A pesar de estos resultados no es claro el mecanismo y/o causa directa de estas relaciones.

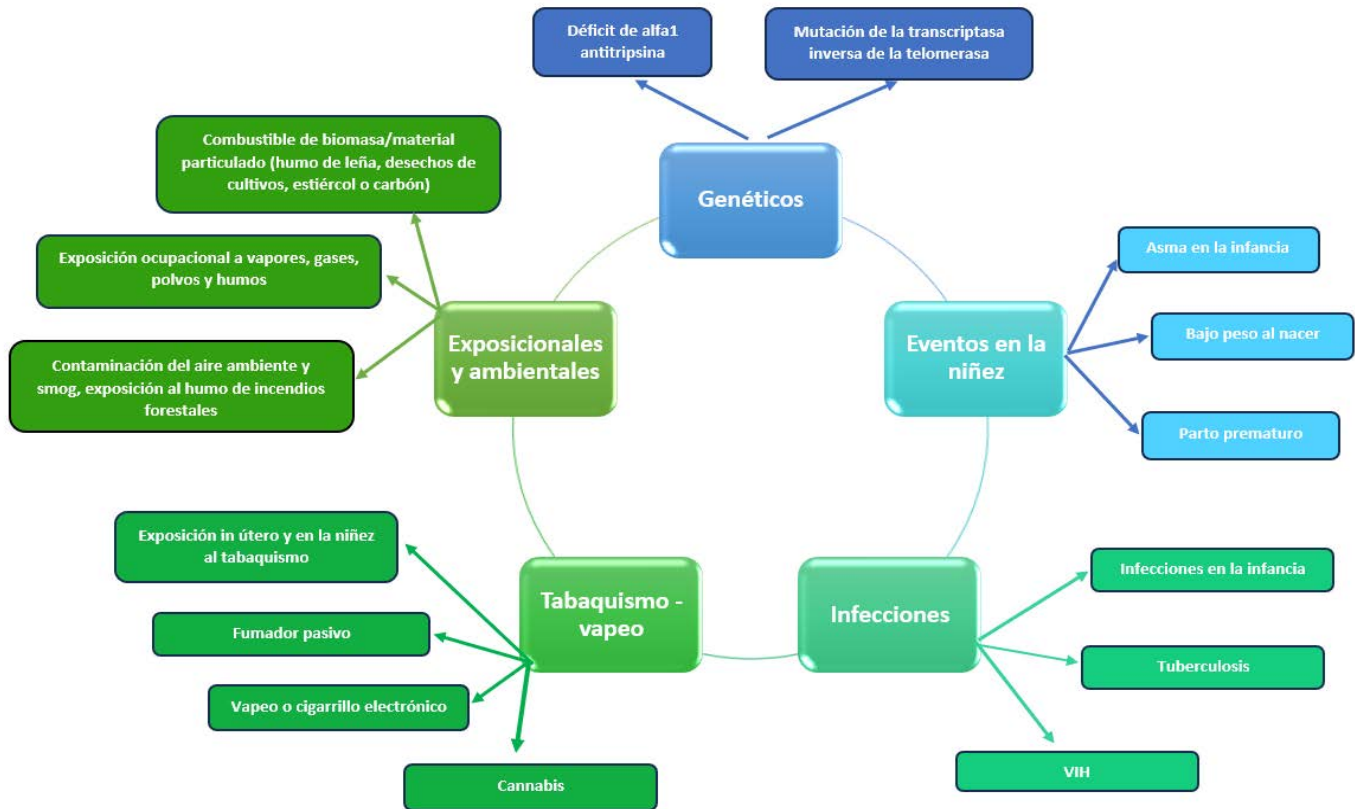


Figura 2. Factores de riesgo para el desarrollo de EPOC

Patogenia

La EPOC es un síndrome caracterizado por anomalías pulmonares estructurales y deterioro de la función pulmonar, derivado de las interacciones gen-ambiente (contaminantes, infecciones, nutricionales) acumulativas, dinámicas y durante el curso de vida que impactan el desarrollo, mantenimiento y funcionamiento de los pulmones y probablemente otros órganos, a través de mecanismos biológicos complejos y variados, que incluyen, pero no se limitan a la inflamación. La gravedad de la limitación del flujo aéreo en la EPOC se asocia con la medida en que el tejido pulmonar es infiltrado por neutrófilos,

macrófagos y linfocitos. Los factores de riesgo asociados fueron descritos previamente.

La remodelación de las vías respiratorias aumenta el grosor de las paredes de las vías que involucra el epitelio, lámina propia, músculo liso y adventicia que tienen menos de 2 mm de diámetro. El desequilibrio entre la actividad proteasa y antiproteasa debido a la infiltración pulmonar por neutrófilos activados, actividad antiproteasa reducida, o ambas, con el ejemplo clásico de la deficiencia de alfa-1 antitripsina, el cual fue originalmente considerado el mecanismo patogénico clave para el desarrollo del enfisema. En la actualidad se han propuesto factores adicionales,

incluyendo aumento de la apoptosis (64) y falla en el mantenimiento de los pulmones, (65) así como estrés oxidativo, autoinmunidad, desnutrición, o una combinación de estos factores (66,67,68).

Recientemente se ha descrito el impacto del desarrollo pulmonar y del envejecimiento como factor de riesgo para la EPOC. Una trayectoria normal presenta el pico de la función pulmonar hacia los 20-25 años, que es seguido por una meseta corta y posteriormente inicia la disminución progresiva resultado del envejecimiento. Condiciones como la gestación, la infancia y la adolescencia pueden alterar esta trayectoria (69,70).

En estudios de cohorte se ha encontrado que cerca del 50 % de los pacientes desarrollaron la EPOC debido a una disminución acelerada en la VEF1 y el otro 50 % desarrolló la enfermedad por una alteración en el crecimiento y desarrollo pulmonar (70,71). También se ha descrito que el envejecimiento de la vía aérea y el parénquima pulmonar simulan algunos cambios estructurales asociados con la EPOC y hay un envejecimiento acelerado en pacientes con esta enfermedad (72,73).

Los mecanismos que contribuyen al desarrollo de disanapsis (desequilibrio entre el calibre del árbol bronquial y el tamaño pulmonar) no se conocen, pero se propone que está relacionado con predisposición genética, exposición in utero a sustancias nocivas (tabaquismo materno) o patógenos, parto pretérmino, bajo peso al nacer, lesión pulmonar neonatal, infecciones respiratorias a repetición en la infancia o una combinación de estos factores, los cuales terminan afectando el crecimiento del árbol bronquial y aumentando el riesgo de EPOC en la edad adulta (74,75).

El envejecimiento pulmonar parece ser un factor importante para la progresión de la EPOC y al parecer está relacionado con desgaste y mutación de los telómeros, aumento de la autofagia y de la apoptosis de células epiteliales y endoteliales, disfunción de mitocondrias, así como las alteraciones de la regulación de la matriz extracelular.

El mecanismo fisiopatológico subyacente de la bronquitis crónica se encuentra relacionado con la

respuesta inflamatoria aumentada, que incrementa crónicamente la producción de moco, ocasionando taponamiento y mayor disminución del calibre de la vía aérea (60).

Estudios en modelos de humo de cigarrillo crónico en ratones han indicado que las hormonas sexuales podrían contribuir a una mayor susceptibilidad a la EPOC, sugerido esto dadas las observaciones en ratones hembra de una mayor obstrucción en las vías respiratorias periféricas y remodelación de las vías respiratorias en respuesta a la exposición al humo del cigarrillo, y menos enfisema que los ratones machos. Efecto mediado por los estrógenos, activación de factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), disminución de la expresión de genes antioxidantes y el factor de transcripción Nrf2 (factor nuclear derivado de eritroide 2 similar a 2), así como un aumento del estrés oxidativo (76,77).

Diferentes niveles ómicos, incluyendo la genética, epigenética, transcriptómica, metabolómica y proteómica han sido estudiados en el desarrollo de la EPOC. Se ha planteado que la identificación de estos factores podría ayudar a explicar la variabilidad de la enfermedad, estimar la susceptibilidad de cada individuo, evaluar el pronóstico de la enfermedad, e identificar terapias personalizadas (rasgos tratables) (43).

Los múltiples endotipos (mecanismos fisiopatológicos) y fenotipos dependerán no solo de las características específicas genéticas, sino que también serán producto de la interacción con el medioambiente, la edad del individuo en la que se produce la interacción (in utero, etapa neonatal, infancia, adolescencia, adultos jóvenes, personas mayores), y el número de veces en que se produce esta interrelación (32) con genes descritos previamente. Debido a estas múltiples alteraciones se han creado puntajes de riesgo poligénico que respaldan la sobreposición de rasgos tratables con relación a la función pulmonar y el desarrollo de la enfermedad (43). Aunque no se conoce con exactitud, el mecanismo común a todas ellas es la inflamación sistémica y sus mediadores, que desempeñan un papel importante en su fisiopatología (24,78,79,80).

Búsqueda de caso y diagnóstico

Preguntas de búsqueda de casos: ¿Se recomienda el tamizado de la población general en la búsqueda de sujetos con la EPOC? ¿Cuál es la mejor estrategia para la búsqueda de casos?
Recomendación: en población general no se debe realizar tamizado de pacientes adultos con EPOC, el panel sugiere solo realizar búsqueda de casos en aquellos sujetos con síntomas y/o factores de riesgo e implementar intervenciones sobre los factores de riesgo para disminuir la aparición de la enfermedad.
<i>Recomendación condicional, basada en muy baja evidencia de los efectos</i>
Buena práctica: para el panel es importante considerar el uso de cuestionario y espirometría pre y posbroncodilatador en el proceso de búsqueda de casos.

Recomendación Guía Nacional de EPOC 2014.

La recomendación de no tamizaje se basa en las publicaciones de 2008, 2016 y 2022 del grupo de trabajo del servicio de prevención de los Estados Unidos (USPSTF, por sus siglas en inglés) quienes no recomiendan tamizar sujetos asintomáticos (81).

Durante el último siglo, a partir de la clasificación realizada por Osler, los síntomas y los signos se manifiestan de acuerdo con el compromiso del principal órgano afectado (91,83). Pero es claro, en esta nueva era posgenómica que dicho abordaje no incluye estados de susceptibilidad o preclínicos que son manifestaciones de la enfermedad y, por otro lado, tampoco es útil para individualizar un diagnóstico y una terapia precisa (84,85).

Es así como en la actualidad se reconoce que algunas personas cursan con síntomas y pueden presentar lesiones pulmonares estructurales como enfisema o bronquitis crónica en la TACAR de tórax y/o anomalías fisiológicas (incluidos un VEF1 bajo, atrapamiento de aire e hiperinsuflación en los volúmenes pulmonares, capacidad de difusión pulmonar reducida y/o disminución rápida del VEF1 a lo largo del tiempo), pero sin obstrucción del flujo aéreo (VEF1/CVF <0.7 posbroncodilatador). Los sujetos con las anomalías descritas se

denominan “Pre-EPOC” y para su abordaje se recomienda considerar remisión a neumología, dado que representa un grupo en el cual las intervenciones y seguimiento podrían intervenir en la progresión de la enfermedad (2).

Con respecto al diagnóstico en sujetos con síntomas y factores de riesgo, se ha considerado que la espirometría pre y posbroncodilatador, confirma la presencia de limitación al flujo aéreo, con una relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (VEF1/CVF) <0.70 después de la administración de un broncodilatador inhalado, generalmente un β_2 adrenérgico. Respecto al cociente fijo, ya desde hace varios años existen controversias dado que la enfermedad se ha considerado subdiagnosticada en los grupos de menos de 60 años de edad y genera sobrediagnóstico en los mayores de 70. A pesar de dicha limitación, esta aproximación permite excluir un menor número de casos lo cual tendría impacto en desenlaces clínicamente importantes. En caso de usar el límite inferior de la normalidad (LIN) para definir la limitación (obstrucción) al flujo de aire (86,87), es recomendable contar con valores de referencia específicos para la población que se está evaluando. Adicionalmente se pueden presentar casos en

personas expuestas y, especialmente en sintomáticos respiratorios, sin limitación (obstrucción) al flujo de aire definida por la espirometría, pero en quien la presencia de aumento del volumen residual (VR) y de la relación VR/capacidad pulmonar total (CPT) podría ser un criterio funcional diagnóstico.

Siempre es importante la exclusión de un diagnóstico alternativo. Como se ha mencionado, la presencia de los síntomas y los signos no son patognomónicos de la EPOC; otras enfermedades se manifiestan con síntomas semejantes y limitación crónica al flujo aéreo, tales como asma, tuberculosis o sus secuelas, neumoconiosis, bronquiectasias,

bronquiolitis constrictiva y obstrucción de la vía aérea alta. El diagnóstico diferencial con asma es muy importante porque a pesar de sus similitudes, el pronóstico y el enfoque terapéutico son diferentes.

Todas estas consideraciones han generado cambios en la taxonomía de las enfermedades de las vías respiratorias y, con suerte, esto servirá para personalizar el enfoque de la atención médica actual y cambiará desde el tratamiento de enfermedades (medicina reactiva) hasta el llamado P4 medicina, un nuevo tipo de medicina que es predictiva, preventiva, personalizada y participativa (88).

Estratificación del riesgo en la enfermedad

Preguntas de clasificación de la gravedad: ¿Cuáles son los parámetros importantes para definir la gravedad de la EPOC?
Recomendación: el panel considera en pacientes con EPOC una estrategia de estratificación de riesgo de desenlaces adversos a partir de parámetros clínicos como la disnea (evaluada con la escala mMRC) y la carga de síntomas (determinada por el cuestionario CAT), el antecedente de exacerbaciones en el último año y el grado de obstrucción bronquial (determinada por el porcentaje del predicho del VEF ₁ posbroncodilatador), lo cual permite clasificar a los pacientes en dos grupos: bajo y alto riesgo de exacerbaciones y mortalidad (Figura 3).
<i>Consenso de expertos sobre buenas prácticas, sin calificación de la calidad de la evidencia</i>

Una vez realizado el diagnóstico de EPOC, se recomienda realizar una estratificación del riesgo, con el fin de determinar la probabilidad de exacerbaciones, progresión de la enfermedad, posibles complicaciones y mortalidad y, adicionalmente, definir las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas pertinentes para cada grupo (89). A continuación, se presentan los elementos de decisión en la construcción de la estratificación de gravedad.

Predictores de desenlaces en EPOC

En 2019 Bellou y colaboradores publicaron una revisión sistemática que tenía como objetivo evaluar modelos pronósticos para EPOC, e identificaron una variedad de factores clínicos individuales como la edad, el VEF₁, el sexo, el índice de masa corporal y el tabaquismo. A su vez, evidenciaron modelos predictivos de mortalidad a dos y tres años (como mejor herramienta para evaluación) como el ADO, B-AE-D, B-AE D-C, ADO ampliado, ADO actualizado, BODE actualizado, que comparten el empleo de la disnea mediante la escala mMRC, el VEF₁ y las exacerbaciones previas como componentes (90). Por otro lado, en 2022

Safari y colaboradores realizaron una actualización de la herramienta ACCEPT, con el fin de obtener un modelo predictivo que permitiera establecer el riesgo de presentar una exacerbación moderada o grave de la enfermedad en un año, con lo que se

obtuvo el modelo ACCEPT 2.0, el cual no solo da la probabilidad de exacerbación sino que propone una terapia farmacológica adicional para reducir las exacerbaciones (91).

Tabla 1. Modelos predictores de desenlaces en EPOC

Características de modelos pronósticos de desenlaces en epoc			
Estudio	Modelo	Desenlace	Predictores
puhan, 2009	ado	Mortalidad tres años	edad, mmrc, vef ₁
puhan, 2009	bode actualizado	Mortalidad tres años	mmrc, vef ₁ , imc, 6mwd
puhan, 2012	ado actualizado	Mortalidad tres años	edad, mmrc, vef ₁
puhan, 2012	ado extendido	Mortalidad tres años	edad, mmrc, vef ₁ , imc, enfermedad cardiovascular, sexo
bertens, 2013	-	Exacerbación dos años	vef ₁ , enfermedad cardiovascular, exacerbaciones previas
boeck, 2016	b-ae-d	Mortalidad dos años	mmrc, imc, exacerbaciones previas
boeck, 2016	b-ae-d-c	Mortalidad dos años	mmrc, imc, exacerbaciones previas, copeptina
safari, 2022	accept 2.0	Exacerbación un año	Edad, sexo, fumador, vef ₁ , cat/sgrq, imc, terapia farmacológica (o ₂ , lama, laba, ics), uso de estatinas y exacerbaciones

Nota. modificado de prognostic models for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and critical appraisal.

La mayoría de las guías de práctica clínica y la iniciativa global de la EPOC, proponen tener en cuenta tres La mayoría de las guías de práctica clínica y la iniciativa global de la EPOC, proponen tener en cuenta tres variables para llevar a cabo dicha estratificación: síntomas, antecedente de exacerbaciones y grado de obstrucción bronquial en la espirometría.

Para evitar las diferencias en la percepción de los pacientes entre los evaluadores, es adecuado estandarizar las mediciones:

a) Síntomas como es el caso de la disnea, es importante estandarizar su medición entre evaluadores con escalas indirectas como la escala modificada del Medical Research Council (mMRC) (92). El cuestionario CAT permite también evaluar la carga

sintomática del paciente con EPOC al incorporar disnea y otros síntomas adicionales.

b) Evaluación de la gravedad de la obstrucción mediante la espirometría, empleando el VEF1 postbroncodilatador. Varios estudios han evaluado este parámetro en la evolución de la EPOC, entre ellos el estudio observacional ECLIPSE (93), el cual analizó tras un periodo de tres años los cambios en el VEF1 medido después de la administración de broncodilatadores en 2163 pacientes con EPOC, con una tasa general de disminución de 33 ± 2 ml por año. Un 38 % de los pacientes presentó una disminución del VEF1 de más de 40 ml por año, el 31 % una disminución de 21 a 40 ml por año, el 23 % varió de una disminución de 20 ml por año a un aumento de 20 ml por año, y el 8 % tuvo un aumento de más de 20 ml por año. La

tasa media de disminución del VEF1 fue 21 ± 4 ml por año mayor en fumadores activos que en no fumadores (94). Otro estudio es el realizado por Drummond et al., ensayo clínico realizado en 5887 fumadores con obstrucción leve a moderada del flujo de aire y que buscó determinar la asociación entre las medidas espirométricas y la disminución del VEF1 a los cinco años y la mortalidad a doce años. En general, los individuos con menor función pulmonar mostraron un declive más rápido de esta en el tiempo, con una disminución anual del 53.1 ml/año en el año cinco y de 53.9 ml/año en el año doce, momento en el que el 46 % seguía siendo fumador activo, y al año doce habían muerto 757 individuos de la cohorte (7.2 %). El VEF1 posbroncodilatador también se ha utilizado para predecir la supervivencia; entre 200 pacientes con EPOC que fueron seguidos durante quince años después de controlar por edad, el VEF1 posbroncodilatador fue el mejor predictor de supervivencia (95).

c) Antecedentes de exacerbaciones en el último año: graves (hospitalización por EPOC) o moderados (uso de esteroide y/o antibiótico de forma ambulatoria).

Existen otras variables que son complementarias para la determinación de riesgo de exacerbaciones y/o mortalidad, que se describen a continuación.

a) Índice de masa corporal (IMC): la disminución de la masa corporal se asocia con aumento de la mortalidad en pacientes con EPOC (97). El IMC se calcula como peso/talla al cuadrado. La masa libre de grasa (FFM) se mide mediante análisis de impedancia bioeléctrica y la FFM se estandarizó para la altura y expresó la FFMI (FFM/altura al cuadrado). El índice de masa libre de grasa (FFMI, por sus siglas en inglés) es un mejor predictor de gravedad de la enfermedad; el IMC y el FFMI se correlacionan con la prueba de caminata de seis minutos. El FFMI se correlaciona con el grado de disnea crónica, el VEF1, el cociente VEF1/CVF y el estadio de la enfermedad (98).

b) Hipercapnia: un estudio determinó el grado de supervivencia a cinco años posterior a una exacerbación, siendo semejantes en personas

eucápnicas y con hipercapnia aguda (99), mientras que los pacientes con hipercapnia crónica tuvieron una supervivencia menor a cinco años, sin mayores variaciones respecto a la VEF1 y CVF.

c) Insuficiencia respiratoria aguda: se revisó un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con EPOC grave (VEF1 medio 10.74 L) con ingreso a UCI y se determinó una mortalidad hospitalaria del 20 %. Los valores de PaO₂ y puntuación de APACHE se consideraron predictores independientes de mortalidad hospitalaria (99).

d) Proteína C-reactiva (PCR): predictor sensible pero no específico de inflamación. La elevación de la PCR se ha asociado con un aumento de la morbilidad y la mortalidad (100). El estudio European Prospective Investigation Into Cancer (EPIC) Norfolk evaluó los niveles de PCR de alta sensibilidad y la espirometría: una PCR inicial elevada se asoció con un VEF1 y CVF menores. Además, la elevación persistente de la PCR a lo largo del tiempo se correlacionó con disminución de la VEF1 y de la CVF (100).

e) Evaluación de la capacidad funcional de ejercicio, mediante la caminata de seis minutos.

f) Calidad de vida, usando alguna de las escalas indirectas que han sido validadas: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) o CAT.

g) Presencia y gravedad de las comorbilidades (99).

h) Comportamiento de las personas, adherencia a los tratamientos, usando escalas indirectas como la prueba de adherencia a los inhaladores (TAI) y como el continuar con el uso de cigarrillo normal o electrónico; determinando la cantidad, el tiempo de uso o el tiempo que lleva de haberlo suspendido.

i) Aplicación de escalas multidimensionales que pueden ser de utilidad para pronóstico o seguimiento, como es el caso del Índice BODE: índice multidimensional para evaluar el riesgo de mortalidad asociada a la EPOC y que evalúa como determinantes cuatro variables clínicas: i) índice de masa corporal (IMC), ii) obstrucción de las vías respiratorias (VEF1), iii) disnea

medida por la escala mMRC y iv) la capacidad de ejercicio (distancia caminada en seis minutos). El índice BODE es superior para la predicción de la mortalidad en comparación con la evaluación unidimensional basada únicamente en el valor VEF1 (101,102). El índice BODE no solo tiene utilidad para evaluar el riesgo de muerte, sino que también predice hospitalización y requerimiento de trasplante pulmonar (103).

En resumen, el abordaje multidimensional del paciente con EPOC es indispensable para garantizar mejores desenlaces clínicos: una historia clínica completa con énfasis en evaluación de comorbilidades, antecedentes de tabaquismo, asma, exacerbaciones, evaluación de función pulmonar e índices de mortalidad, valoración nutricional, identificación de tratamientos recibidos y el control previo de la enfermedad, serán factores críticos que redundarán en la evolución y pronóstico de la EPOC.

Propuesta de estratificación del riesgo de la EPOC

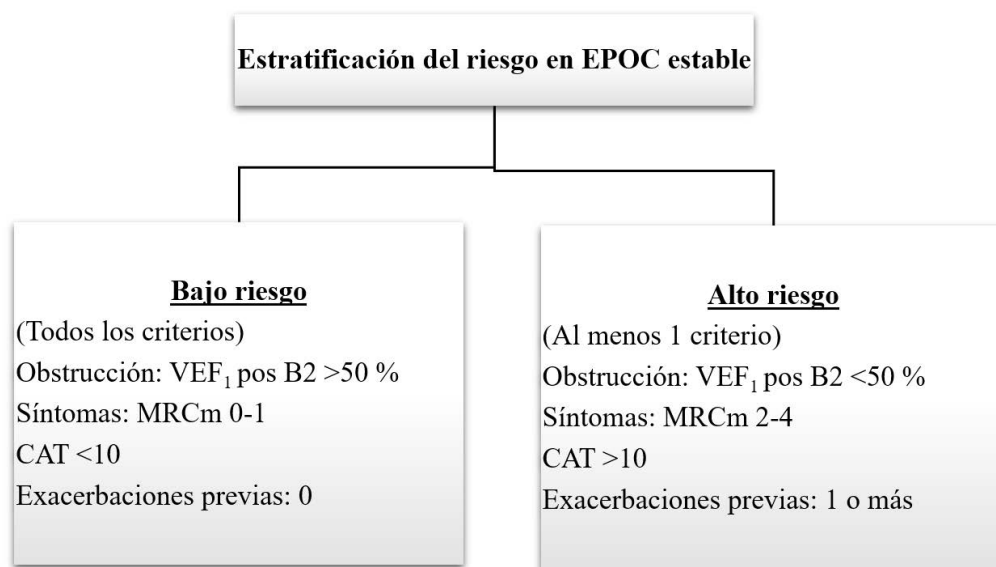


Figura 3. Estratificación del riesgo en EPOC estable

Se considera que el seguimiento a lo largo del tiempo debe ser realizado con las mismas variables previamente descritas; esto a su vez permite determinar el deterioro clínicamente importante,

definido como presencia de exacerbación, aumento del CAT en más de dos puntos y/o pérdida del VEF1 en más de 100 ml, lo que indicaría necesidad de ajuste de la terapia farmacológica y no farmacológica (104).

Comorbilidades y su impacto en el control de la EPOC

<p>Preguntas de comorbilidad: ¿Deben evaluarse las comorbilidades en el paciente con EPOC? ¿Cuál es el impacto de las comorbilidades?</p>
<p>Recomendación: el panel considera que en pacientes adultos con EPOC la frecuencia de comorbilidades es muy alta y se ha reportado que condiciona peores desenlaces, como menor supervivencia y mayor deterioro de la calidad de vida, la actividad física y los síntomas. Por esto, se debe evaluar siempre la presencia de comorbilidades en todos los pacientes, independientemente de la estratificación del riesgo de la enfermedad, dando especial relevancia a la enfermedad cardiovascular.</p>
<p><i>Consenso de expertos sobre buenas prácticas, sin calificación de la calidad de la evidencia</i></p>
<p>Buena práctica: para el panel es importante considerar el uso de algunos de los sistemas de medición o listas de chequeo de las comorbilidades de manera rutinaria, con el fin de comparar los diferentes momentos de la evaluación, además de recordar a los evaluadores la presencia de estos momentos.</p>

Un hecho que viene a sumarse a la creciente repercusión de la EPOC son tanto los costos como el impacto clínico de las comorbilidades asociadas a esta condición, es decir, el conjunto de entidades que pueden encontrarse asociadas, por uno u otro motivo (24,78,80).

De todas ellas, las que se asocian a la EPOC con una mayor frecuencia, aunque su prevalencia varía ampliamente en diferentes series, son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las infecciones, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, y constituyen un factor pronóstico en los pacientes afectados. El mecanismo común a todas ellas es la inflamación sistémica y sus mediadores, que desempeñan un papel importante en su fisiopatología (105).

Es importante que los clínicos adopten una visión integral que les ayude a familiarizarse con el manejo

de las enfermedades asociadas y a identificarlas de forma temprana, con el fin de intentar reducir la morbimortalidad que presentan estos pacientes (80).

Enfermedad cardiovascular

En los países occidentales las enfermedades cardiovasculares son la segunda causa de muerte entre los pacientes con EPOC, después de la insuficiencia respiratoria. La tasa de mortalidad cardiovascular en pacientes con EPOC es de alrededor del 20-30 % de la mortalidad por todas las causas, y la tasa de muerte súbita alcanza el 17 % en hombres y el 11 % en mujeres. Se ha estimado que por cada 10 % de disminución en VEF1, la mortalidad cardiovascular aumenta en un 28 % y los eventos coronarios no fatales en casi un 20 % (106). Los pacientes con EPOC están sujetos a hipoxia intermitente (con el ejercicio o durante las exacerbaciones) y, en una etapa posterior de la enfermedad, a hipoxia sostenida

provocando un aumento de la frecuencia del pulso y la presión arterial sistólica (107). En cuanto al riesgo de cardiopatía isquémica este es de dos a cinco veces mayor que en población que no presenta la EPOC. En 5696 pacientes con EPOC, se observó un aumento del riesgo de infarto de miocardio ([IRR] 2.58 [IC 95 % 2.26-2.95]) y accidente cerebrovascular (IRR 1.97 [IC 95 % 1.66-2.33]) a los 90 días después de una exacerbación (108). En pacientes que se sometieron a una intervención coronaria percutánea, la EPOC fue un factor de riesgo independiente significativo para mortalidad general, mortalidad cardíaca e infarto de miocardio, con una mayor tasa de revascularización repetida en el año siguiente (109). El riesgo de fibrilación auricular es 1.8 veces mayor para el VEF 1, entre el 60 y el 80 % del predicho, en comparación con el VEF1 \geq 80 % (110).

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar se observa con frecuencia en pacientes con EPOC y se asocia con un mal pronóstico que puede progresar a insuficiencia cardíaca derecha (111). El volumen de final de diástole del ventrículo derecho (RVEDV) se redujo en sujetos con EPOC, sobre todo asociados con su gravedad en comparación con los controles (112). En la exacerbación aguda de la EPOC, la presión pulmonar se eleva aún más, junto con el empeoramiento de la hipoxia, lo que podría provocar insuficiencia cardíaca derecha (113,114).

Ansiedad y depresión

La EPOC se asocia con un mayor riesgo de desarrollar ansiedad. Una vez ésta se instaura, se relaciona con peor pronóstico y aumento en la mortalidad (115). De otro lado, la depresión es más frecuente en EPOC que en otras enfermedades crónicas, con presencia de síntomas depresivos en 10-80 % de los pacientes (116). Se relaciona más con el género femenino, tabaquismo actual, el VEF1 bajo (% teórico), puntuación alta de disnea (mMRC), mala calidad de vida, oxigenoterapia a largo plazo, vivir solo y nivel socioeconómico bajo (117).

Apnea del sueño

La EPOC está relacionada con desórdenes respiratorios relacionados con el sueño en aproximadamente un 40 % (118). La patogénesis no es completamente clara y se asocia a un incremento de la respuesta ventilatoria normal del sueño con mayor hipercapnia e hipoxemia; con una relación ventilación/perfusión baja por la hipoventilación (119,120). La asociación ha mostrado un incremento en la mortalidad por cualquier causa (OR:7.07 IC95 % 2.75 a 18.16) (119), siendo primordial dar el tratamiento apropiado con la presión positiva en la vía aérea con o sin adición de oxígeno suplementario, según sea necesario. La hipoxemia relacionada con el sueño o hipoxemia nocturna, entendida como una caída de la presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) mayor a 10 mm Hg o saturación (SO₂) debajo de 88 % mayor a cinco minutos se ha reportado en pacientes con EPOC hasta en un 70 %, aún en pacientes con SO₂ diurna de 90 a 95 % (121). La apnea del sueño moderada a severa se presenta de un 10 a 30 % (122), con hipoventilación durante el sueño, definida como presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) >50 mm Hg o un incremento en la PaCO₂ de >0 mm Hg por más de 10 minutos, en comparación a su estado despierto o supino, en aproximadamente un 40 % (120).

Obesidad y síndrome metabólico

Las alteraciones metabólicas más frecuentemente asociadas con la EPOC son la obesidad (IMC \geq 30 kg/m²), con una prevalencia entre 25 a 42 %, el síndrome metabólico con un 30 % (123,124), un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus en los estadios GOLD 3 y 4 (OR: 1.5 IC95 % 1.1 a 1.9), además del incremento del riesgo de hospitalización, independiente de los estadios de severidad y el riesgo cardiovascular atribuible solo a la diabetes mellitus (125). También se puede encontrar bajo peso asociado a sarcopenia en un 10 a 20 %, siendo relacionado con baja tolerancia al ejercicio y como factor de riesgo independiente del incremento en la mortalidad, en comparación con las personas con EPOC y peso normal (126). Con relación a la osteoporosis se encuentra una prevalencia del 35 %, con un incremento del riesgo de fracturas por aplastamiento

vertebral torácicas y lumbares en más del 25 % de los pacientes (OR:3,75), con un aumento del 20 a 80 % respecto a la población general (127,128,129).

Reflujo gastroesofágico

La prevalencia para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se ha descrito en un rango variable de 19 a 78 % mayor que en pacientes sanos (130,131). Los mecanismos fisiopatológicos pueden relacionarse con cambios en las presiones de los esfínteres esofágicos, disfunción deglutoria, microaspiraciones nocturnas o medicamentos para control de la EPOC que agudicen los síntomas de la ERGE (132). La ERGE mal controlada se considera un factor de riesgo independiente para el incremento de exacerbaciones (HR:2.7 IC95 % 1.3 a 5.4) (93), por lo que es relevante su diagnóstico y tratamiento.

Bronquiectasias

La prevalencia de bronquiectasias en la EPOC es de 54 % (25-69 %) presentándose con mayor frecuencia en hombres con antecedente de tabaquismo. Se asocia a mayor producción de esputo, mayor riesgo de colonización bacteriana (OR:7.33 IC95 % 4.61 a 11.67 $p < 0.00001$), siendo el principal agente etiológico la *Pseudomonas aeruginosa*, y mayor riesgo de exacerbaciones en 1.54 veces ($p=0.002$) (93). Posterior a realizar ajustes a la coexistencia de enfisema se evidenció un incremento en la tasa

anual de hospitalizaciones ($p=0.017$) y de días hospitalizados ($p=0.001$), por lo que es necesario reconocer la presencia de bronquiectasias para ajustar el tratamiento antimicrobiano y considerar manejo profiláctico al egreso hospitalario (93).

Cáncer de pulmón

Los pacientes con EPOC tienen un riesgo entre dos y cuatro veces superior que el resto de la población de presentar cáncer de pulmón (CP). Así mismo, la supervivencia a tres años es menor frente a la población normal: 15 % frente a un 26 %. Como factores de riesgo relacionados están el enfisema, edad mayor de 60 años, tabaquismo superior a 60 paquetes-año y un IMC (kg/m²) < 25 (133). Por otra parte, se ha visto que la incidencia de cáncer de pulmón disminuye conforme aumenta el grado GOLD de la EPOC, de modo que ésta es de 19.9/1.000 para el estadio GOLD 1, mientras que en los GOLD 4 es de 9.2/1.000 (133).

Se han creado varias herramientas para la evaluación de comorbilidades, la guía ALAT recomienda el índice de COTE creado por Divo y cols. (134) el cual permite aumentar de forma independiente el poder predictivo del índice BODE sobre mortalidad. Adicionalmente se debe considerar que el impacto de la intervención de estas comorbilidades en pacientes con índice BODE bajo-EPOC leve, es mayor que en pacientes con EPOC severa, ya que es probable que se vean más afectados por la gravedad dichas patologías que por la propia EPOC.

Tratamiento

Recomendaciones

<p>Pregunta tratamiento 1: ¿Debería usarse oxigenoterapia a largo plazo (OTLP) versus no oxigenoterapia a largo plazo en pacientes adultos con EPOC que presentan hipoxemia grave persistente en reposo y al aire ambiente?</p>
<p>Recomendación 1: en pacientes adultos con EPOC que presentan hipoxemia grave persistente en reposo y al aire en fase estable, el panel sugiere usar oxigenoterapia a largo plazo en vez de no usarla.</p>
<p><i>Recomendación condicional, basada en moderada certeza en la evidencia de los efectos ⊕⊕⊕○).</i></p>
<p>Buenas prácticas: el panel destaca la importancia de considerar la altura sobre el nivel del mar en la que se encuentre el paciente al momento de formular oxigenoterapia a largo plazo.</p>
<p>Oportunidades de investigación: el panel considera se requiere de estudios para validar esta recomendación en moderada y grandes alturas.</p>

Resumen de la evidencia de oxígeno

Se identificó una guía de práctica clínica (135) que incluyó originalmente cinco estudios primarios reportados en cinco referencias (136,137,138,139,140); dos ensayos clínicos (136,137) y tres estudios observacionales (138,,140). La actualización de la evidencia de esta guía de práctica clínica no identificó estudios adicionales que cumplieran con los criterios de inclusión. En consecuencia, cinco estudios primarios conforman el cuerpo de la evidencia para responder esta pregunta. Todos los estudios incluyeron pacientes con EPOC. La Tabla 1 del material complementario presenta las características de los estudios incluidos.

Dos ensayos clínicos reportaron el efecto sobre el desenlace mortalidad (136,137); dos estudios, un ensayo clínico (136) y un estudio observacional (138) reportaron el efecto sobre el desenlace capacidad del ejercicio; un estudio reportó el riesgo de admisión (139) y dos estudios reportaron el desenlace calidad de vida relacionada con la salud; uno era un ensayo clínico (136) y el otro un estudio observacional (140).

Ningún estudio reportó evidencia para los desenlaces de riesgo de hospitalización por exacerbaciones agudas, disnea, actividad física y seguridad. El marco ETD se muestra en el material complementario 4.

Beneficios

Para ver los beneficios, consulte el perfil de evidencia en el marco ETD referenciado al final de la sección anterior. La OTLP prescrita por 24 horas al día y por 15 horas al día, probablemente reduce el riesgo de mortalidad (RR: 0.57; IC95 %: 0.37 a 0.87 y RR:0.68; IC95 %: 0.46 a 1.00, respectivamente; moderada certeza para ambos desenlaces). Dos estudios que evaluaron la capacidad de ejercicio y reportaron los resultados de manera descriptiva, no encontraron diferencias entre aquellos que recibieron OTLP y los que no recibieron OTLP. La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la OTLP en los desenlaces riesgo de hospitalización (RR:0.70; IC95 %: 0.15 a 3.30; muy baja certeza) y calidad de vida relacionada con la salud a los dos meses (DM:8.38; IC95 %: -2.59 a 19.35; muy baja certeza)

y seis meses (DM:11.82; IC95 %: 1.61 a 22.03; muy baja certeza). Un ensayo clínico que incluyó 203 participantes, reportó narrativamente que la OTLP mejoró la calidad de vida comparado con aquellos que no recibieron OTLP. En general, la certeza de estos efectos estimados es muy baja debido al riesgo de sesgo e imprecisión (ver perfil de evidencia en el material complementario 5).

Perjuicios y carga

Ningún estudio reportó efectos adversos de la OTLP. Sin embargo, estudios de valores y preferencias sugieren que los pacientes que reciben OTLP tienen un mayor riesgo de aislamiento social (141,142), particularmente si no utilizan equipos portátiles de suministro de oxígeno. Basado en la experiencia clínica, el panel consideró que el riesgo de efectos adversos probablemente sea moderado.

Criterios de decisión y consideraciones adicionales

La certeza general de los efectos se calificó como moderada basada en la evidencia para los desenlaces críticos, principalmente por el impacto en la disminución de la mortalidad.

El panel consideró que, a pesar de ser esta una intervención costoefectiva, se requiere una disponibilidad a pagar alta para tener una implementación de esta intervención.

Adicionalmente para el contexto colombiano, dado que no hay estudios que sustenten un ajuste de los criterios de OTLP que fueron definidos a nivel del mar y baja altitud, para altitudes intermedias o altas, el panel recomienda usar los mismos criterios definidos para el nivel del mar y cualquier variación frente a un paciente en particular residente a gran altitud debe ser definida por los expertos locales.

Costoefectividad

Se identificaron dos recursos de evidencia acerca de la costoefectividad de la oxigenoterapia en pacientes con EPOC.

Estudio de Yuji Oba, 2009 (143)

- Dos cohortes de pacientes con EPOC: hipoxemia grave en reposo y desaturación nocturna.
- Índice de costoefectividad incremental para la oxigenoterapia continua (\$16,124 por año de vida ajustado por calidad [QALY]) estuvo dentro de los límites considerados costoefectivos, mientras que el de la oxigenoterapia nocturna no lo fue \$ 306,356 por año de vida ajustado por calidad QALY.
- Relación costoefectividad para la oxigenoterapia continua fue sólida (intervalo de confianza del 95 %, \$13 153-\$24 658 por año de vida ajustado por calidad [QALY]) y fue más favorable que la relación costoefectividad para las terapias médicas y quirúrgicas de uso común para la EPOC.
- Relación costoefectividad para la oxigenoterapia nocturna fue sensible a la variación en la tasa de mortalidad; podría ser tan bajo como \$18,267 por año de vida ajustado por calidad [QALY] ganado. En el otro extremo, la oxigenoterapia nocturna podría ser menos eficaz que la ausencia de oxigenoterapia, a pesar de los costos adicionales.

Ontario Health Technology Assessment, 2012 (144)

Asumiendo un costo del caso base de \$2,261 por año por paciente para OTLP, según lo informado por los datos del programa provincial de Ontario, el ICER se calculó en \$ 38,993 por QALY y en las curvas de aceptabilidad muestra que la disponibilidad a pagar para lograr una buena penetración debe ser mayor a 80,000 dólares.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de la guía determinó que existe certeza moderada en la evidencia para un balance neto en salud de beneficio/perjuicio al usar oxigenoterapia a largo plazo.

Basado en el cuerpo de la evidencia disponible, la OTLP reduce el riesgo de muerte a nivel del mar y baja altitud en pacientes con hipoxemia grave, encontramos muy baja certeza del efecto de la OTLP en otros desenlaces. Sin embargo, debido a la muy baja certeza en la evidencia o a ninguna información publicada sobre otros desenlaces, el hecho de que

no encontramos la evidencia de un efecto en estos desenlaces no implica que tal efecto no exista. En Colombia aproximadamente el 20 % de la población (10 millones de personas) vive en alturas superiores a 2500 m sobre el nivel del mar (snm). En Bogotá (2640 m snm) la presión arterial de oxígeno y la saturación de oxígeno son significativamente menores que a nivel del mar en sujetos sanos.

En termino de costos y la costoefectividad, el panel identificó la necesidad de una investigación de alta calidad con respecto al impacto económico en salud con respecto a la implementación de la OTLP en el contexto colombiano.

<p>Pregunta tratamiento 2: ¿Debería usarse oxigenoterapia a largo plazo (OTLP) versus no oxigenoterapia a largo plazo en pacientes adultos con EPOC que presentan hipoxemia moderada persistente en reposo y al aire ambiente?</p>
<p>Recomendación 2: en pacientes adultos con EPOC que presentan hipoxemia moderada persistente en reposo y al aire ambiente, en fase estable, el panel sugiere no usar oxigenoterapia a largo plazo en vez de usar oxigenoterapia a largo plazo</p>
<p><i>Recomendación condicional, basada en moderada certeza en la evidencia de los efectos ⊕⊕⊕○).</i></p>
<p>Buenas prácticas: el panel destaca la importancia de considerar la altura sobre el nivel del mar en la que se encuentre el paciente al momento de formular oxigenoterapia a largo plazo.</p>

Resumen de la evidencia de oxígeno en pacientes con hipoxemia moderada

No se identificaron guías de práctica clínica que respondieran a esta pregunta. Se identificó una revisión sistemática (145) que incluyó originalmente seis estudios primarios (146,147, 148,149,150,151). La revisión sistemática identificó dos ensayos clínicos que se encuentran en fase de protocolo y fueron excluidos del análisis (NCT00668408 y ISRCTN95689523). Todos los estudios incluyeron pacientes con EPOC y OTLP. La actualización de la evidencia de esta revisión sistemática no identificó

estudios adicionales que cumplieran con los criterios de inclusión. La Tabla 1 del material complementario presenta las características de los estudios incluidos.

Cinco ensayos clínicos reportaron el efecto sobre el desenlace mortalidad (146,148,149,150,151), dos estudios reportaron hospitalización por exacerbaciones agudas (150,151) y dos estudios 151 reportaron el desenlace calidad de vida relacionada con la salud. Un estudio (147) fue excluido del análisis para el desenlace mortalidad debido a que este ensayo investigó el impacto de la oxigenoterapia nocturna en pacientes la EPOC, y si se requería OTLP entonces

el seguimiento era discontinuado, por lo cual la información del número de muertes a los tres años de seguimiento era incierta. Ningún estudio reportó evidencia para los desenlaces de disnea, capacidad y actividad física, fatiga y seguridad. El marco ETD se muestra en el material complementario 6.

Beneficios

Para ver los beneficios, consulte el perfil de evidencia en el marco ETD referenciado al final de la sección anterior. La OTLP no reduce el riesgo de mortalidad a los tres años (RR:0.91 IC95 %: 0.72 a 1,16; alta certeza). Dos estudios que evaluaron el riesgo de hospitalizaciones por exacerbaciones agudas reportaron que la OTLP probablemente no reduce el riesgo de aparición de este desenlace (RR:0.99 IC95%: 0.85 a 1.14; moderada certeza) ni tampoco presenta un efecto sobre la calidad de vida relacionada con la salud (DM:1.16 IC95 %: -3.76 a 1.45; moderada certeza). En general, la certeza de estos efectos estimados es moderada debido al riesgo de sesgo (ver perfil de evidencia en el material complementario 7).

Perjuicios y carga

Ningún estudio reportó efectos adversos de la OTLP. Basado en la experiencia clínica, el panel consideró que el riesgo de efectos adversos probablemente sea moderado.

Costos

No se identificó evidencia directa; a continuación se describen los costos identificados en la literatura.

Un estudio (152) reportó los costos de un programa de oxigenoterapia ambulatorio en Colombia:

- Oxígeno domiciliario de una Empresa Social del Estado (ESE) con los tres primeros niveles de complejidad en Pereira, Colombia.
- Sistemas para la administración de oxígeno: gas

comprimido en cilindro de 6 metros cúbicos y concentrador, ningún paciente recibió oxígeno líquido y se consideró dosis efectiva el uso del oxígeno por 15 horas/día.

- Consumo mensual de oxígeno se encontró una mediana de 4 (RIC 2-8) cilindros al mes.
- Costos de programa de oxígeno domiciliario (1 dólar= 2000 pesos colombianos para el año 2010): total costo del programa: 561,555 US.

Suministrar oxígeno por 15 horas tuvo un costo por cilindro de 312,3 dólares y por concentrador de 100 dólares. Consumo promedio de oxígeno al mes represento 194,9 dólares suministrado por cilindro y 100 dólares suministrado por concentrador.

Una revisión en el 2010 (153) publica los costos de la EPOC sin tener en cuenta los costos de las exacerbaciones:

- Costos directos médicos promedio por paciente/año para países europeos de \$6182 € (€ 2019), en países asiáticos \$9172 USD (USD 2017) y para EE. UU. a \$6246 USD (USD 2010)
- Costos indirectos per cápita, por ausencia de productividad estuvieron entre \$5735 y \$1298 € en países europeos, y en países asiáticos desde \$23049-1105 USD y en EE. UU. \$641 USD.

Un estudio en 2007 publica los costos de la EPOC en Colombia (154):

- EPOC leve 1.201.423 COP (primer año), 4.392.676 COP (2 a 5 años), 5.594.099 COP (total).
- EPOC moderado 1.790.922 COP (primer año), 6.573.798 COP (2 a 5 años), 8.364.721 COP (total).
- EPOC severo 12.019.725 COP (primer año), 46.335.202 COP (2 a 5 años), 58.354.927 COP (total).

Otro estudio realizado en 2018 por una consultora describe gastos de EPOC en Colombia (155):

- Costo por atenciones en 2016 del Plan de Beneficios de Salud (PBS) asciende a \$408 mil millones COP.

- Costo directo de atención por prestaciones No-PBS de 2016 se estimó en \$6.222 millones COP.
- Gasto de bolsillo asociado al pago de transporte para atender las consultas por parte de las personas diagnosticadas con la EPOC \$3.087 millones COP.
- Empresas se ven afectadas por costos indirectos de alrededor de \$11.409 millones COP.
- Ingreso perdido (neto de incapacidades) por ausentismo laboral en régimen contributivo \$980 millones COP.
- Modelamiento de pago de incapacidades de \$470 millones COP.
- Costo empresarial asociado a la pérdida de producción por ausentismo laboral \$6.234 millones COP.
- Costo directo de atención PBS totales estimado por la compensación de afiliados de ambos regímenes en el marco del SGSSS es de 1.55 % por EPOC.
- Ausentismo laboral promedio de un trabajador con EPOC es de 14.4 días/año.

Criterios de decisión y consideraciones adicionales

Calificamos la certeza global de la evidencia de efectos como moderada en función de la certeza más baja en la evidencia de los desenlaces críticos.

El panel consideró que esta es una intervención con costos elevados para su ejecución, no es costoefectiva y adicionalmente no sería aceptable de implementar por parte de los tomadores de decisiones ni factible de ejecutar en el contexto colombiano.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de la guía determinó que existe moderada certeza en la evidencia para un balance neto en salud de perjuicio al usar oxigenoterapia a largo plazo sin favorecer a la oxigenoterapia o a no proporcionar esta intervención. Basado en el cuerpo de la evidencia disponible, la OTLP no reduce el riesgo de muerte en este grupo de pacientes. Existe moderada certeza de que no existe un efecto de la OTLP en otros desenlaces. El panel consideró elevados los costos de la OTLP para pacientes con hipoxemia moderada en reposo y no impacto en desenlaces por lo que no se considera implementar en el contexto colombiano.

Pregunta de tratamiento no farmacológico 3: vacunación en pacientes con EPOC
Recomendación 3: en pacientes adultos con EPOC estable, el panel recomienda usar la vacunación contra el virus de influenza en vez de no vacunación.
<i>Recomendación fuerte, basada en moderada certeza en la evidencia de los efectos</i> ⊕⊕⊕○.
<p>Buenas prácticas: el panel considera que la vacunación contra influenza puede generar grandes ahorros al sistema de salud colombiano, basado en la reducción de las exacerbaciones de la EPOC en pacientes vacunados.</p> <p>La Guía colombiana de EPOC 2014 recomendó: en pacientes adultos con EPOC estable se recomienda la vacunación para neumococo en todos los pacientes menores de 65 años, especialmente aquellos con VEF₁ menor del 40 % y en todos los mayores de 65 años, independiente de la función pulmonar para disminuir la frecuencia de neumonía adquirida en la comunidad. Recomendación fuerte, basada en <i>moderada certeza en la evidencia de los efectos</i> ⊕⊕⊕○</p>

Resumen de la evidencia contra el virus de la influenza en EPOC

Se identificó una revisión sistemática (156) que incluyó originalmente seis estudios primarios los cuales evaluaron la efectividad y seguridad de los siguientes tipos de vacunas contra el virus de influenza: virus vivo atenuado completo, inactivado o una vacuna de tipo de virus fraccionado, la cual pudo haber sido administrada por inyección intramuscular o aerosol intranasal, comparado contra placebo o contra vacuna intramuscular inactivada con placebo intranasal. Se incluyeron estudios en los cuales se asignaron aleatoriamente a personas para recibir al menos una vacunación antigripal anual comparada con placebo. En consecuencia, para esta comparación de interés, la revisión sistemática (156) aportó tres ensayos clínicos reportados en cinco publicaciones (157,158,159,160,161) que cumplieron con los criterios para la intervención y comparación de interés. La actualización de la búsqueda de esta revisión no identificó nuevos ensayos clínicos. Así, tres ensayos clínicos conforman el cuerpo de

evidencia para responder esta pregunta. Todos los estudios incluyeron pacientes con EPOC o bronquitis crónica. La Tabla 1 del material complementario presenta las características de los estudios incluidos.

Tres ensayos clínicos, uno de ellos reportado en tres publicaciones (157-161), evaluaron los efectos de la vacuna contra influenza sobre el desarrollo de enfermedad respiratoria aguda. Dos ensayos clínicos, uno de ellos reportado en tres publicaciones (158-161), evaluaron los efectos de la vacunación contra virus de influenza sobre el número de exacerbaciones, incluidas exacerbaciones tempranas o tardías, mortalidad por todas las causas, ingresos hospitalarios y enfermedad respiratoria aguda relacionada con la vacunación de la influenza. Un ensayo clínico reportado en tres publicaciones evaluó los efectos de la vacuna sobre mortalidad respiratoria, efectos adversos locales o sistémicos y enfermedad respiratoria aguda posvacunal; y otro ensayo clínico (158) reportó los efectos de la vacuna sobre el desarrollo de tos temprana posvacunal. Finalmente, un ensayo clínico (157) reportó los efectos sobre

otros síntomas posvacunales tales como disnea, opresión torácica y sibilancias tempranas. Ningún ensayo clínico reportó evidencia para el desenlace días de discapacidad por enfermedad respiratoria aguda. El marco ETD se muestra en el material complementario 8.

Beneficios

Para ver los beneficios, consulte el perfil de evidencia en el marco ETD referenciado al final de la sección anterior. La vacunación contra el virus de la influenza en pacientes con bronquitis crónica probablemente reduce el número total de exacerbaciones por paciente (DM: -0.37 IC95 %: -0.64 a -0.11; moderada certeza) así como el número de exacerbaciones tardías (DM: -0.39 IC 95 %: -0.61 a -0.18; moderada certeza; (OR:0.13 IC95 %: 0.04 a 0.45; baja certeza) y probablemente no reduce el número de ingresos hospitalarios (OR:0.33 IC95 %: 0.09 a 1.24). Estudios que reportaron evidencia para los desenlaces exacerbaciones tempranas (DM: 0.01 IC95 %: -0.11 a 0.13; baja certeza; (OR:1.08 IC95 %: 0.52 a 2.26; baja certeza), mortalidad por cualquier causa (OR:0.87 IC95 %: 0.28 a 2.70; baja certeza), mortalidad por causas respiratorias (OR:0.33 IC95 %: 0.03 a 3.24; baja certeza) y enfermedad respiratoria aguda (OR:0.81 IC95 %: 0.44 a 1.48; baja certeza) no encontraron diferencia entre aquellos que recibieron la vacuna contra influenza y aquellos que no la recibieron. En general, la certeza de estos efectos estimados es moderada debido al riesgo de sesgo e imprecisión (ver perfil de evidencia en el material complementario 9).

Perjuicios y carga

Tres ensayos clínicos reportaron diferentes efectos relacionados con la aplicación de la vacuna para influenza. La mayoría de los eventos reportados no fueron diferentes tanto en el grupo de vacunación como en el grupo control (efectos adversos sistémicos, disnea temprana posvacunal, opresión torácica posvacunal, tos temprana posvacunal y síntomas respiratorios posvacunales). Efectos locales en el sitio de la aplicación (OR:5.57 IC95 %:

1.75 a 17.71; baja certeza) y sibilancias tempranas posvacunales (OR:3.57 IC95 %: 1.10 a 11.56; baja certeza) más frecuentemente reportados en pacientes que recibieron vacunas comparados con el control. Existe una certeza baja en la estimación del riesgo de efectos adversos debido a riesgo de sesgo e imprecisión. Sin embargo, dada la evidencia disponible, el panel de la guía consideró que el riesgo de efectos adversos probablemente sea trivial.

Costoefectividad

A continuación, se describen los estudios que reportaron información de costoefectividad de la vacuna contra el virus de influenza, dos de ellos en el contexto colombiano.

En los estudios la población en su mayoría es mayor de 65 años (30,31), poblaciones especiales como la japonesa (32), personal de la salud en contacto directo con pacientes con cáncer en Colombia (33), en niños menores de dos años en nuestro país (34), pacientes con EPOC (35) o en los que se compara el uso de vacuna cuadrivalente en dosis altas o bajas, así como el uso de trivalente vs. cuadrivalente (36), así como indican la mejor estrategia para recordar a los pacientes la necesidad de la vacunación. La mayoría de los estudios no cumplen para responder la pregunta de los pacientes con EPOC, pero sí muestran una clara tendencia de que es costoefectivo el uso de la vacuna de influenza en poblaciones mayores y de alto riesgo, como es el caso de la EPOC.

Rodríguez y colaboradores (37) han venido realizando un análisis de la implementación de la vacuna cuadrivalente vs. la trivalente en poblaciones de Latinoamérica, en el cuales existen pacientes con EPOC y han demostrado que el uso de vacuna cuadrivalente respecto a la trivalente es costoefectivo en la mayoría de los países. Por el otro lado, Londoño y colaboradores (38), usando datos administrativos de Colombia (RIPS) han mostrado el impacto en términos de hospitalizaciones y muertes por neumonía, así como el impacto económico de la vacunación de influenza en población con EPOC en Colombia.

En resumen, a nivel mundial se ha visto que la aplicación de la vacuna de influenza en pacientes con EPOC es costoefectivo; en Colombia se usa la vacuna trivalente y muestra que tiene buenos efectos en hospitalizaciones y mortalidad y conlleva una disminución importante en costos evitados. La evidencia está basada en datos administrativos, que muestran impacto clínico y económico, por lo cual se considera que es limitada y de calidad discutible y sin actualización respecto a este tema desde hace varios años.

Criterios de decisión y consideraciones adicionales

La certeza general en la evidencia de los efectos se calificó como moderada, basada en la evidencia para los desenlaces críticos, principalmente por la disminución de las exacerbaciones totales por pacientes, exacerbaciones tardías e ingresos hospitalarios. La calificación de la certeza en la evidencia se disminuyó basada en el riesgo de sesgo e imprecisión.

Con respecto al uso de recursos, el panel consideró que la vacunación puede generar grandes ahorros al sistema de salud colombiano, basado en la reducción de las exacerbaciones en pacientes vacunados. De

acuerdo con su experiencia, el panel expuso que la vacunación contra la influenza es factible de implementar en Colombia y que los tomadores de decisiones aceptarían su uso en pacientes con EPOC.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de la guía determinó que existe certeza de evidencia moderada de un beneficio neto para la salud por el uso de la vacunación contra virus de influenza en pacientes con EPOC. Basado en el cuerpo de evidencia disponible, es probable que la vacunación contra el virus de influenza reduzca el riesgo de desarrollar exacerbaciones respiratorias agudas e ingresos hospitalarios. Existe una baja certeza en la evidencia de que haya un efecto de la vacunación en otros desenlaces. Sin embargo, debido a la baja certeza de la evidencia o la falta de información publicada sobre otros desenlaces, el hecho de que no se encontrara evidencia de un efecto sobre estos desenlaces no implica que dicho efecto no exista. Finalmente, el panel identificó la necesidad de una investigación de alta calidad con respecto a la evaluación de la efectividad y seguridad de la vacunación trivalente versus tetravalente.

Pregunta de tratamiento no farmacológico 4: rehabilitación pulmonar durante o después de una exacerbación de la EPOC.

Recomendación 4: en pacientes adultos durante o después de una exacerbación de la EPOC el panel sugiere indicar la rehabilitación pulmonar en vez de no indicarla.

Recomendación *condicional*, basada en *moderada* certeza en la evidencia de los efectos ⊕⊕⊕○.

Buena práctica: el panel considera que es importante determinar el estado clínico de los pacientes antes de prescribir este tipo de intervención durante la exacerbación de la EPOC.

Resumen de la evidencia en rehabilitación pulmonar en exacerbación aguda de la EPOC

No se identificaron guías de práctica clínica que respondieran a esta pregunta. Se identificó una revisión sistemática (162) que incluyó originalmente 42 estudios primarios. Esta revisión evaluó los efectos de múltiples estrategias de rehabilitación pulmonar (RP), tales como estrategias farmacológicas, psicoterapia o estrategias cognitivo-conductuales, ejercicio físico, entre otras.

Para esta pregunta, definimos la RP como cualquier estrategia asociada a ejercicio o actividad física, junto con estrategias educativas de psicoterapia o cognitivo conductuales.

La revisión sistemática aportó 11 ensayos clínicos (164-174) que cumplieron con nuestra definición de RP. La actualización de esta revisión permitió identificar siete ensayos clínicos adicionales (175-181) publicados entre 2020 y 2022. Así, 18 ensayos clínicos conforman el cuerpo de evidencia para responder esta pregunta. Todos los estudios incluyeron pacientes con exacerbación aguda de la EPOC. La Tabla 1 del material complementario presenta las características de los estudios incluidos.

Seis ensayos clínicos evaluaron los efectos de la RP sobre el riesgo de readmisiones hospitalarias relacionadas con la EPOC (165,169,170,172,176,181); diez ensayos clínicos reportaron el desenlace de calidad de vida relacionada con la salud (164,165,167-170,175,178,181) y nueve estudios evaluaron la capacidad cardiovascular submáxima (167,168,170,172,173,175,178,180,181). Un ensayo clínico evaluó los efectos sobre los niveles de actividad física de los pacientes (164); tres ensayos clínicos reportaron efectos sobre la mortalidad (164,169); ocho ensayos clínicos reportaron efectos sobre los síntomas de disnea (164,169,173,175,181,184,185); tres ensayos clínicos reportaron efectos sobre el riesgo de nuevas exacerbaciones (164,169,174), mientras que un igual número de ensayos clínicos reportaron efectos sobre el impacto de la enfermedad (168,180,181). El marco ETD se muestra en el material complementario 10.

Beneficios

Para ver los beneficios, consulte el perfil de evidencia en el marco EtD referenciado al final de la sección anterior. La RP después de una exacerbación aguda de la EPOC reduce el riesgo de readmisiones hospitalarias relacionadas con la EPOC en un 44 % al final de la intervención (RR:0.56; IC95 % 0.36 a 0.86; moderada certeza) y en un 37 % a 24 semanas de seguimiento (RR:0.63; IC95 % 0.47 a 0.84; moderada certeza). De manera similar, la RP después de una exacerbación aguda de la EPOC puede reducir el riesgo de readmisiones hospitalarias relacionadas con la EPOC en períodos de seguimiento más largos, como a las 36 semanas (RR:0.62; IC95 % 0.39 a 0.98; baja certeza), 48 semanas (RR:0.70; IC95 % 0.58 a 0.85; baja certeza) y 96 semanas (RR:0.67; IC95 % 0.53 a 0.84; baja certeza). Por otra parte, la RP después de una exacerbación aguda de la EPOC probablemente aumenta la capacidad cardiovascular submáxima comparada con el cuidado habitual al final de la intervención (DME 0.73; IC95 % 0.48 a 0.99; moderada certeza).

Evidencia de baja certeza indicó que la RP después de una exacerbación aguda de la EPOC puede reducir el número de nuevas exacerbaciones comparado con el cuidado habitual al final de la intervención (DM -0.18 episodios; IC95 % -0.22 a -0.14).

La RP después de una exacerbación aguda de la EPOC generó una reducción media de 0.42 puntos en la disnea al final de la intervención (DM -0.42; IC95 % -0.57 a -0.27; moderada certeza). La evidencia fue incierta a las 96 semanas de seguimiento (DM -0.6; IC95 % -0.81 a -0.39; certeza muy baja).

La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la RP después de una exacerbación aguda de la EPOC en la calidad de vida relacionada con la salud. El metaanálisis mostró alta heterogeneidad estadística (I² >70 %), la cual persistió pese a los análisis de sensibilidad (DME 0.78; IC95 % 0.35 a 1.22; evidencia de muy baja certeza).

La certeza en la evidencia es muy baja certeza sobre los efectos de la RP después de una exacerbación aguda de la EPOC en los niveles de actividad física de los pacientes con EPOC (1). Sin embargo, este

estudio no reportó las estimaciones del efecto.

La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la RP después de una exacerbación aguda de la EPOC en el desenlace de mortalidad evaluado a las 12 semanas (RR:0.15, IC95 % 0.01 a 2.74; muy baja certeza), 24 semanas (RR:0.67, IC95% 0.20 a 2.20; muy baja certeza) y 48 semanas (RR:0.82, IC95 % 0.37 a 1.81; muy baja certeza).

La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la RP después de una exacerbación aguda de la EPOC sobre la reducción del impacto de la enfermedad evaluado por el cuestionario CAT (Cuestionario de evaluación de la EPOC) al final de la intervención (DM, -3.94; IC95 % -5.04 a -2.83; muy baja certeza). Sin embargo, la RP puede reducir el impacto de la enfermedad evaluado con el mismo instrumento, entre las 12 y 24 semanas (DM, -5.05; IC95 % -6.95 a -3.15; baja certeza), 48 semanas (DM, -4.50; IC95 % -5.62 a -3.38; baja certeza), y entre las 48 a las 96 semanas (DM, -4.2 IC95 % -5.50 a -2.9; baja certeza). Ver perfil de evidencia en el material complementario 11).

Perjuicios y carga

El panel no priorizó desenlaces de perjuicios para esta pregunta. Basado en la experiencia clínica, el panel consideró que el riesgo de efectos adversos probablemente sea pequeño.

Costoefectividad

No se identificó evidencia directa.

Una revisión sistemática publicada (182) identificó diez estudios que reportaron la costoefectividad de la rehabilitación pulmonar (RP) en pacientes con EPOC en diferentes escenarios. Cinco estudios compararon la RP vs. los cuidados estándar en atención primaria o servicios de consulta externa. Dos estudios compararon la RP basada en comunidad con la RP hospitalaria o los cuidados estándar. En los otros estudios, la RP se realizó principalmente en el hogar. En comparación con los cuidados estándar, la RP fue

costoefectiva en instituciones de atención primaria o en contextos ambulatorios. Según las curvas de aceptabilidad de costoefectividad, la RP basada en la comunidad tenía un 50 % de probabilidad de rentabilidad a £30,000/año de vida ajustado por calidad (QALY) en comparación con la RP hospitalaria en el Reino Unido. Basado en la razón incremental de costoefectividad (ICER), la RP basada en la comunidad fue “moderadamente” rentable, con una razón de 32,425 €/QALY en comparación con los cuidados estándar en los Países Bajos.

La RP basada en casa fue dominante en comparación con los cuidados estándar, y la telerehabilitación fue dominante en comparación con la RP domiciliaria tradicional. En conclusión, la RP realizada en diferentes escenarios puede ser potencialmente rentable, medida mediante QALY o el cuestionario de enfermedad respiratoria crónica (CRQ, por sus siglas en inglés).

Criterios de decisión y consideraciones adicionales

Nuestra certeza global en la evidencia de efectos varió entre muy baja y moderada debido a limitaciones en el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos, tales como fallas en la ocultación de la secuencia aleatoria, en el cegamiento de los facilitadores de las intervenciones, y limitaciones en el reporte selectivo de desenlaces, así como por el bajo número de participantes, intervalos de confianza amplios, y alta heterogeneidad estadística.

A nivel mundial se ha documentado que la RP resulta costoefectiva desde el punto de vista del pagador y los costos en que se incurren son muy bajos respecto a los eventos evitados. Sin embargo, en Colombia no hay estudios al respecto. A la presente, el número escaso de ensayos clínicos y su alto riesgo de sesgo, requiere ser actualizado.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel determinó que existe evidencia de certeza moderada para un balance neto en salud de beneficio

a favor de la RP después de una exacerbación de la EPOC. Encontramos evidencia de certeza baja a moderada para la mayoría de los desenlaces priorizados por el panel, el cual a su vez destacó pocas variaciones importantes en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes, así como una aceptabilidad favorable por parte de ellos.

La rehabilitación pulmonar se consideró costoefectiva pese a la ausencia de evidencia del

contexto colombiano. En cuanto a la equidad, el panel enfatizó en las limitaciones importantes de acceso a nivel nacional, ya que pocos centros de salud brindan los servicios de RP, además, los costos de transporte deben ser asumidos por los pacientes. Esto último a su vez impacta la adherencia a la intervención. Por otra parte, el panel destacó la pertinencia de abordar los efectos de la telerehabilitación como futura área de investigación, con el fin de mejorar el acceso y disponibilidad de la intervención.

Pregunta de tratamiento farmacológico 5: uso de anticolinérgicos inhalados de acción corta (SAMA) comparado con terapia con anticolinérgicos inhalados de acción prolongada (LAMA) en el manejo de pacientes adultos con EPOC.

Recomendación 5: en pacientes adultos con EPOC, el panel sugiere no usar anticolinérgicos inhalados de acción corta (SAMA) como única terapia, por lo que se prefiere el uso de terapia con anticolinérgicos inhalados de acción prolongada (LAMA). (Figura 4-5)

Recomendación condicional, basada en moderada certeza en la evidencia de los efectos ⊕⊕⊕○.

Buena práctica: el panel considera que, aunque los SAMA pueden mejorar la función pulmonar, los LAMA pueden mejorar la disnea, los síntomas respiratorios, la función pulmonar y disminuyen las exacerbaciones.

Resumen de la evidencia de anticolinérgicos

Se identificó una revisión sistemática de literatura (RSL) (183) que incluyó 34 ensayos clínicos que compararon SAMA vs. LAMA, SAMA vs. placebo y LAMA vs. placebo en pacientes adultos con EPOC (184–217). Posteriormente, se llevó a cabo una actualización de la búsqueda de la RSL la cual no identificó nuevos ensayos clínicos para la comparación de interés SAMA vs. LAMA. Tampoco se encontró nueva evidencia para la comparación SAMA vs. placebo. Sin embargo, para la comparación LAMA vs. placebo se identificaron once estudios nuevos (218–228). Finalmente, 45 ensayos clínicos que incluyeron pacientes adultos con EPOC cumplieron los criterios de selección. La Tabla 1 del material complementario presenta las características de los estudios incluidos.

Para la comparación SAMA vs. LAMA, dos ensayos clínicos reportaron el efecto sobre el desenlace de VEF1 (213,214); un experimento controlado investigó el efecto sobre la disnea y el número de exacerbaciones (213). Otro ensayo clínico reportó el efecto sobre la ocurrencia de eventos adversos (214). Para la comparación SAMA vs. placebo, un experimento controlado evaluó el efecto sobre la diferencia promedio ajustada del VEF1 (209); otro estudio investigó el efecto sobre el VEF1 y la calidad de vida (195); otro ensayo clínico evaluó el número de exacerbaciones (209) y dos experimentos controlados investigaron el efecto sobre la ocurrencia de eventos adversos (209). Para la comparación LAMA vs. placebo, tres ensayos clínicos investigaron el efecto sobre la disnea (215,212,223), quince ensayos clínicos evaluaron el efecto sobre el desenlace VEF1

(187,209,212,214,222,223,227); seis experimentos controlados reportaron el efecto sobre calidad de vida (12-15, 18, 19), veintiún ensayos clínicos investigaron el efecto sobre el número de exacerbaciones (4-7,10,13,15-18,20-30), seis ensayos clínicos evaluaron el efecto sobre el número de empeoramientos de la EPOC (12,19,31-34). Finalmente, 32 experimentos controlados reportaron el efecto sobre la ocurrencia de eventos adversos (3-7,11-17,19-24, 26-40). El marco ETD se muestra en el material complementario 12.

Beneficios

Para ver los beneficios, consulte el perfil de evidencia en el marco ETD referenciado al final de la sección anterior. Para la comparación SAMA vs. LAMA, no se encontraron diferencias significativas en el VEF1 a los tres meses (DM: -0.04 IC95 %: -0.09 a 0.02; moderada certeza) pero sí una mejoría estadísticamente significativa a los doce meses (DM: 0.09 IC95 %: 0.17 a 1.63; moderada certeza). Probablemente no existen diferencias entre los SAMA y los LAMA sobre el número de exacerbaciones de la EPOC en el seguimiento a doce meses DM: -0.23 IC95 %: -1.08 a 0.62; moderada certeza).

A diferencia del resultado anterior, los SAMA comparados con los LAMA probablemente resultan en un aumento en la diferencia del puntaje del Índice de Transición de Disnea a los doce meses de seguimiento (DM:0.9 IC95 %: 0.86 a 0.94; moderada certeza).

Para la comparación SAMA vs. placebo, probablemente exista una pequeña o ninguna diferencia en el número de exacerbaciones entre los SAMA y el placebo a los doce meses de seguimiento (RR:0.90; IC95 %: 0.52 a 1.57; moderada certeza), asimismo, a los tres meses de seguimiento podría existir una pequeña o ninguna diferencia entre los SAMA y el placebo sobre la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos con EPOC (DM:1.2 IC95%: -4.8 a 7.2; baja certeza). Los SAMA comparados con el placebo podrían mejorar la función pulmonar evaluada como diferencia promedio del VEF1 (DM:0.03 IC95 %: 0.00 a 0.06;

baja certeza), como el VEF1 términos absolutos (DM:0.14 IC95 %: 0.09 a 0.19; baja certeza) en los pacientes adultos con EPOC a los tres meses de seguimiento.

Para la comparación LAMA vs. placebo a los tres meses de seguimiento, evidencia de baja certeza mostró que los LAMA comparados con placebo podrían resultar en un aumento de la diferencia en el puntaje del Índice de Transición de Disnea (DM:1.28 IC95 %: 0.8 a 3.36; baja certeza). En comparación al placebo, los LAMA probablemente aumenten la diferencia en el puntaje del Índice de Transición de Disnea en los pacientes adultos con EPOC a los seis meses de seguimiento (DM:0.74 IC95 %: 0.35 a 1.12; moderada certeza). Los LAMA en comparación al placebo probablemente resulten en una ligera reducción del número de exacerbaciones en los pacientes adultos con EPOC en un rango de seguimiento entre los 3 a 48 meses (RR:0.83 IC95 %: 0.76 a 0.90; moderada certeza).

En un rango de seguimiento de tres y seis meses, para el desenlace exacerbación de la EPOC definido como empeoramiento clínico de la enfermedad, la comparación LAMA vs. placebo, mostró una reducción (RR:0.80 IC95 %: 0.69 a 0.92; moderada certeza). Con respecto a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) evaluada a los seis meses de seguimiento en los pacientes adultos con EPOC, se documentó una mejoría a favor de LAMA (DM:2.87 IC95 %: 4.58 a 1.16; moderada certeza). La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) a los 48 meses de seguimiento no mostró un cambio clínico ni estadísticamente significativo (DM:0.04 IC95 %: -0.21 a 0.29; moderada certeza). Evidencia de certeza baja mostró que cuando se evaluaba la calidad de vida con la escala de Saint George Respiratory Questionary (SGRQ) en tres meses de seguimiento no había mejoría (DM: -6.5 IC95 %: -13.02 a 0.02; baja certeza), pero evidencia de certeza moderada mostró que, en comparación al placebo, los LAMA generan una reducción del cambio promedio de la CVRS evaluada con SGRQ) a los seis meses de seguimiento (DM:4.15 IC95 %: 6.33 a 1.97; moderada certeza).

Con respecto a la función pulmonar, los LAMA en comparación con el placebo, probablemente aumenten el VEF1 en un rango de seguimiento de 3

a 12 meses (DM:0.13; IC95 %: 0.12 a 0.15; moderada certeza), cambio que no se considera clínicamente significativo. En general, la certeza de estos efectos estimados es moderada debido a imprecisión y evidencia indirecta (ver perfil de evidencia en el material complementario 13).

Perjuicios y carga

Para la comparación SAMA vs. LAMA probablemente no exista diferencia entre ellos en el número de eventos adversos a los tres meses (RR:0.95; IC95 % 0.81 a 1.10; moderada certeza) y en el rango de seguimiento entre los 3 a 48 meses (RR:1.01 IC95 % 0.99 a 1.02; moderada certeza). Existe una certeza moderada en la estimación del riesgo de efectos adversos debido a imprecisión y evidencia indirecta. Sin embargo, dada la evidencia disponible, el panel de la guía consideró que el riesgo de efectos adversos probablemente sea pequeño.

Costos

Un estudio adelantado por una consultora (155) y que usó la base de datos de suficiencia del Ministerio de Salud y de Protección Social del 2016, estimó que en ese año la atención de los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas implicó un costo económico de \$581 mil millones, de los cuales, \$433 mil millones fueron en población con diagnósticos asociados a la EPOC y 148 mil en asma. El costo directo de atención de pacientes con EPOC es el componente de mayor peso; explica 96 % del costo económico, costo por atenciones del Plan de Beneficios de Salud (PBS), el cual asciende a \$408 mil millones, lo que equivale 1.55% del valor estimado de la compensación total de Unidad de Pago por capitación (UPC) para prestación de servicios en 2016. Los costos indirectos incrementan la carga económica de la atención directa del asma en al menos 16 %, mientras que en la EPOC este aporte incremental es modesto (3.8 %).

Sólo el grupo de la EPOC de adultos ≥ 40 años tiene un costo promedio de atención que supera la UPC de 2016. De acuerdo con el valor recobrado por afiliados al régimen contributivo y al subsidiado

diagnosticados con las patologías de interés, el costo directo de atención por prestaciones No-PBS de 2016 se estimó en \$6.222 millones para la EPOC. Así, el costo directo de atención por prestaciones No-PBS resulta equivalente a 1.5 % del costo directo de atención por prestaciones PBS en la EPOC.

El gasto de bolsillo asociado al pago de transporte para atender las consultas por parte de las personas diagnosticadas con EPOC se estima en \$3.087 millones. Las empresas se ven afectadas por costos indirectos de alrededor de \$29 mil millones (\$17.653 millones por asma y \$11.409 millones por EPOC), el ingreso perdido (neto de incapacidades) por ausentismo laboral de personas afiliadas al régimen contributivo y diagnosticadas con EPOC se estima en \$980 millones, un modelamiento de pago de incapacidades estima \$470 millones para los diagnosticados con EPOC.

Con los supuestos de estimación y resultados de modelación que obtuvieron, el costo empresarial asociado a la pérdida de producción por ausentismo laboral de personas afiliadas al sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) y diagnosticadas con EPOC se estimó en \$6.234 millones. El costo directo de atención PBS totales estimado por la compensación de afiliados de ambos regímenes en el marco del SGSSS es de 1.55% por la EPOC.

De acuerdo con la base de incapacidades, el ausentismo laboral promedio de un trabajador con EPOC es de 14.4 días/año. Esto se traduce en que un trabajador informal que no cuenta con la prestación económica del pago de incapacidades podría perder anualmente hasta 72 % del ingreso de un mes de trabajo en caso de ausentismo por la EPOC (asumiendo 20 días laborales al mes). En el caso de trabajadores formales con EPOC que reciben un pago por incapacidad equivalente a 2/3 de su ingreso, la afectación económica anual sería: 24 % del ingreso de un mes.

Los resultados de costos indirectos obtenidos se asocian a la pérdida de 242.215 días-hombre de trabajo anual por ausentismo laboral (enfermedad y mortalidad) en la EPOC. Asumiendo 240 días laborales al año, equivale a la pérdida de 1.009 trabajadores año a causa de la EPOC.

Criterios de decisión y consideraciones adicionales

La certeza general en la evidencia de los efectos se calificó como moderada basada en la evidencia para los desenlaces críticos; la calificación de la certeza en la evidencia disminuyó basada en la imprecisión y la evidencia indirecta. A partir de su experiencia, el panel consideró que el uso de LAMA en pacientes con EPOC leve puede ser costoefectivo y factible de implementar en el contexto colombiano.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel determinó que existe evidencia de certeza moderada para un balance neto en salud de perjuicio para la salud derivado del uso de SAMA. Basado en el cuerpo de la evidencia disponible, es probable que los inhaladores SAMA no disminuyan el riesgo de exacerbaciones, ni mejoren la disnea ni los síntomas respiratorios.

Pregunta tratamiento 6: ¿Debería usarse terapia triple con agonistas beta de acción prolongada (LABA) más anticolinérgicos inhalados de acción prolongada (LAMA) más corticosteroides inhalados (CEI), comparado con terapia dual con LABA más LAMA en pacientes adultos con EPOC de alto riesgo?

Recomendación 6: en pacientes adultos con EPOC de riesgo alto, que presenten una exacerbación a pesar de la terapia dual con LABA más LAMA, el panel sugiere usar triple terapia con LAMA más LABA más CEI, en vez de terapia dual con LABA más LAMA (Figura 4-5).

Recomendación *condicional*, basada en *moderada* certeza en la evidencia de los efectos ⊕⊕⊕○)

Buena práctica: el panel considera que el nivel de eosinófilos en sangre en fase estable es un biomarcador que permite seleccionar al paciente con el mayor beneficio de la terapia triple en EPOC.

Resumen de la evidencia de la triple terapia vs. terapia dual

Se identificaron dos revisiones sistemáticas (229,230) las cuales originalmente incluyeron cinco ensayos clínicos para la comparación de interés (231–235). La actualización de las revisiones permitió identificar tres nuevos ensayos clínicos adicionales que cumplieron con los criterios de inclusión para la comparación de interés (236–238). Así, ocho ensayos clínicos conforman el cuerpo de la evidencia para responder esta pregunta. Todos los estudios incluyeron pacientes con EPOC. La Tabla 1 del

material complementario presenta las características de los estudios incluidos.

Cinco ensayos clínicos evaluaron los efectos de la triple terapia sobre el desenlace mortalidad y el desenlace exacerbaciones agudas (232-235,237); un ensayo clínico reportó evidencia sobre el riesgo de ingresos hospitalarios (232) y otro ensayo clínico reportó evidencia para el desenlace disnea (235). Dos ensayos clínicos reportaron información para la calidad de vida relacionada con salud (CVRS) (231,237,238); tres ensayos clínicos reportaron el impacto de triple terapia en la función pulmonar

evaluada con el VEF1 (231,235,238); cuatro ensayos clínicos reportaron el riesgo de desarrollar neumonía (231,233,234,236,237) y todos los ensayos clínicos reportaron el desarrollo de eventos adversos. El marco EtD se muestra en el material complementario 14.

Beneficios

Para ver los beneficios, consulte el perfil de evidencia en el marco EtD referenciado al final de la sección anterior.

Cinco estudios evaluaron el efecto de la triple terapia en desenlaces de mortalidad y presentación de exacerbaciones agudas, los cuales reportaron que la triple terapia probablemente reduce el riesgo de mortalidad (RR:0.71 IC95 % 0.56 a 0.91; moderada certeza) y la tasa de exacerbaciones (HR:0.74 IC95 % 0.68 a 0.81; moderada certeza). Adicionalmente, la triple terapia probablemente resulta en una mejoría de los síntomas de disnea (DM:0.28 IC95 % 0.17 a 0.39; moderada certeza).

Comparada con terapia dual, la triple terapia no reduce el número de ingresos hospitalarios (RR:1.19 IC95 % 0.84 a 1.69; baja certeza), el número de hospitalizaciones por exacerbaciones agudas de la EPOC (RR:0.97 IC95 % 0.65 a 1.43; baja certeza), ni la disnea evaluada como el puntaje promedio en el cambio entre el valor basal y el valor final (DM: -0.34 IC95 %: -0.80 a 0.12; baja certeza).

La triple terapia inhalada comparada con la terapia dual, incrementa el VEF1 al final del periodo de estudio (DM:54 IC95 % 39.01 a 68.99; alta certeza) y en el promedio en el cambio entre el valor basal y el valor final (DM:52.3 IC95 % 39.63 a 65.63; moderada certeza). En cuanto a la CVRS, la triple terapia mejora este desenlace cuando fue evaluado al final del tratamiento (DM: -1.80 IC95 % -2.66 a -0.94; alta certeza) y en el promedio en el cambio entre el valor basal y el valor final (DM:-1.51 IC95 %: -1.98 a -1.05; moderada certeza).

En general, la certeza de estos efectos estimados es baja debido al riesgo de sesgo e imprecisión (ver perfil de evidencia en el material complementario 15).

Perjuicios y carga

Cinco ensayos clínicos reportaron que la triple terapia, comparada con la terapia dual, probablemente aumenta el riesgo de desarrollar neumonía (RR:1.54 IC95 %: 1.30 a 1.81; moderada certeza). La triple terapia probablemente no aumenta el riesgo de presentar otros eventos adversos, comparada con la terapia dual (RR:1.01 IC95 % 0.97 a 1.06; moderada certeza). Existe una certeza moderada en la estimación del riesgo de efectos adversos debido a riesgo de sesgo e imprecisión. Dada la evidencia disponible, el panel de la guía consideró que el riesgo de efectos adversos probablemente sea moderado.

Costoefectividad

No se identificó evidencia directa.

Se identificaron seis estudios (240-245) que evaluaron la costoefectividad de la triple terapia versus la terapia dual. Los resultados de los estudios describen que la triple terapia es costoefectiva en cada uno de los países estudiados, impactando en un número mayor de años de vida ganados ajustados por calidad, incluyendo un estudio llevado a cabo en Chile (244). No se identificaron estudios en Colombia en el que se describan este tipo de evaluaciones.

El panel consideró, basados en los datos de los estudios descritos, que la triple terapia es costoefectiva en comparación con la terapia dual.

Criterios de decisión y consideraciones adicionales

La certeza general en la evidencia de los efectos se calificó como moderada basada en la evidencia para los desenlaces críticos, principalmente por disminución en la tasa de las exacerbaciones y mortalidad, y mejoría en el índice de disnea y el VEF1. La calificación de la certeza en la evidencia se disminuyó basada en el riesgo de sesgo e imprecisión.

Con respecto al uso de recursos, el panel consideró que la triple terapia puede generar grandes costos al sistema de salud colombiano, basado en el costo de

la terapia. Sin embargo, estudios realizados por fuera del contexto colombiano soportan con evidencia que la triple terapia es costoefectiva.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de la guía determinó que existe certeza de evidencia moderada de un beneficio neto para la salud por el uso de la triple terapia en pacientes con EPOC. Basado en el cuerpo de evidencia disponible, es probable que la triple terapia reduzca la mortalidad,

la tasa de exacerbaciones agudas y mejore la disnea, la calidad de vida y el VEF1. La evidencia también demostró que la triple terapia, puede aumentar el riesgo de desarrollo de neumonía. Sin embargo, debido a la baja certeza de la evidencia o la falta de información publicada sobre otros desenlaces, el hecho de que no se encontrara evidencia de un efecto sobre estos desenlaces no implica que dicho efecto no exista. Finalmente, el panel manifiesta que la triple terapia no debe prescribirse en pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar o de neumonías previas.

Preguntas complementarias tratamiento con terapia triple con LAMA/LABA/ICS

Pregunta de tratamiento con terapia triple con LAMA/LABA/ICS: ¿Cuál es la utilidad de los eosinófilos en sangre como biomarcador en la EPOC estable?

Recomendación: en el paciente con EPOC de alto riesgo y tratamiento previo con LAMA/LABA, un recuento de eosinófilos en sangre por encima de 100 células/ μ L probablemente permitiría identificar a los pacientes que se beneficiarían de inicio de triple terapia con LAMA/LABA/ICS, con el fin de reducir exacerbaciones y, posiblemente, mortalidad (Figura 4-5).

Consenso de expertos sobre buenas prácticas, sin calificación de la calidad de la evidencia

El recuento de eosinófilos en sangre constituye un biomarcador de la presencia o ausencia de inflamación tipo 2 en el paciente con EPOC estable. Su utilidad para seleccionar terapia antiinflamatoria con ICS solo se ha establecido en el paciente de alto riesgo con antecedente de exacerbación grave (hospitalización por EPOC) o dos exacerbaciones moderadas en el último año y con tratamiento broncodilatador de larga acción previo. Esto, con el fin de utilizar la terapia triple con LAMA/LABA/ICS con mayor precisión, seleccionando a los individuos con mayor beneficio (reducción de las exacerbaciones y, posiblemente, mortalidad) frente al riesgo de eventos adversos (neumonía), aumentando así el potencial de beneficio neto de los ICS (245).

En varios estudios clínicos se encontró una relación continua entre el recuento de eosinófilos en sangre y el efecto de los ICS. Cuanto mayor era el recuento de eosinófilos, mayor era la probabilidad de beneficio de la terapia triple con ICS en cuanto a la prevención de las exacerbaciones, indicando que un recuento sanguíneo de eosinófilos <100 células/ μ L puede utilizarse para identificar a los pacientes que tienen menos probabilidades de beneficio y un recuento sanguíneo de eosinófilos >300 células/ μ L puede utilizarse para identificar a los que tienen más probabilidades de beneficio (246).

Una revisión sistemática que incluyó análisis post hoc de ensayos controlados aleatorios

(ECAs) (11 estudios, 25.881 pacientes) y estudios observacionales retrospectivos; cinco estudios (5 estudios, 109.704 pacientes) que examinaron tres umbrales de eosinófilos en sangre (recuento relativo del 2 % y los recuentos absolutos de 150 células/ μ L y 300 células/ μ L). El efecto independiente de los ICS en la reducción del riesgo de exacerbación fue del 20 % en el umbral de eosinófilos en sangre ≥ 2 % (RR 0.80; IC95 %, 0.74-0.85), del 35 % en el umbral de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ L (RR 0.65; 0.52-0.79) y del 39 % en el umbral de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ L (RR 0.61; 0.44-0.78). No se encontró asociación en cuatro de cinco estudios observacionales (247).

Por su parte, dos análisis post hoc de los estudios IMPACT y ETHOS con triple terapia con LAMA/LABA/ICS en pacientes de alto riesgo y terapia broncodilatadora de larga acción previa, han reportado que el beneficio de la terapia triple no se limita a recuentos de EOS ≥ 300 células/ μ L, lo que respalda las recomendaciones de considerar la terapia triple en pacientes con antecedentes de exacerbación y recuentos de EOS ≥ 100 células/ μ L (248,249).

Con relación a la reducción de mortalidad asociada con el uso de terapia triple con LAMA/LABA/ICS reportada por los estudios IMPACT y ETHOS, solo este último demostró que el beneficio de los ICS era superior a mayor recuento de eosinófilos en sangre (≥ 200 células/ μ L), lo que iba acompañado de una prevención de las exacerbaciones (250,251).

No obstante, un metaanálisis que incluyó 60 ECAs con 103.034 pacientes mostró que la terapia triple con LAMA/LABA/ICS se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con el tratamiento inhalado sin ICS

(OR 0.73; IC95 %, 0.59-0.91), siendo predictores de esta asociación incluyeron recuentos de eosinófilos ≥ 200 células/ μ L, historia documentada de ≥ 2 exacerbaciones moderadas y graves en el año anterior, grados III o IV de obstrucción de GOLD, edad inferior a 65 años e IMC ≥ 25 kg/m², entre los cuales el recuento de eosinófilos ≥ 200 / μ L (OR 0,58; IC95% 0,36-0,95) fue el predictor más importante (252).

La estrategia GOLD 2023 recomienda que los eosinófilos en sangre se utilicen para orientar la decisión sobre el uso de triple terapia y señala que los umbrales de eosinófilos en sangre de ≥ 100 células/ μ L y ≥ 300 células/ μ L no son puntos de corte definitivos, sino que reflejan el continuo de respuesta a la terapia triple. En ese orden de ideas, GOLD 2023 recomienda considerar triple terapia como tratamiento inicial en pacientes con exacerbaciones recientes y eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ L. Además, se recomienda la escalada a la terapia triple si se producen exacerbaciones en pacientes con eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ L que reciben monoterapia o en pacientes con eosinófilos en sangre ≥ 100 células/ μ L que reciben LAMA/LABA (253).

Por su parte, la guía GesEPOC 2021 recomienda el uso de LABA/ICS como tratamiento de inicio en el fenotipo agudizador (≥ 2 exacerbaciones moderadas o ≥ 1 hospitalización por exacerbación) eosinofílico (>300 células/ μ L en fase estable). En aquellos pacientes con tratamiento con LABA/LAMA y fenotipo agudizador con recuento de eosinófilos entre 100 y 300 células/ μ L, señala que la triple terapia LAMA/LABA/ICS pueden ser de utilidad si se consideran la ausencia de factores asociados a riesgo de neumonía (tabaquismo activo, antecedente de neumonía) (254).

Pregunta de tratamiento con terapia triple con LAMA/LABA/ICS: ¿Está indicado el inicio de la terapia triple en pacientes de alto riesgo sin tratamiento previo?

Recomendación: en pacientes con EPOC de alto riesgo por antecedente de exacerbación sin tratamiento previo, el panel no sugiere el uso de la terapia con combinación triple de LAMA/LABA/ICS como primera línea de tratamiento, ante la falta de evidencia proveniente de ensayos aleatorizados controlados. De tal forma se sugiere inicio de tratamiento con LAMA/LABA en pacientes sin tratamiento previo (Figura 4-5).

Consenso de expertos sobre buenas prácticas, sin calificación de la calidad de la evidencia

Se obtuvo evidencia indirecta a partir de un estudio observacional retrospectivo (255) que incluyó a 110 pacientes con antecedentes de exacerbaciones en el año anterior, niveles de eosinófilos superiores a 100 células/ μ l, y que estaban siendo tratados farmacológicamente con LABA/ICS como primera opción terapéutica. El estudio informó que los individuos con historial de dos o más exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC en el último año, un

recuento absoluto de eosinófilos de 100 células/ μ l o más, una puntuación CAT igual o superior a 18, y un FEV1 \leq 42 %, tienen una mayor probabilidad de experimentar un deterioro clínicamente significativo. Por lo tanto, los autores sugieren que podrían beneficiarse de una terapia triple basado en los resultados con LABA/ICS. Sin embargo, la evidencia disponible no respalda de manera concluyente realizar tal afirmación.

Pregunta de tratamiento con terapia triple con LAMA/LABA/ICS: ¿Existen diferencias en la administración de la terapia triple cerrada vs. abierta?

Recomendación: el panel considera respecto al uso de la triple terapia (LABA/LAMA/ICS) abierta vs. cerrada, que la falta de evidencia derivada de estudios controlados no permite generar recomendaciones con respecto al uso preferente por alguna de estas terapias.

Consenso de expertos sobre buenas prácticas, sin calificación de la calidad de la evidencia

Estudios observacionales tipo cohortes retrospectivas han sugerido mejoría en la adherencia a la terapia y persistencia de uso con terapias cerradas (256); un estudio aleatorizado fase IV con datos de vida real ha mostrado la mayor efectividad en términos de control de síntomas y calidad de vida con la terapia con un solo inhalador versus la terapia con múltiples inhaladores, pero como limitaciones

se deben tener en cuenta los potenciales sesgos derivados del no control de covariables y uso de desenlaces intermedios (257). Con respecto a costoefectividad, un estudio basado en la población del estudio de vida real previamente mencionado, mostró con un análisis basado en caso que el uso de la terapia combinada en un solo inhalador a lo largo de un horizonte de vida, proporcionó 0.174 años de

vida adicionales (IC del 95 %: 0.024, 0.344) y 0.253 QALY (IC del 95 %: 0.167, 0.346), con un ahorro de costos de £ (libras esterlinas) 1764 (IC 95%: -£2600, -£678) por paciente (258).

Alcázar-Navarrete y cols. publicaron un estudio observacional tipo cohorte retrospectiva, tomando

como referente la base de datos del sistema nacional de salud español, se reportó que los sujetos con terapia combinada con un solo inhalador tuvieron un menor número de exacerbaciones comparado con el grupo de terapia con múltiples inhaladores 0.56 vs. 0.71 ($p < 0.001$) y reducción en el riesgo de morir por todas las causas HR 0.67 IC 95 % 0.63-0.71 (259).

Pregunta tratamiento no farmacológico 7: ¿En qué pacientes se debe considerar la evaluación de la condición nutricional y suplementación?

Recomendación 7: el panel considera que en pacientes con EPOC la evaluación del estado nutricional por medio de pruebas sencillas como el índice de masa corporal (IMC). La determinación del peso del paciente es importante dado que, tanto las anormalidades por exceso (sobrepeso y obesidad) como por déficit (sarcopenia, caquexia y precaquexia) y sus combinaciones, se asocian a desenlaces desfavorables en la EPOC.

Consenso de expertos sobre buenas prácticas, sin calificación de la calidad de la evidencia.

Buena práctica: en pacientes con EPOC el panel sugiere la evaluación conjunta con un profesional en nutrición que apoye los ajustes en la alimentación diaria y la escogencia del suplemento cuando se considere necesario.

Resumen de la evidencia

No se identificaron guías de práctica clínica que respondieran a esta pregunta. Se identificaron estudios que reportaban desenlaces adversos en salud en pacientes con alteración del estado nutricional. Los pacientes con sobrepeso y obesidad tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares serios no fatales (260) y de mortalidad por todas las causas (261). De manera similar, los pacientes con precaquexia (pérdida de 5-10 % en seis meses o 10-20 % en un año) y caquexia (pérdida de peso con índice de masa libre de grasa bajo) tienen menos expectativa de vida (262). Por otra parte, los pacientes con sarcopenia

(índice de masa esquelética o fuerza muscular por dinamometría por debajo del límite de normalidad) tienen mayor riesgo de caída, disminución de la capacidad para hacer ejercicio y peor calidad de vida (263).

Aunque la intervención del estado nutricional con suplementos ha documentado desenlaces positivos en poblaciones de pacientes con déficit nutricional (264), es recomendable la evaluación conjunta con un profesional en nutrición que apoye los ajustes en la alimentación diaria y la escogencia del suplemento cuando se considere necesario (262).

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

La evaluación del estado nutricional se debe realizar en todos los pacientes con diagnóstico de EPOC, dado que el sobrepeso, la obesidad o la malnutrición han mostrado un impacto en desenlaces clínicamente importantes. En pacientes con malnutrición se deben considerar los suplementos nutricionales, sin embargo, la intensidad y duración de estos tratamientos no ha sido bien definida. Adicionalmente, la heterogeneidad de las intervenciones reportadas en los diferentes estudios dificulta la toma de decisiones basadas en evidencia, por lo que, estudios en poblaciones de

pacientes con EPOC mejor definidas (caquexia, precaquexia, sarcopenia, sarcopenia-obesidad) con intervenciones dirigidas a blancos terapéuticos puntuales son necesarios para mejorar la atención nutricional del paciente con EPOC. A futuro, cuando su disponibilidad en el medio mejore, debe considerarse profundizar en la evaluación nutricional del paciente con EPOC, con herramientas que pueden resultar útiles y de costo razonable, como bioimpedanciometría, dinamometría, calorimetría indirecta y con la utilización de variables disponibles en estudios que se realizan actualmente con otros fines, como la densidad muscular en imágenes de tomografía de tórax.

Pregunta tratamiento farmacológico 8: terapia complementaria al manejo convencional con azitromicina en pacientes adultos con EPOC de alto riesgo

Recomendación 8: en pacientes adultos con EPOC, el panel sugiere usar azitromicina comparado con placebo como terapia complementaria al manejo convencional (LABA/LAMA o LABA/LAMA/ICS) en pacientes de alto riesgo que persisten con exacerbaciones a pesar del manejo instaurado (Figura 4-5).

Recomendación condicional, basada en moderada certeza en la evidencia de los efectos ⊕⊕⊕.

Buenas prácticas: el panel considera que antes de iniciar el tratamiento con azitromicina como terapia complementaria y, durante su seguimiento, se deben vigilar efectos adversos cardiovasculares con electrocardiograma (prolongación de QT) y pérdida auditiva (audiometría).

Resumen de la evidencia de azitromicina

Se identificaron tres revisiones sistemáticas de literatura RSL diferentes desarrolladas por Cochrane y publicadas en los años 2018, 2019 y 2021 en pacientes con EPOC estable (265–267). La primera revisión incluyó ensayos clínicos que compararon el manejo antibiótico profiláctico comparado con placebo. La segunda, incluyó dos ensayos clínicos que compararon la administración profiláctica oral de cualquier antibiótico con otros antibióticos, y la tercera

revisión incluyó ensayos clínicos o que compararan el manejo antibiótico profiláctico con otros antibióticos o contra placebo. A través de estas tres RSL se identificaron siete ensayos clínicos los cuales compararon azitromicina vs. placebo. Realizamos una actualización sistemática de la literatura de estas revisiones sin encontrarse nueva evidencia. Solamente se identificó un estudio que comparó el uso de azitromicina vs. placebo en pacientes con EPOC quienes además tenían deficiencia primaria de anticuerpos. Este estudio fue excluido de la

presente actualización. Por consiguiente, en total siete ensayos clínicos conforman el cuerpo de la evidencia para responder a esta pregunta (269-276). Todos los estudios incluyeron pacientes con EPOC. La Tabla 1 del material complementario presenta las características de los estudios incluidos.

Seis ensayos clínicos reportaron los efectos de la azitromicina como terapia complementaria sobre el desenlace de número de personas con una o más exacerbaciones tempranas (270-273,275,276), tres ensayos reportaron la tasa de exacerbación de pacientes por año (270, 275,276), dos reportaron el número de personas con una o más exacerbaciones que requirieron hospitalización (270,271), uno reportó la duración de las exacerbaciones (273) y un ensayo clínico reportó el riesgo de empeoramiento de la severidad de la enfermedad (269). Varios ensayos clínicos reportaron información con respecto a calidad de vida relacionada con la salud a partir de la aplicación de diferentes tipos de cuestionarios. Cinco estudios reportaron el impacto de la azitromicina como terapia complementaria usando el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (275,276); dos estudios utilizaron el instrumento SF-36 (269) (270); un estudio implementó el Leicester Cough Questionnaire (LCQ) (270), otro aplicó el instrumento SF-12 (287) y un estudio utilizó el Clinical COPD Questionnaire (CCQ) (286). En cuanto al desenlace mortalidad, cinco estudios reportaron información de mortalidad para todas las causas (269–271,273,275) y uno de ellos también reportó mortalidad por causas respiratorias (269). Un estudio reportó la duración de las exacerbaciones (285). Fueron reportados eventos adversos serios en cuatro estudios (269,272,274,275) e información de cualquier evento adverso fue reportada en tres ensayos clínicos (272,274,275). No se reportó evidencia en ningún ensayo clínico para los desenlaces resistencia bacteriana y duración de hospitalizaciones. El marco EtD se presenta en el material complementario 16.

Beneficios

Para ver los beneficios, consulte el perfil de evidencia en el marco EtD referenciado al final de la sección anterior. La azitromicina, comparada con

placebo como terapia complementaria, reduce el número de personas con una o más exacerbaciones (OR:0.53 IC95 % 0.29 a 0.97; alta certeza) y la tasa de exacerbaciones por año (HR:0.67 IC95 % 0.47 a 0.95, alta certeza) pero no en el número de personas que presentaron exacerbaciones y que requirieron hospitalización (OR:1.81 IC95 % 0.28 a 11.93; baja certeza). La duración de las exacerbaciones fue reportada en un estudio, señalando que los pacientes expuestos a azitromicina profiláctica presentaron menos días de exacerbación, comparados con el grupo placebo (mediana 93 vs. 111, valor p 0.04). La azitromicina prescrita de manera complementaria en pacientes con EPOC demostró que probablemente puede no impactar clínicamente la CVRS cuando este desenlace fue evaluado con el instrumento SGRQ (DM:-2.61 IC95 % -5.73 a 0.52; moderada certeza), con respecto al SF-36 en ninguno de sus dominios [salud general (DM:4.63 IC95 % -0.59 a 9.84, moderada certeza), función física (DM:1.83 IC95 % -1.76 a 5.42, moderada certeza), dolor corporal (DM:1.73 IC95 % -4.22 a 7.69, moderada certeza), vitalidad (DM:2.65 IC95 % -1.36 a 6.65, moderada certeza), rol emocional (DM:-1.02 IC95 % -5.96 a 3.93, moderada certeza), función social (DM:6.22 IC95 % -5.47 a 17.90, moderada certeza), salud mental (DM:2.61 IC95 % -2.15 a 7.37, moderada certeza) y rol físico (DM:6.22 IC95 % -12.60 a 25.04, moderada certeza)]. Similares hallazgos fueron encontrados cuando se utilizó el instrumento SF-12 y CCQ. Cuando la evaluación se realizó con el instrumento LCQ, se encontró que la azitromicina puede aumentar ligeramente la calidad de vida (DM:1.30 IC95 % 0.32 a 2.28, baja certeza). En cuando a mortalidad, la azitromicina como tratamiento complementario, comparada con placebo, no redujo el riesgo de mortalidad por todas las causas (OR:0.86 IC95 % 0.63 a 1.17; moderada certeza) o por causas respiratorias (OR:1.44 IC95 % 0.54 a 3.81; moderada certeza). En general, la certeza de estos efectos estimados es baja debido al riesgo de sesgo e imprecisión (ver perfil de evidencia en el material complementario 17).

Perjuicios y carga

Cuatro ensayos clínicos reportaron que la

azitromicina prescrita como terapia complementaria en pacientes con EPOC, no aumenta el riesgo de presentar eventos adversos serios (OR:0.79 IC95 % 0.62 a 1.00; alta certeza), pero probablemente aumente el riesgo de presentar cualquier otro tipo de eventos adversos no serios, principalmente de origen gastrointestinal (OR:1.01 IC95 % 0.48 a 2.14; moderada certeza).

Existe una certeza moderada en la estimación del riesgo de efectos adversos debido a imprecisión. Dada la evidencia disponible, el panel de la guía consideró que el riesgo de efectos adversos probablemente sea pequeño.

Costos

Costos directos de los medicamentos

- Azitromicina 500 mg, tres tabletas recubiertas: \$10.700 COP
- Dosis 250-500 mg/día x 3 días/semana/durante un año: total \$577800 COP

El análisis de costos para evaluaciones económicas está relacionado con la valoración de los recursos médicos asociados para el manejo de una enfermedad en particular o un grupo de enfermedades. En general, tanto los recursos a incluir en el estudio como su valoración dependen del contexto. Deben incluirse no solo los costos de proporcionar una intervención, sino también los costos no relacionados directamente con la intervención y los asociados a eventos adversos.

Costoefectividad

No se identificó evidencia directa.

Un estudio reportó el valor del tratamiento del uso de azitromicina en pacientes con EPOC (276). Para ello, se realizó un análisis probabilístico de los beneficios y daños a largo plazo del uso de azitromicina (250 mg/día) para la prevención de exacerbaciones en pacientes con EPOC moderado a severo (GOLD grados II-IV). Los pacientes debieron

tener el antecedente de al menos una exacerbación y estar recibiendo terapia inhalada a dosis máximas. El beneficio se expresó en años de vida ajustados por calidad (QALYs).

El tratamiento con azitromicina aumentó sus QALY en 17.9 por cada 100 pacientes durante el horizonte de tiempo de 20 años. La probabilidad de ganancia esperada positiva de QALYs fue del 99.8 %. La ganancia esperada en QALY (0.179) está dentro del rango de ganancia de QALY estimado para terapias inhaladas a partir de evaluaciones económicas de dichas terapias (p. ej., 0.137 para terapia triple frente a doble y 0.131 entre diferentes terapias duales).

Es muy probable que la terapia diaria de mantenimiento con azitromicina tenga beneficios netos durante 20 años entre los pacientes con EPOC que son exfumadores y tienen antecedentes recientes de exacerbaciones, especialmente aquellos que tienden a exacerbarse con frecuencia.

Criterios de decisión y consideraciones adicionales

La certeza general en la evidencia de los efectos se calificó como moderada basada en la evidencia para los desenlaces críticos, principalmente por disminución en el número de pacientes con una o más exacerbaciones y en la tasa de exacerbaciones por año. La calificación de la certeza en la evidencia se disminuyó basada en el riesgo de sesgo e imprecisión.

Con respecto al uso de recursos, el panel consideró que la azitromicina puede generar grandes ahorros al sistema de salud colombiano. Adicionalmente, estudios realizados por fuera del contexto colombiano soportan con evidencia que la azitromicina como terapia complementaria es costoefectiva. De acuerdo con su experiencia, el panel expuso que la azitromicina como terapia complementaria probablemente es factible de implementar en Colombia y que los tomadores de decisiones aceptarían su uso en pacientes con EPOC de alto riesgo y persistencia de exacerbaciones a pesar del tratamiento inhalado instaurado.

Un subanálisis de factores predictores de respuesta al empleo de la azitromicina en EPOC mostró

que, al ajustar por factores de confusión, no se observaron diferencias en la eficacia en función del sexo, antecedente de bronquitis crónica, uso de oxígeno o el tratamiento concomitante de la EPOC, observándose baja eficacia en los fumadores actuales (277).

La duración del tratamiento debe ser mínimo de seis a doce meses, con un seguimiento en el que se debe determinar si se está obteniendo un beneficio del tratamiento utilizando medidas objetivas como la tasa de exacerbaciones y cuestionario de calidad de vida. Si no se obtiene ningún beneficio, debe interrumpirse el tratamiento. No es necesario interrumpir la azitromicina profiláctica durante una exacerbación aguda de la EPOC, a menos que también se haya prescrito otro antibiótico con potencial para afectar al intervalo QT (278).

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de la guía determinó que existe certeza de evidencia moderada de un beneficio neto para la salud por el uso de azitromicina como terapia complementaria a LABA/LAMA o LABA/LAMA/ICS en pacientes con EPOC de alto riesgo. Basado en el cuerpo de evidencia disponible, es probable que la azitromicina como terapia complementaria reduzca el número de pacientes con una o más exacerbaciones, la tasa de exacerbaciones agudas y mejore la calidad de vida. La evidencia también demostró que la azitromicina como terapia complementaria, puede aumentar el riesgo de desarrollo de eventos adversos. Finalmente, el panel manifiesta que el uso de azitromicina como terapia complementaria requiere de vigilancia de efectos adversos cardiovasculares con electrocardiograma (prolongación de QT), pérdida auditiva (audiometría) y colonización por micobacterias atípicas (cultivo de esputo).

Pregunta tratamiento farmacológico 9: vareniclina comparado con parches de nicotina en pacientes adultos con EPOC y dependencia al cigarrillo en quienes se va a iniciar tratamiento de cesación tabáquica.
Recomendación 9: en pacientes con EPOC y dependencia al cigarrillo en quienes se va a iniciar terapia de cesación tabáquica, el panel sugiere usar vareniclina en vez de parches de nicotina (Figura 4-5).
Recomendación <i>condicional</i> , basada en <i>moderada</i> certeza en la evidencia de los efectos ⊕⊕⊕○.
Buenas prácticas: el panel considera que adicional a la terapia farmacológica se deberán implementar clínicas de cesación tabáquica que permitan mejorar la adherencia a diferentes terapias de cesación, así como la valoración de la salud mental.

Reumen de la evidencia de varenicilina

Se identificó una guía de práctica clínica (279) que incluyó originalmente trece estudios primarios (280–292), todos ensayos clínicos, y un registro de ensayo clínico (293), los cuales cumplieron con los criterios de inclusión para esta pregunta. La actualización de la evidencia de esta guía de práctica clínica no identificó

estudios adicionales que cumplieran con los criterios de inclusión. En consecuencia, 14 estudios primarios conforman el cuerpo de la evidencia para responder esta pregunta. Todos los estudios incluyeron pacientes con EPOC. La Tabla 1 del material complementario presenta las características de los estudios incluidos.

Diez ensayos clínicos reportaron el efecto sobre

el desenlace de prevalencia puntual de abstinencia tabáquica a los seis meses (281-285,287,288,291-293) y cinco ensayos clínicos reportaron información a los doce meses (282,283) (280,286,287). Cuatro ensayos clínicos reportaron el efecto sobre el desenlace abstinencia tabáquica continua a los seis meses (282,283,291); tres ensayos clínicos reportaron evidencia para el mismo desenlace, pero en un periodo de seguimiento a los doce meses (280,282,288); un ensayo clínico reportó el efecto sobre el desenlace de abstinencia tabáquica prolongada a los seis meses o más (288); seis ensayos clínicos reportaron el efecto sobre el desenlace abstinencia tabáquica continua durante el período de tratamiento (281-283,289,290,292,293). Ocho ensayos clínicos evaluaron el efecto sobre el desenlace de prevalencia puntual de abstinencia tabáquica durante el período de tratamiento (281-285,288,291,293) y dos ensayos clínicos reportaron el efecto sobre el desenlace de recaída en el consumo de tabaco al final del seguimiento (288,300). Diez ensayos clínicos reportaron el efecto sobre el desenlace de eventos adversos serios (281-284,286,288,291,293,294). Un ensayo clínico investigó el efecto de la vareniclina comparada con el parche de nicotina con respecto al riesgo de desarrollar abuso de diferentes sustancias, incluido el alcohol (290). Mientras que un ensayo clínico (291) evaluó el efecto de la vareniclina sobre la severidad de los síntomas de abstinencia a través de la aplicación del cuestionario Minnesota Nicotine Withdrawal Scale (MNWS), otro ensayo clínico (282), aplicando el mismo cuestionario, reportó el efecto de la intervención sobre síntomas específicos como necesidad de fumar, afecto negativo, inquietud, incremento en el apetito e insomnio. Un ensayo clínico reportó el efecto de vareniclina para el desenlace deseos de fumar (288). Ningún ensayo clínico reportó evidencia en calidad de vida relacionada con la salud ni en cambio en el consumo de cigarrillo. El marco EtD se muestra en el material complementario 18.

Beneficios

Para ver los beneficios, consulte el perfil de evidencia en el marco EtD referenciado al final de la sección anterior. En pacientes adultos con EPOC y dependencia al cigarrillo en quienes se va

a iniciar terapia de cesación tabáquica, la vareniclina comparada con los parches de nicotina incrementa la prevalencia puntual de abstinencia tabáquica a los seis meses de seguimiento (RR:1.20 IC95 % 1.09 a 1.32; alta certeza); la abstinencia tabáquica prolongada o continua a los seis meses de seguimiento (RR:1.35 IC95 % 1.19 a 1.53; alta certeza); la prevalencia puntual (RR:1.40 IC95 % 1.31 a 1.49; alta certeza) durante un tiempo de seguimiento de diez a doce semanas y probablemente también aumenta la abstinencia a largo plazo (RR:1.32 IC95 % 1.20 a 1.45; moderada certeza) para el mismo periodo de seguimiento de cuatro meses. El efecto de la vareniclina comparado con nicotina en parches no se evidenció en periodos de seguimiento a largo plazo tales como la abstinencia tabáquica a posterior a los seis meses de tratamiento (RR:1.11 IC95 % 0.76 – 1.60; baja certeza), en la prevalencia puntual de abstinencia tabáquica a los doce meses (RR:1.09 IC95 % 0.93 a 1.27; baja certeza) y en la abstinencia tabáquica prolongada o continua a los doce meses (RR:1.16 IC95 % 0.85 a 1.60; baja certeza). La vareniclina no demostró reducir el consumo de otras sustancias psicoactivas (RR:0.56 IC95 % 0.24 a 1.30; baja certeza) ni tampoco el consumo de alcohol (RR:1.42 IC95 % 0.71 a 2.87; baja certeza). En cuanto a la recaída en el consumo de tabaco, la vareniclina no reduce el riesgo de recaída (HR:0.93 IC95 % 0.78 a 1.11; baja certeza). Los estudios no reportaron evidencia con respecto a los desenlaces calidad de vida relacionada con la salud y cambios en el consumo de cigarrillo. En general, la certeza de estos efectos estimados es moderada debido al riesgo de sesgo y evidencia indirecta (ver perfil de evidencia en el material complementario 19).

Perjuicios y carga

Diez ensayos clínicos reportaron que la vareniclina comparada con los parches de nicotina probablemente presenta menos eventos adversos serios en pacientes adultos con EPOC y dependencia al cigarrillo en quienes se va a iniciar terapia de cesación tabáquica (RR: 0.72 IC95% 0.52 a 1.00; moderada certeza). La gravedad de los síntomas de abstinencia fue evaluada usando el cuestionario MNWS, en el cual los puntajes bajos indican mejor desenlace. La vareniclina

probablemente reduce los síntomas relacionados con la necesidad de fumar (DM: -0.32 IC95%: 0.33 a 0.31; baja certeza). La evidencia es incierta sobre el efecto de la vareniclina en la severidad de síntomas de abstinencia de manera global o en síntomas como la inquietud, incremento del apetito, insomnio o deseo de fumar. En general, la certeza de estos efectos estimados es moderada debido al riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta.

Costos

Costos directos de los medicamentos

- Parche de nicotina de 21 mg por día con disminución gradual
- * Parches de nicotina \$ 87.324 COP, una caja por siete parches
- * 21 mg por día con disminución gradual: 21 mg por día por siete semanas, 14 mg por día por dos semanas, 7 mg por día por dos semanas. \$169.75 - 241.75 USD, total
- Vareniclina
- Parches de vareniclina \$ 87.324 COP, una caja por siete parches
- Tableta recubierta de vareniclina \$236.500 COP, una caja por 56 tabletas

Costoefectividad

Un estudio realizado en el 2016 que evaluó la costoefectividad y el impacto al presupuesto de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo en Colombia reportó que las terapias farmacológicas: bupropión, vareniclina y terapia de reemplazo con nicotina (TRN), incrementan la probabilidad de cesación cuando se comparan contra placebo (294).

De las tres terapias la vareniclina parece ser la más efectiva, no siendo superior a la TRN combinada.

Para las otras terapias farmacológicas no existe evidencia de que sean útiles para la cesación del tabaquismo, con excepción de la nortriptilina, que tiene una eficacia similar al bupropión, y la clonidina, que es eficaz, pero produce efectos adversos.

La vareniclina sería una alternativa muy costoefectiva para el país, dominando las otras terapias farmacológicas, al ser más efectiva y menos costosa.

La inclusión de las terapias farmacológicas al plan obligatorio en salud requiere un esfuerzo importante de recursos, los cuales se pueden obtener de un incremento de los impuestos a los productos del tabaco.

Un reporte de revisión sistemática sobre estudios de costoefectividad y análisis de transferibilidad de intervenciones sanitarias para la cesación del hábito tabáquico publicado por el Ministerio de Salud de Chile en el 2016, encontró diez estudios que evaluaron la costoefectividad de vareniclina en comparación con TRN, ambas intervenciones asociadas a consejería corta (295).

Los estudios mostraron que la vareniclina asociada a consejería corta es una estrategia altamente costoefectiva, al compararla con TRN más consejería corta, independiente de la forma de administración de esta última.

El análisis de sensibilidad confirma que la vareniclina sigue siendo costoefectiva y que cambios en las variables más sensibles no afectan los resultados del análisis. Resulta en la mayoría de los casos una estrategia dominante en horizontes temporales que van, desde los diez años, hasta la expectativa de vida establecida en cada estudio.

Criterios de decisión y consideraciones adicionales

La certeza general de los efectos se calificó como moderada basada en la evidencia para los desenlaces críticos, principalmente por incremento en la prevalencia puntual de abstinencia tabáquica a los seis meses de seguimiento, la abstinencia tabáquica

continua o prolongada a los seis meses y la prevalencia puntual de abstinencia tabáquica por el periodo de tratamiento con rango entre las 10 y 16 semanas. La calificación de la certeza en la evidencia se disminuyó basada en el riesgo de sesgo y evidencia indirecta.

Con respecto al uso de recursos, el panel consideró que la vareniclina puede generar moderados costos al sistema de salud colombiano. Adicionalmente, estudios realizados por fuera del contexto colombiano soportan con evidencia que la vareniclina asociada a consejería corta y comparada con terapias de reemplazo de nicotina, es una estrategia costoefectiva. De acuerdo con su experiencia, el panel expuso que a pesar de que el uso de la terapia con vareniclina es aceptada por tomadores de decisiones en salud, es una intervención de disponibilidad limitada en Colombia, lo cual hace que existan barreras en su implementación.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de la guía determinó que existe certeza de evidencia moderada de un beneficio neto para la salud por el uso de vareniclina como terapia de cesación tabáquica en pacientes con EPOC. Con base en el cuerpo de evidencia disponible, es probable que la vareniclina como terapia de cesación tabáquica incremente el periodo de abstinencia de manera puntual y continua a los seis meses de tratamiento o por un periodo entre las diez y doce semanas. La evidencia también demostró que la vareniclina, puede disminuir el riesgo de eventos adversos en comparación con el parche de nicotina. Finalmente, el panel manifiesta que el uso de vareniclina requiere de medidas que permitan disminuir la limitación en el acceso que actualmente presenta en el contexto colombiano.

Pregunta tratamiento farmacológico 10: reemplazo con alfa-1 antitripsina para pacientes con EPOC y deficiencia de alfa-1 antitripsina en adición a la terapia convencional.

Recomendación 10: en pacientes con EPOC y con deficiencia de alfa-1 antitripsina, el panel sugiere usar suplencia de alfa-1 antitripsina además del tratamiento estándar

*Recomendación **condicional**, basada en baja certeza en la evidencia de los efectos ⊕⊕○○.*

Buenas prácticas: el panel considera que es importante que los pacientes que van a ser sometidos a la terapia de reemplazo con alfa-1 antitripsina cumplan con los criterios diagnósticos, incluyendo tanto los niveles séricos reducidos de la enzima como la mutación genética, pero adicionalmente es necesaria la presencia de enfisema pulmonar, función pulmonar disminuida ($VEF_1 \leq 65\%$ del predicho), tener tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimos y no ser fumador activo.

Resumen de la evidencia de alfa 1 antitripsina

No se identificaron guías de práctica clínica que respondieran a esta pregunta. Se realizó una revisión

sistemática de literatura de novo, mediante la cual se identificaron seis ensayos clínicos que incluyeron pacientes adultos con EPOC y deficiencia de alfa-1 antitripsina. La evidencia identificada se corroboró

con los artículos incluidos en la revisión sistemática relacionada con el mismo tópico (296). La Tabla 1 del material complementario presenta las características de los estudios incluidos.

En la revisión se evaluó la terapia con alfa-1 antitripsina (AAT) vs. placebo y ATT, comparado con otras alternativas de tratamiento no farmacológicas.

Para la comparación AAT inhalada vs. placebo, un estudio (297) reportó evidencia para los desenlaces número de exacerbaciones agudas, tiempo a la primera exacerbación, número de pacientes hospitalizados y número de días de hospitalización, eventos adversos a los doce meses de seguimiento y suspensión de la terapia por eventos adversos.

Para la comparación AAT intravenosa vs. placebo, un estudio (298) reportó evidencia para el desenlace número de exacerbaciones anuales; dos estudios (299) informaron el desenlace CVRS; tres estudios (299) reportaron el desenlace cambios en función pulmonar medido por VEF1 y capacidad de monóxido de carbono, y un estudio (300) informó el desenlace capacidad vital forzada (CVF). Dos estudios (298,299) reportaron el desenlace suspensión de tratamiento por eventos adversos a los 24 meses de seguimiento.

Al compararlo con otras alternativas de tratamiento no farmacológico, se identificó reducción quirúrgica de volúmenes pulmonares vs. terapia médica; un ensayo clínico reportó el efecto sobre el desenlace mortalidad (301), así como los desenlaces cambio en disnea en diferentes tiempos de seguimiento (6, 12 y 24 meses) y cambio en la capacidad de ejercicio a los seis y doce meses.

Beneficios

Para la comparación AAT intravenosa vs. placebo, el desenlace tasa anual de exacerbaciones no pudo ser metaanalizado. Un estudio mostró (298) que el número de exacerbaciones para el grupo de tratamiento fue de 1.7 (IC 95 % 1.51-1.89) y en el grupo placebo 1.42 (IC 95 % 1.23-1.61). La medida de efecto fue

obtenida a partir de un modelo de regresión binomial negativo, en la cual se realizó un ajuste por la duración del tratamiento, con un RR de 1.26 (IC del 95 %: 0.92 a 1.74); la calidad de vida relacionada con salud (CVRS) fue evaluada en dos estudios (298,299), los resultados mostraron que probablemente no mejore la CVRS (DM:-0.83 IC95 % - 3.56 a 1.9; baja certeza) y con respecto a la función pulmonar probablemente no se presenten cambios, el VEF1 fue evaluado en tres estudios (300,302,303), (DME:-0.19 IC95 % - 0.42 a 0.03; moderada certeza), con respecto a la capacidad de difusión de monóxido de carbono no se identificó un cambio significativo (DME: - 0.11 IC95 % -0.33 a 0.11; moderada certeza). A los 36 meses de seguimiento la AAT intravenosa no aumentó la CVF (DM: -25 IC95 % - 99.98 a 49.98; baja certeza).

Para la comparación reducción quirúrgica de volúmenes pulmonares vs. terapia médica, la reducción quirúrgica puede aumentar el riesgo de muerte (RR:3.18 IC95 % 0.18 a 56.95; baja certeza), puede incrementar síntomas relacionados con la disnea a los seis meses (DM:1.83 IC95 % - 21.74 a 25.4; baja certeza), y puede no reducir la disnea tanto a los doce meses (DM: -9.33 IC95 % -33.74 a 15.08; baja certeza) como a los 24 meses (DM: -19.84 IC95 % -43.37 a 3.69; baja certeza). De manera similar, la reducción quirúrgica de volúmenes pulmonares puede no mejorar la capacidad al ejercicio mediante su evaluación con una prueba de caminata de seis minutos, realizada a los seis meses (DM: -9.49 IC95 % -24.79 a 5.81; baja certeza) y doce meses posintervención (DM: -12.17 IC95 % -30.94 a 6.6; baja certeza).

Para la comparación reducción de volúmenes pulmonares o AAT vs. terapia médica o placebo, la terapia de aumentación probablemente no resulta en alguna diferencia con respecto a la capacidad de ejercicio (DME: -0.03 IC95 % -0.31 a 0.26; moderada certeza).

En general, la certeza de estos efectos estimados es baja debido al riesgo de sesgo e imprecisión (ver perfil de evidencia en el material complementario 20-21).

Perjuicios y carga

Para la comparación AAT intravenosa vs. placebo, no se encontraron diferencias en el riesgo de suspensión del tratamiento por eventos adversos (RR:0.22 IC95 % 0.04 a 1.30; moderada certeza), así mismo no se reportaron diferencias en el riesgo de desarrollar eventos adversos (RR:1.03 IC95 % 0.98 a 1.08; moderada certeza) y el riesgo de suspensión del tratamiento a los doce meses (RR:2.33 IC95 % 0.95 a 5.71; moderada certeza).

Cuando se compara AAT intravenosa o inhalada vs. placebo, la exposición a AAT probablemente no incrementa el riesgo de desarrollar eventos adversos (RR:1.06 IC95 % 0.79 a 1.42; moderada certeza) y el riesgo de suspensión del tratamiento en un rango de seguimiento de 12 a 24 meses posintervención (RR:1.24 IC95 % 0.61 a 2.52; moderada certeza). En general, la certeza de estos efectos estimados es moderada debido al riesgo de sesgo e imprecisión.

Costoefectividad

Costoefectividad terapia de aumentación

Un estudio (302) reportó un análisis de costoefectividad de diferentes estrategias para el tratamiento de pacientes con A1AD: no terapia aumentativa, terapia aumentativa hasta que el VEF1 esté por debajo del 35 % previsto o terapia aumentativa de por vida. El modelo tuvo en cuenta pacientes con A1AD, con 46 años, que el 50 % de la población fuera masculina y tuvieran un VEF1 del 49 % previsto.

El análisis tomó la perspectiva del sistema de salud y consideró los costos médicos directos. Todos los costos se ajustaron a dólares estadounidenses de 2001 utilizando el componente de servicios médicos del índice de precios al consumidor. La eficacia se midió en años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se aplicó una tasa de descuento anual del 3 % a costos y efectividad. El modelo generó costo y efectividad medios. Las estrategias se compararon utilizando índices incrementales de costoefectividad (ICER, por sus siglas en inglés).

El tratamiento de pacientes con terapia de aumento de por vida generó la mayor cantidad de AVAC (es decir, 7.19) y el costo más alto (es decir, \$895.243). Tratar a los pacientes hasta que disminuya el aumento del FEV1 por debajo del 35 % previsto costó 419.839 USD y no se produjo 6.64 AVAC. La estrategia de no tratamiento costó \$92.091 con 4.62 AVAC.

La razón incremental de costoefectividad para el grupo del FEV1 por debajo del 35 % previsto fue de \$207.841 y para el de tratamiento de por vida fue de \$696.933. Al comparar directamente la estrategia de tratamiento de por vida con la estrategia de no tratamiento, la ICER para el tratamiento de por vida fue de \$312 511 por QALY.

Crterios de decisión y consideraciones adicionales

La certeza general en la evidencia de los efectos se calificó como baja basada en la evidencia para los desenlaces críticos. La calificación de la certeza en la evidencia se disminuyó basada en el riesgo de sesgo e imprecisión.

Con respecto al uso de recursos, el panel consideró que la AAT genera grandes costos al sistema de salud colombiano. De acuerdo con su experiencia, el panel expuso que la AAT probablemente reduce la equidad ya que el acceso a este tipo de intervenciones no es posible en zonas rurales del país, sin embargo, consideraron que probablemente es factible de implementar en Colombia y que los tomadores de decisiones probablemente aceptarían su uso en pacientes con EPOC y déficit de esta enzima.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de la guía determinó que en pacientes con EPOC y con deficiencia de alfa-1 antitripsina, se sugiere usar suplencia de alfa-1 antitripsina además del tratamiento estándar; la certeza de la evidencia es baja. Guías de sociedades internacionales recomiendan la terapia de suplementación en poblaciones que

cumplan con los criterios diagnósticos incluyendo tanto los niveles séricos reducidos de la enzima como la mutación genética, pero adicionalmente es necesaria la presencia de enfisema pulmonar, función pulmonar disminuida ($VEF1 \leq 65\%$ del predicho), tener tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimos y no ser fumador activo (303).

Estudios de vida real (304) derivados de registros multinacionales mostraron beneficio de la terapia de suplementación endovenosa en la supervivencia no relacionada con la declinación de la función pulmonar; se requiere de estudios adicionales que muestren el beneficio en este desenlace.

El panel manifiesta que el uso de ATT, al tratarse de una terapia de alto costo, requiere que su formulación se realice a través de juntas médicas y se deberá garantizar el seguimiento y ajustes farmacológicos ante el deterioro clínico de los pacientes que la reciben.

Exacerbaciones

Después de un análisis, el panel examinó las diversas propuestas relacionadas con la definición de exacerbación de la EPOC. Como resultado de este riguroso análisis, se llegó a la conclusión de definir la exacerbación como:

Un evento caracterizado por el incremento de la disnea (en escala VAS mayor o igual a 5), la tos y/o la expectoración durante menos de 14 días. Acompañado de uno o más de los siguientes factores:

- i. Aumento de la limitación del flujo aéreo (determinado clínicamente dado los signos broncoobstructivos tales como sibilancias y/o roncus. La medición objetiva de la limitación al flujo aéreo se hace mediante espirometría, la cual no tiene suficiente evidencia para ser recomendada de manera rutinaria en la exacerbación).
- ii. Inflamación sistémica o de la vía aérea (definida por el aumento de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) >10 mg/L) leucocitosis ($WBC >12.000$ Cel/mm³), o clínicamente con la

presencia de taquicardia (frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto), taquipnea (>22 respiraciones por minuto), fiebre (>38.3 °C) o alteración del estado de consciencia) y Glasgow menor o igual a 14).

- iii. Desaturación: saturación de oxígeno $<92\%$ con oxígeno ambiente o con oxígeno suplementario prescrito previamente.
- iv. Ausencia de otros diagnósticos diferenciales, tales como:
 - a. Infarto agudo de miocardio, para lo cual se sugiere tener en consideración los factores de riesgo cardiovascular, la presencia o no de dolor precordial típico asociado, los cambios electrocardiográficos y en aquellos en los cuales haya incertidumbre, objetivar el aumento de troponina sérica.
 - b. Insuficiencia cardiaca congestiva, dada por la presencia de signos y síntomas que sugieran una descompensación aguda de la función ventricular (disnea paroxística nocturna, ortopnea, bendopnea o ingurgitación yugular) así como historia documentada de alteración ecocardiográfica (en aquellos escenarios donde esté disponible la ecografía pulmonar al pie del paciente, el establecer ausencia de síndrome intersticial permitiría diferenciar en menor tiempo dicho diagnóstico diferencial). En aquellos casos en los cuales permanezca la incertidumbre, medir niveles de péptidos natriuréticos NT-pro-BNP >125 pg/ml, BNP >35 pg/ml) y/o ecocardiograma transtorácico.
 - c. Embolia pulmonar: debe considerarse en el contexto clínico y la probabilidad presentarla, en aquellos pacientes en los cuales exista incertidumbre medir nivel de dímero D ajustado a la probabilidad clínica previa.
 - d. Neumonía: por lo cual se sugiere realizar radiografía de tórax a todos los pacientes que acuden al centro de atención, en busca consolidaciones, efusión pleural, neumotórax o hallazgos que sugieran compromiso intersticial.

A continuación, se detallan pautas orientativas para el manejo de la exacerbación:

En la Figura 4 se integra la fisiopatología de la

exacerbación con los rasgos tratables de los pacientes con EPOC, dado que cada persona podría presentar uno o varios rasgos y la intervención debe ser individualizada para obtener un mejor resultado.

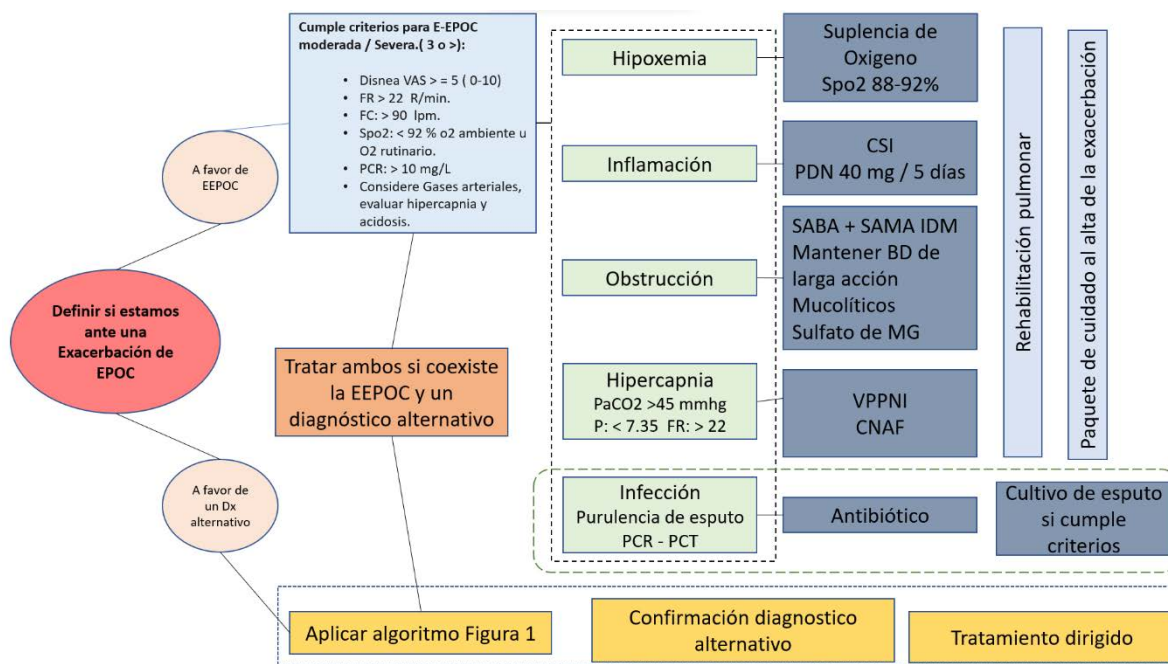


Figura 4. Aproximación al tratamiento de exacerbación de EPOC.

Tratamiento farmacológico

Oxígeno

Existe suficiente evidencia para recomendar la prescripción de oxígeno de manera titulada con el fin de lograr una meta de saturación de oxígeno de 88-92 %, dado que la prescripción de altas concentraciones de oxígeno se asocia al desarrollo o empeoramiento de la hipercapnia (305,306). Recientemente, una revisión sistémica ha señalado que el empleo crónico de oxígeno reduce el riesgo de hospitalización por exacerbación (307).

Broncoespasmo

Broncodilatadores

Los broncodilatadores son un componente central para tratar las exacerbaciones de la EPOC. Los broncodilatadores de acción corta (SABA/SAMA) son

considerados la terapia inicial ante una exacerbación de la EPOC; si bien la evidencia es limitada, se sugiere el uso combinado ya sea en inhalador de dosis medida con espaciador o en nebulización. En cuanto a los broncodilatadores de acción prolongada no existe evidencia para recomendarlos como parte del esquema de tratamiento en el episodio agudo, pero se sugieren mantener en aquellos que lo usan de manera rutinaria o iniciarlos antes de su egreso (308,309).

Mucolíticos

En una revisión sistemática reciente se demostró con certeza moderada que los mucolíticos aumentan la tasa de éxito del tratamiento y muestran beneficios sobre las puntuaciones generales de los síntomas, la presencia de tos en el seguimiento y la facilidad de expectoración. La evidencia de certeza baja indica que los mucolíticos también pueden reducir el riesgo futuras exacerbaciones y mejoría de la calidad de vida (310).

Ventilación mecánica no invasiva

Las indicaciones para considerar el inicio de la ventilación mecánica no invasiva (VNI) son la presencia de acidosis con PH: <7.35 con $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg y una frecuencia respiratoria (FR) >22 respiraciones por minuto. Se deben tener en consideración las contraindicaciones absolutas y relativas.

Contraindicaciones absolutas:

- Paro cardiorrespiratorio.
- Trauma facial, anormalidades estructurales o quemaduras.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Neumotórax (No resuelto).
- Emesis.

Contraindicaciones relativas:

- Coma hipercápnico.
- Aumento de secreciones respiratorias.
- Confusión o agitación.
- Reciente cirugía facial o de la vía aérea superior.
- Reciente cirugía esofágica o gástrica.
- Obstrucción intestinal.

Una revisión sistemática demostró que el uso de VNI disminuyó el riesgo de mortalidad en un 46 % con un número necesario a tratar para un resultado de beneficio adicional de 12 y disminuyó el riesgo de necesitar intubación endotraqueal en un 65 %. Así mismo se asoció con una reducción de la duración de la estancia hospitalaria, reducción de la incidencia de complicaciones no asociada a la VNI y mejora del pH arterial, la presión arterial de oxígeno (PaO_2) sin un impacto positivo significativo en la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2).

Aquellos pacientes con EPOC, hipercapnia estables (ambulatorios) o posterior a 15 días de egreso hospitalario tras sufrir una exacerbación que persistan con $\text{PaCO}_2 >52$ mmHg y un pH superior a 7.35, se podrían beneficiar de ventilación no invasiva crónica diaria orientada a reducir en gran medida la hipercapnia, dado el impacto significativo en mortalidad (312-314).

Cánula nasal de alto flujo

La cánula nasal de alto flujo (CNAF) se ha convertido en una forma no invasiva de asistencia respiratoria utilizada con frecuencia en entornos agudos, dado que mejora la oxigenación, proporciona algo de presión positiva y reduce el espacio muerto. También es mucho mejor tolerada por los pacientes.

Con certeza baja sobre la evidencia debido a la presencia de imprecisión, y reconociendo que se necesita más investigación en este campo, la ERS proporcionó una recomendación condicional para probar la VNI antes de cambiar a la CNFA en pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC (314).

Esteroides sistémicos

Los corticosteroides orales mejoraron la función pulmonar en pacientes ambulatorios con una exacerbación de la EPOC, así como hay una tendencia hacia menos hospitalizaciones. Diferentes estudios han logrado establecer que no hay diferencia entre la administración oral y endovenosa (Se sugiere preferir la vía oral tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados que no tengan contraindicación para mantener la vía oral).

La dosis recomendada son 40 mg de prednisolona durante cinco días, dado que no hay diferencias con esquemas de tratamiento más largos, los cuales favorecen la aparición de efectos adversos. Aún desconocemos si es la terapia ideal para todo tipo de exacerbaciones de la EPOC, sin embargo, el beneficio es mayor en aquellos con eosinófilos por encima de

300 células/uL en el momento de la exacerbación.

Se debe estar atento a los efectos adversos, incluidos insomnio, aumento de peso, ansiedad, síntomas depresivos e hiperglucemia (315).

Antibióticos

El tratamiento antibiótico disminuye el fracaso del tratamiento, así como prolonga el tiempo hasta la siguiente exacerbación, sin embargo, no hay datos sobre disminución de mortalidad ni el tiempo de estancia hospitalaria. Los estudios sugieren que los episodios que se presentan con esputo purulento tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con antibióticos.

Se sugiere realizar cultivo de esputo en aquellos pacientes con VEF1 <35 %, tratamiento con antibióticos en los últimos tres meses, uso de corticoide sistémico, haber sido admitido en un hospital en el último año, tener aislamiento previo de P. aeruginosa en esputo y la presencia de bronquiectasias (316).

La utilidad de biomarcadores que permitan

establecer la etiología de la exacerbación, como la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina no se ha establecido de forma clara, por lo que su uso no se recomienda de rutina (317).

Paquete de cuidado al alta de la exacerbación de la EPOC

Un paquete de alta de la EPOC es un conjunto de prácticas basadas en evidencia dirigidas a mejorar resultados al alta hospitalaria después de una exacerbación. En el Reino Unido es considerado un criterio de calidad de la atención.

La lista de chequeo a la salida debe incluir cesación tabáquica, garantizar que se demuestre la técnica adecuada del inhalador, rehabilitación pulmonar, vacunas contra influenza-neumococo y tosferina cuando esté indicado, plan de acción escrito, empleo de terapia farmacológica adecuada y consulta de control en 7-15 días. Su utilidad radica en que es una estrategia que reduce en un 30 % el riesgo de nueva exacerbación (318).

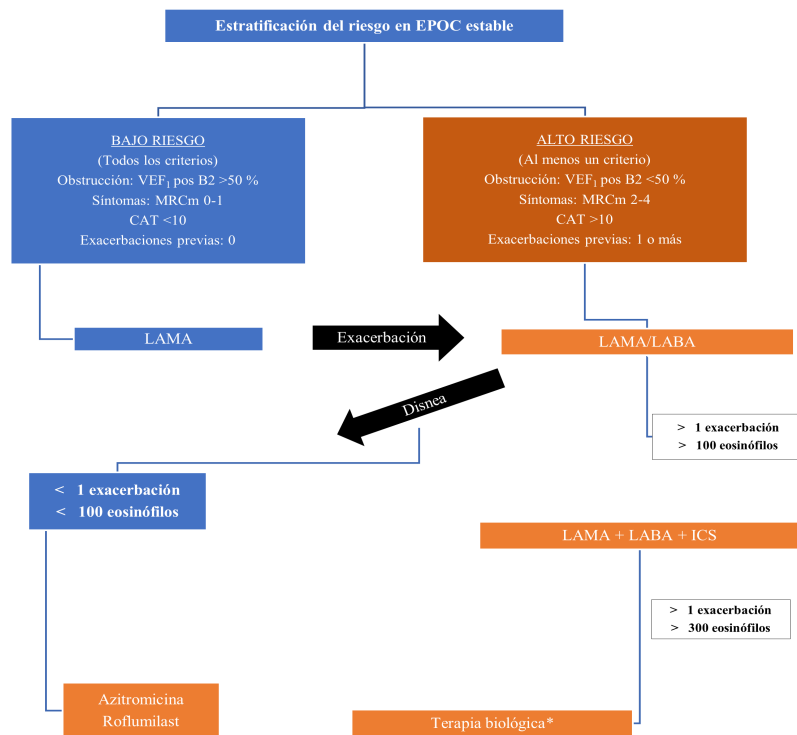


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de acuerdo con la estratificación del riesgo de la EPOC estable.

* Terapia biológica: esta aproximación no se alinea con una recomendación formal derivada de las preguntas priorizadas. Sin embargo, evidencia reciente sugiere su posible utilidad en pacientes altamente seleccionados con EPOC de alto riesgo, a pesar de tratamiento óptimo. Es importante mencionar que, hasta la fecha de esta publicación, no se ha obtenido la aprobación de entidades regulatorias al respecto. Esta información será considerada en la próxima actualización de la Guía.

Se considera que los pacientes deben ser abordados de forma personalizada, identificando, midiendo e interviniendo rasgos tratables. Además, es fundamental que la rehabilitación pulmonar, el cese del tabaquismo, la educación, la actividad física, la vacunación, el manejo de comorbilidades y la atención nutricional sean abordados de manera integral en todos los pacientes.

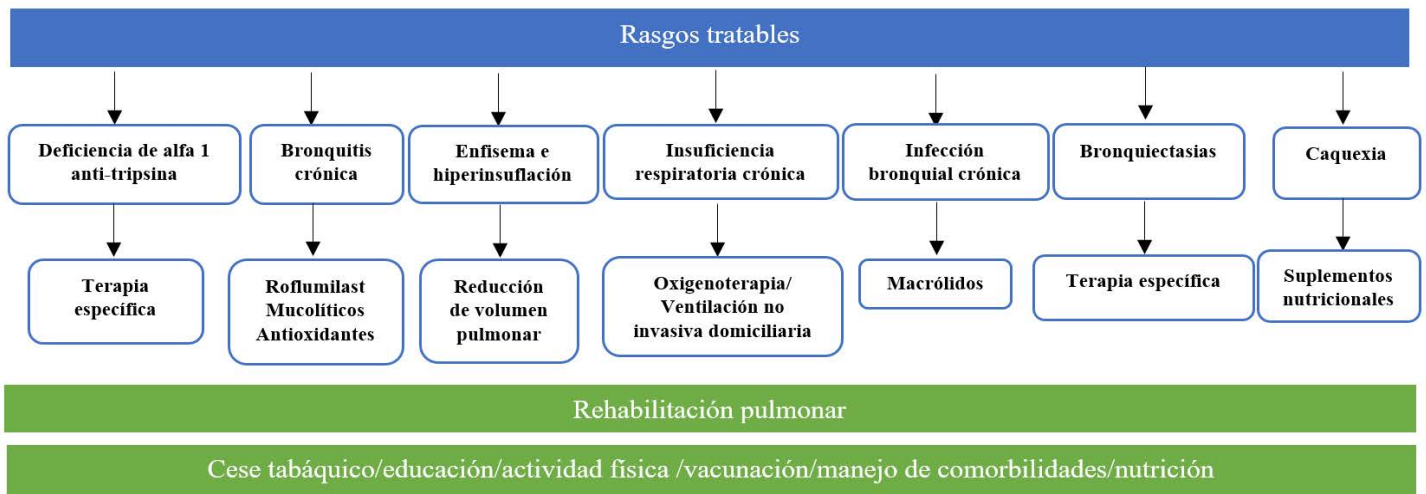


Figura 6. Rasgos tratables

Limitaciones de esta guía

Las limitaciones de esta guía son inherentes a la certeza moderada o baja en la evidencia que se identificó para las preguntas priorizadas. Para la determinación de los riesgos basales de pacientes con EPOC que estuvieron expuestos a diferentes tipos de tratamiento de acuerdo con cada pregunta, no fue posible obtener evidencia del contexto colombiano, lo cual podría disminuir la aplicabilidad de la información.

Con relación a la evidencia de uso de recursos y costoefectividad, varios artículos fueron obtenidos, pero con información reportada perteneciente a poblaciones diferentes a la colombiana. El panel reconoce que existe evidencia insuficiente con respecto a evaluaciones económicas de las diferentes intervenciones incluidas, para el contexto

colombiano. Por ende, se limita la extrapolación de estos datos al contexto colombiano. A pesar de que las estimaciones podrían servir como orientación para tomar decisiones basadas con esta evidencia, cabe resaltar que sería necesario realizar estudios primarios que permitan tener información basada en datos del sistema de salud colombiano.

Además, el panel reconoce que, para aspectos como valores y preferencias, y otros factores contextuales, no fue posible obtener artículos alineados con el objetivo de esta guía, lo que produjo que los expertos tomaran decisiones basadas en su experiencia. Esto enriquece el contenido relacionado con las recomendaciones, pero podría limitar su valor al momento de tomar decisiones desde una perspectiva poblacional.

Revisión o adaptación de la guía

Planes para actualizar esta guía

Después de la publicación de esta guía, Aseumocito la mantendrá a través de la vigilancia de nueva evidencia, revisión continua por parte de expertos y revisiones regulares

Actualización o adaptación de recomendaciones localmente

La adaptación de esta guía será necesaria en muchas circunstancias. Estas adaptaciones deben basarse en los marcos ETD asociados. Dependiendo de cuándo se realiza dicho proceso, se deben tomar los siguientes pasos (30): identificación y priorización de las guías existentes, así como síntesis de evidencia de interés y relevancia; evaluación y realización de marcos ETDs, y adopción, adaptación o creación de novo de recomendaciones basadas en evidencia.

Agradecimientos

Los autores reconocen a Hansel Mora Ochoa, Jonathan Toro, Jorge Rivas Ibarguen, Juan Camilo Cuya, Laura Rincón Zarate y Santiago Ferreira por su apoyo con las revisiones sistemáticas, sin embargo, no cualifican para coautoría. Los autores también agradecen a Sebastián Castaño por su apoyo con las estrategias de búsqueda para las preguntas 1 a 9 de la presente guía y a Kamilo Rojas por proporcionar la evidencia de evaluaciones económicas.

Referencias

1. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* [Internet]. 1 de abril de 2023 [citado 5 de julio de 2023];61(4). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/61/4/2300239>
2. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med Internet* [Internet]. 1 de diciembre de 2022; Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202204-0671PP>
3. Ministerio de Salud y de la Protección Social. Guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2010.
4. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ*. 2014;186(3).
5. Schunemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB. Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):548-53.
6. CSDTCP G, S G, M M, DM W, R G, BHC S. Clinical Practice Guidelines We. Can Trust: National Academies Press; 2011.
7. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschlager G, Phillips S, Wees P. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):525-31.
8. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2011 update [Internet]. Disponible en: <http://www.goldcopd.com>
11. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. En: Samet J, editor. *PLoS Med* [Internet

- [Internet]. 2006. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
12. Adeloje D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 1 de mayo de 2022;10(5):447-58.
 13. 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.* 26 de noviembre de 2005;366(9500):1875-81.
 14. 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.* febrero de 2008;133(2):343-9.
 15. Cifras del Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-no-fetales>. Ingresado Julio 2020.
 16. Zafari Z, Li S, Eakin MN, Bellanger M, Reed RM. Projecting Long-term Health and Economic Burden of COPD in the United States. *Chest Internet [Internet].* 4 de abril de 2021; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369220348480>
 17. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, Gupta V, Abrams EM, Adedoyin RA. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study [Internet]. 2017. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020301053>
 18. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study [Internet]. 2015. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221326001730293X>
 19. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260015002416>
 20. Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, De-Torres JP, Gimeno-Feliu LA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. Loukides S [Internet]. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0193143>
 21. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V. 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 [Internet]. 2010. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612617280>
 22. Quaderi SA, Hurst J. The unmet global burden of COPD. *Glob Heal Epidemiol Genomics [Internet].* 2018 Apr 6;3:e4 [Internet]. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2054420018000015/type/journal_article
 23. Lopez AD. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections [Internet]. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.06.00025805>
 24. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 17 de diciembre de 2011;
 25. Lo B, Fields M. Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. Washington: National Academic Press, Institute of Medicine; 2009.
 26. GRADEpro GDT. GRADEpro Guideline Development Tool [Software. McMaster University and Evidence Prime; 2022.
 27. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400.
 28. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ.* 2016;353:i2016.

29. Schunemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol*. 2016;76:89-98.
30. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101-10.
31. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res*. 2004;4(1).
32. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med Internet* [Internet]. 10 de mayo de 2022; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260021005555>
33. Tobacco WHO. kills more than 8,- and middle-income countries [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco#:~:text=Tobacco>
34. F CV, S PDS, BR C. Tabaquismo en pacientes con EPOC, ¿un nuevo fenotipo clínico? *Arch Bronconeumol* [Internet] [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-tabaquismo-pacientes-con-epoc-un-articulo-S0300289617304143>
35. Lee SJ, Kim SW, Kong KA, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease among never-smokers in Korea [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25784796/>
36. Doney B, Hnizdo E, Graziani M, Kullman G, Burchfiel C, Baron S. Occupational risk factors for COPD phenotypes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Lung Study. *COPD Internet* [Internet]. 6 de diciembre de 2014; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24568208/>
37. Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, Bettschart R, Bircher A, Bridevaux PO. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22492989/>
38. Tohari AI, Nugraha MY, Hidayat MRF, Mulyono BW, Qodar TS, Sakinah EN. The Correlation between Occupational Pesticide Exposure with The Incidence of COPD and Chronic Bronchitis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Saf Health Work Internet* [Internet]. 13 de enero de 2022; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2093791121016450>
39. Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest*. 1996;109(1):115-9.
40. Organization WH. Household air pollution and health [Internet. 2021.
41. Salvi S. Letter from India [Internet]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.13369>
42. Camp PG, Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Alva LF, McDougall JE, Sin DD. COPD phenotypes in biomass smoke- versus tobacco smoke-exposed Mexican women. *Eur Respir J Internet* [Internet]. 1 de marzo de 2014; Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00206112>
43. Wadhwa R, Aggarwal T, Malyla V, Kumar N, Gupta G, Chellappan DK. Identification of biomarkers and genetic approaches toward chronic obstructive pulmonary disease. *J Cell Physiol Internet* [Internet]. 25 de octubre de 2019; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.28482>
44. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. En: *The Lancet Respiratory Medicine*. Elsevier Ltd; 2022. p. 485-96.
45. Chen X, Yan F, Lin X, Shi L, Wang X, Zeng Y. Single-cell Sequencing and Methylation. Vol. 1255. Singapore: Springer; 2020. 83–98 p.
46. Alí-Munive A, Leidy P, Proaños NJ, Pedrozo-Pupo J, Giraldo A, Cano D, et al. Prevalence of genetic

- mutations in alpha-1 antitrypsin deficiency (aatd) in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Colombia. *BMC Pulm Med.* 4 de mayo de 2023;23:156.
47. Mirabelli MC, Beavers SF, Chatterjee AB. Active asthma and the prevalence of physician-diagnosed COPD. Vol. 192. *Lung: Springer Science and Business*; 2014. 693–700 p.
 48. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest.* 2004;126(1):59-65.
 49. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* septiembre de 2014;69(9):805-10.
 50. Fouka E, Papaioannou AI, Hillas G, Steiropoulos P. Asthma-COPD Overlap Syndrome: Recent Insights and Unanswered Questions. *J Pers Med MDPI.* 2022;12.
 51. Bellou V, Gogali A, Kostikas K. Asthma and Tobacco Smoking. *J Pers Med.* 27 de julio de 2022;12(8):1231.
 52. Perez-Padilla R, Fernandez R, Lopez Varela MV, Oca M, Muiño A, Tálamo C. Airflow Obstruction in Never Smokers in Five Latin American Cities: The PLATINO Study [Internet]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0188440912000616>
 53. Fan H, Wu F, Liu J, Zeng W, Zheng S, Tian H. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med Internet [Internet].* 9 de marzo de 2021; Disponible en: <https://atm.amegroups.com/article/view/63278/html>
 54. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Garden FL, Lecca L, Contreras C. Chronic airflow obstruction after successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *ERJ Open Res Internet [Internet].* 12 de julio de 2017; Disponible en: <http://openres.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/23120541.00026-2017>
 55. Sarkar M, Srinivasa, Madabhavi I, Kumar K. Tuberculosis associated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* mayo de 2017;11(3):285-95.
 56. Sarkar M, Srinivasa M, I K, K. Tuberculosis associated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J Internet [Internet].* 11 de mayo de 2017; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/crj.12621>
 57. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X17304515>
 58. Kunisaki K, Niewoehner D, Collins G, Nixon D, Tedaldi E, Akolo C. Pulmonary function in an international sample of HIV-positive, treatment-naïve adults with CD4 counts > 500 cells/ μ L: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial [Internet]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12240>
 59. Risso K, Guillouet-de-Salvador F, Valerio L, Puglièse P, Naqvi A, Durant J. COPD in HIV-Infected Patients: CD4 Cell Count Highly Correlated. En: editor., editor. Chotirmall SH [Internet]. 2017. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0169359>
 60. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(6):662-72.
 61. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. Vol. 9. *International Journal of COPD.* Dove Medical Press Ltd; 2014. 1145–54 p.
 62. Burney P, Jithoo A, Kato B, Janson C, Mannino D, Nizankowska-Mogilnicka E. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: The associations with smoking and poverty - A BOLD analysis. *Thorax.* 2014;69(5):465-73.
 63. Townend J, Minelli C, Mortimer K, Obaseki DO, Al Ghobain M, Cherkaski H. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J.* 2017;49(6).
 64. Tudor RM, Petrache I, Elias JA, Voelkel NF, Henson PM. Apoptosis and emphysema: the missing link. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;28:551-4.
 65. Tudor RM, Yoshida T, Fijalkowka I, Biswal S,

- Petrache I. Role of lung maintenance program in the heterogeneity of lung destruction in emphysema. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:673-9.
66. Coxson HO, Chan IHT, Mayo H JR, J N, Y B, C.L. Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:748-52.
 67. Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V. Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:475-7.
 68. Taraseviciene-Stewart L, Douglas IS, Nana-Sinkam PS. Is alveolar destruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease an immune disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:687-90.
 69. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited. *Am J Respir Crit Care Med Internet [Internet].* 1 de julio de 2009; Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200901-0047OC>
 70. Agustí A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med Internet [Internet].* 7 de abril de 2019; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260018305290>
 71. Ito K, Barnes PJ. COPD as a Disease of Accelerated Lung Aging. *Chest Internet [Internet].* 1 de enero de 2009; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369209600830>
 72. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax Internet [Internet].* 5 de mayo de 2015; Disponible en: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2014-206084>
 73. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J Internet [Internet].* 1 de julio de 2022; Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01499-2021>
 74. Smith BM, Kirby M, Hoffman EA, Kronmal RA, Aaron SD, Allen NB. Association of Dysanapsis With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Older Adults [Internet]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766866>
 75. Martin TR, Feldman HA, Fredberg JJ, Castile RG, Mead J, Wohl ME. Relationship between maximal expiratory flows and lung volumes in growing humans. *J Appl Physiol Internet [Internet].* 1 de agosto de 1988; Disponible en: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1988.65.2.822>
 76. Perez TA, Castillo EG, Ancochea J, Pastor Sanz MT, Almagro P, Martínez-Cambor P. Sex differences between women and men with COPD: A new analysis of the 3CIA study. *Respir Med.* 2020;171.
 77. Tam A, Wadsworth S, Dorscheid D, P MS, Sin DD. The airway epithelium: More than just a structural barrier. 2011. p. 255-73. (*Therapeutic Advances in Respiratory Disease*; vol. 5).
 78. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med.* Vol. Oct;5(5):647-62. 2011.
 79. Wang ZL. Evolving role of systemic inflammation in comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl. Vol. Dec);123(23):3467-78.* 2010.
 80. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;Dec;28(6):1245-57.
 81. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC. US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016;315(13):1372-7.
 82. Loscalzo J, Barabasi AL. Systems biology and the future of medicine. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2011;3:619-27.
 83. Vanfleteren LEGW, Kocks JWH, Stone IS. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? *Thorax.* 2014;69:72-9.
 84. Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol.* 2007;3(124).
 85. Bafadhel M, McKenna S, Terry S. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:662-71.

86. Güder G, Brenner S, Angermann CE, Ertl G, Held M, Sachs AP, et al. GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study. *Respir Res.* 2012;13(1).
87. FA MH, P Z, AP S, TJ V, JW L, BD B. Spirometric Thresholds for Diagnosing COPD: 0.70 or LLN, Pre- or Post-dilator Values? *COPD.* 11 de abril de 2012;
88. Agusti 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;183:1129-37.
89. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(1):69-81.
90. Bellou V, Belbasis L, Konstantinidis AK, Tzoulaki I, Evangelou E. Prognostic models for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and critical appraisal. *BMJ [Internet].* Disponible en: <https://www.bmj.com/content/367/bmj.15358>
91. Ho JK, Safari A, Adibi A, Sin DD, Johnson K, Sadatsafavi M. Generalizability of risk stratification algorithms for exacerbations in COPD [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36509123/>
92. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R. 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.
93. Agusti A, Calverly PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators: Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11(122).
94. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med.* 29 de septiembre de 2011;365(13):1184-92.
95. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, España PP, et al. Predictors of Mortality in Patients with Stable COPD. *J Gen Intern Med.* noviembre de 2008;23(11):1829-34.
96. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight Loss Is a Reversible Factor in the Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de junio de 1998;157(6):1791-7.
97. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body Weight in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis.* junio de 1989;139(6):1435-8.
98. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body Mass and Fat-Free Mass Indices in COPD *. *CHEST.* 2007;132(1):164-9.
99. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *Am J Med.* 1997;102(239).
100. Ahmadi-Abhari S, Kaptoge S, Luben RN. Longitudinal association of C-reactive protein and lung function over 13 years: The EPIC-Norfolk study. *Am J Epidemiol.* 2014;179(48).
101. Casanova C, Oca MMD, Mendez RA, Plata VP, Cabral HJ, Ph D. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2004.
102. Haruna A, Muro S, Nakano Y. COPD CT Scan Findings of Emphysema Predict Mortality in COPD. *CHEST.* 2010;138(3):635-40.
103. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A Multidimensional Grading System (BODE Index) as Predictor of Hospitalization for COPD. *Chest.* 2005;128(6):3810-6.
104. Cazzola M, Matera MG. Clinically important deterioration: a composite tool for managing patients with COPD. *Respir Med.* diciembre de 2022;205:107054.
105. Martín-Escudero JC. Complejidad de la EPOC. Tratamiento individualizado, nuevas aproximaciones, fenotipos, comorbilidades. *Rev Clínica Esp.* marzo de 2011;211:13-21.
106. Imaizumi Y, Eguchi K, Kario K. Lung Disease and Hypertension.
107. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ.

- Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol.* 1.
108. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet Oct De.* 2000;356(9238):1313-7.
 109. Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, Romero-Corral A, Korinek J. Dynamic Changes of Left Ventricular Performance and Left Atrial Volume Induced by the Mueller Maneuver in Healthy Young Adults and Implications for Obstructive Sleep Apnea, Atrial Fibrillation, and Heart Failure. *Am J Cardiol Diciembre De.* 2008;102(11):1557-61.
 110. P, J F, H S, P L, E P. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in The Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J Junio De.* 2003;21(6):1012-6.
 111. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C. Prognostic Factors in COPD Patients Receiving Long-term Oxygen Therapy. *Chest Mayo De.* 1995;107(5):1193-8.
 112. SM, HD P, MA P, K H, BM S, DA B. Cor Pulmonale Parvus in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. *J Am Coll Cardiol Noviembre De.* 2014;64(19):2000-9.
 113. Hua C, Dong-Mei M, Zhi-Min W, Jian-Fang C, Yi L, Ai-Min L. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010: Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010. *J Geriatr Cardiol.* 26.
 114. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *J Am Coll Cardiol Diciembre De.* 2013;62(25):109-16.
 115. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, Katz PP, Sanchez G, Iribarren C, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax.* 3 de marzo de 2010;
 116. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev.* 2014;Sep;23(133):345-9.
 117. Singh B, Mielke MM, Parsaik AK, Cha RH, Roberts RO, Scanlon PD, et al. A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment. *JAMA Neurol.* 5 de mayo de 2014;
 118. Geiger-Brown J, Lindberg S, Krachman S, McEvoy CE, Criner GJ, Connett JE, et al. Self-reported sleep quality and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 20 de febrero de 2015;10:389-97.
 119. Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. *J Sleep Res.* 16 de marzo de 2007;
 120. O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Ellis EE, Grunstein RR, Pierce RJ, Rowland LS, et al. Australian trial of Noninvasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation investigators. Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J.* 21 de junio de 2003;
 121. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax.* 2009;feb;64(2):133-8.
 122. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *J Clin Sleep Med.* 15 de marzo de 2015;
 123. Negewo NA, McDonald VM, Gibson PG. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig.* 2015;(v;53(6):249-58).
 124. N CL, RJ B, B B, W D, M L, AM S. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD.* 13 de junio de 2016;
 125. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008;Oct;32(4):962-9.
 126. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med.* 2016;(v;4(11):911-924).
 127. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* 1 de julio de 2009;
 128. Okazaki R, Watanabe R, Inoue D. Osteoporosis

- Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Bone Metab.* 2016;Aug;23(3):111-20.
129. Kjensli A, Mowinckel P, Ryg MS, Falch JA. Low bone mineral density is related to severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Vol. feb;40(2):493-7. Bone;* 2007.
 130. Broers C, Tack J, Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2 de enero de 2018;
 131. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest.* 2001;Apr;119(4):1043-8.
 132. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastroesophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 20 de enero de 2015;
 133. Ho TW, Tsai YJ, Ruan SY, Huang CT, Lai F, Yu CJ. In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide population-based study. *PLoS One.* 2014;9(12):114866.
 134. Divo M, Cote C, de Torres J, Casanova C, Marin J, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Respir.* 15 de julio de 2012;186(2):155-61.
 135. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10).
 136. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-8.
 137. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Rep Med Res Counc Work Party Lancet.* 1981;1(8222):681-6.
 138. Levine BE, Bigelow DB, Hamstra RD, Beckwitt HJ, Mitchell RS, Nett LM. The role of long-term continuous oxygen administration in patients with chronic airway obstruction with hypoxemia. *Ann Intern Med.* 1967;66(4):639-50.
 139. Crockett AJ, Moss C JR, JM A, J.H. The effects of home oxygen therapy on hospital admission rates in chronic obstructive airways disease. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1993;48(5):445-6.
 140. Eaton T, Lewis C, Young P, Kennedy Y, Garrett JE, Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med.* 2004;98(4):285-93.
 141. Mussa CC, Tonyan L, Chen YF, Vines D. Perceived Satisfaction With Long-Term Oxygen Delivery Devices Affects Perceived Mobility and Quality of Life of Oxygen-Dependent Individuals With COPD. *Respir Care.* enero de 2018;63(1):11-9.
 142. Jacobs SS, Krishnan JA. Patients Choose Hypoxemia over Social Isolation. *Ann Am Thorac Soc.* 18(9):1460-1.
 143. Oba Y. Cost-effectiveness of long-term oxygen therapy for chronic obstructive disease. *Am J Manag Care.* febrero de 2009;15(2):97-104.
 144. COPD Working Group. 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.
 145. Lacasse Y, Casaburi R, Sliwinski P, Chaouat A, Fletcher E, Haidl P. Home oxygen for moderate hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(11):1029-37.
 146. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J.* 1999;14(5):1002-8.
 147. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(5):1070-6.
 148. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax.* 1997;52(8):674-9.
 149. Haidl P, Clement C, Wiese C, Dellweg D, Kohler D. Long-term oxygen therapy stops

- the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. *Respiration*. 2004;71(4):342-7.
150. Lacasse Y, Series F, Corbeil F, Baltzan M, Paradis B, Simao P. Randomized Trial of Nocturnal Oxygen in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1129-38.
 151. G L T O T T R, R K A, D H A, A L B, R C, J A C Jr. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1617-27.
 152. Arciniegas W, Bolívar F, Cano DJ. Evaluación de costos de un programa de oxigenoterapia domiciliaria. *Salud UIS [Internet]*. 10 de marzo de 2010 [citado 10 de octubre de 2023];42(1). Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/789>
 153. Gutiérrez Villegas C, Paz-Zulueta M, Herrero-Montes M, Parás-Bravo P, Madrazo Pérez M. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ Rev*. 17 de agosto de 2021;11(1):31.
 154. Pérez N MR. Costos de la atención médica del cáncer de pulmón, la EPOC y el IAM atribuibles al consumo de tabaco en Colombia (proyecto multicéntrico de la OPS). *Rev Colomb CanCeRol*. 2007;11(14):241-9.
 155. Soto JA, Perez A Dennis R Garavito L. Costo económico de la atención en salud de la población diagnosticada con enfermedades respiratorias crónicas inferiores en Colombia.
 156. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6).
 157. Fell PJ, Watson NP, O'Donnell HF, Simmons RL, Hasell SK. Longer term effects of live influenza vaccine in patients with chronic pulmonary disease. *Lancet*. 1977;1(8025):1282-4.
 158. Howells CH, Tyler LE. Prophylactic use of influenza vaccine in patients with chronic bronchitis. *Apilot trial. Lancet*. 1961;2(7218):1428-32.
 159. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(6):497-508.
 160. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Gulprasutdilog P, Aksornint M, Srilum W, Ruengjam C. Adverse effects associated with influenza vaccination in patients with COPD: a randomized controlled study. *Respirology*. 2004;9(4):550-6.
 161. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004;125(6):2011-20.
 162. Machado A, Matos Silva P, Afreixo V, Caneiras C, Burtin C, Marques A. Design of pulmonary rehabilitation programmes during acute exacerbations of COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 31 de diciembre de 2020;29(158).
 163. Lopez-Lopez L, Valenza MC, Rodriguez-Torres J, Torres-Sanchez I, Granados-Santiago M, Valenza-Demet G. Results on health-related quality of life and functionality of a patient-centered self-management program in hospitalized COPD: a randomized control trial. *Disabil Rehabil*. 2020;42(25):3687-95.
 164. Benzo R, Vickers K, Novotny PJ, Tucker S, Hoult J, Neuenfeldt P. Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(6):672-80.
 165. Borges RC, Carvalho CR. Impact of resistance training in chronic obstructive pulmonary disease patients during periods of acute exacerbation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(9):1638-45.
 166. Deepak TH, Mohapatra PR, Janmeja AK, Sood P, Gupta M. Outcome of pulmonary rehabilitation in patients after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Allied Sci*. 2014;56(1):7-12.
 167. He M, Yu S, Wang L, Lv H, Qiu Z. Efficiency and safety of pulmonary rehabilitation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit*. 2015;21:806-12.
 168. Johnson-Warrington V, Rees K, Gelder C, Morgan MD, Singh SJ. Can a supported self-management program for COPD upon hospital discharge reduce readmissions? A randomized controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1161-9.
 169. Osadnik CR, McDonald CF, Miller BR, Hill CJ, Tarrant B, Steward R. The effect of positive expiratory pressure (PEP) therapy on

- symptoms, quality of life and incidence of re-exacerbation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre, randomised controlled trial. *Thorax*. 2014;69(2):137-43.
170. Puhan MA, Spaar A, Frey M, Turk A, Brändli O, Ritscher D. Early versus late pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute exacerbations: a randomized trial. *Respiration*. 2012;83(6):499-506.
 171. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, Ward K, Creasey J, Steier JS. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2010;65(5):423-8.
 172. Song HY, Yong SJ, Hur HK. Effectiveness of a brief self-care support intervention for pulmonary rehabilitation among the elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Rehabil Nurs*. 2014;39(3):147-56.
 173. Liao LY, Chen KM, Chung WS, Chien JY. Efficacy of a respiratory rehabilitation exercise training package in hospitalized elderly patients with acute exacerbation of COPD: a randomized control trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1703-9.
 174. Liao S, Wang F, Lin Q, Jian F, Li Y, Zhong Q. Effect of sitting and lying Liuzijue exercise for pulmonary rehabilitation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients with non-invasive ventilation: a randomized controlled trial. *Ann Palliat Med*. 2021;10(9):9914-26.
 175. Khosravi A, Ravari A, Mirzaei T, Gholamrezapour M. Effects of a Comprehensive Care Program on the Readmission Rate and Adherence to Treatment in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tanaffos*. 2020;19(4):401-12.
 176. Kjærgaard JL, Juhl CB, Lange P, Wilcke JT. Early pulmonary rehabilitation after acute exacerbation of COPD: a randomised controlled trial. *ERJ Open Res*. 2020;6(1):00173-2019.
 177. Knaut C, Bonfanti Mesquita C, Dourado VZ, Godoy I, Tanni SE. Evaluation of Inflammatory Markers in Patients Undergoing a Short-Term Aerobic Exercise Program while Hospitalized due to Acute Exacerbation of COPD. *Int J Inflamm*. 2020;2020(6492720).
 178. López-López L, Calvache-Mateo A, Rodríguez-Torres J, Granados-Santiago M, Ortiz-Rubio A, Valenza MC. A Feasibility and Efficacy Randomized Controlled Trial of Two Exercise Programs in Severe AECOPD Patients with Resting Hypoxemia.
 179. Lu H, Liu N, Hu JY, Wang X, Li Y, Song M. The effectiveness, safety and compliance of Zheng's supine rehabilitation exercise as a rehabilitation programme among elderly patients with AECOPD. *Clin Respir J*. 2020;14(6):533-40.
 180. Zhang A, Wang L, Long L, Yan J, Liu C, Zhu S. Effectiveness and Economic Evaluation of Hospital-Outreach Pulmonary Rehabilitation for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1071-83.
 181. Deepak TH, Mohapatra PR, Janmeja AK, Sood P, Gupta M. Outcome of pulmonary rehabilitation in patients after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2014;56(1):7-12.
 182. Liu S, Zhao Q, Li W, Zhao X, Li K. The Cost-Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation for COPD in Different Settings: A Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. mayo de 2021;19(3):313-24.
 183. Aziz MIA, Tan LE, Wu DB, Pearce F, Chua GSW, Lin L. Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3203-31.
 184. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Gil EG, Caracta CF. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2012;9(2):90-101.
 185. Ambrosino N, Foglio K, Balzano G, Paggiaro PL, Lessi P, Kesten S. Tiotropium and exercise training in COPD patients: Effects on dyspnea and exercise tolerance. *Int J COPD*. 2008;3(4):771-80.
 186. Bateman E, Singh D, Smith D, Disse B, Towse L, Massey D. Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:197-208.
 187. Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, Dahl R, Towse L, Massey D. A one-year trial of tiotropium

- Respimat® plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med.* 2010;104(10):1460-72.
188. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for 6 months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax.* 2006;61(1).
 189. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, ZuWallack RL. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;19(2):217-24.
 190. Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: A 13-week multicenter trial. *Chest.* 2000;118(5):1294-302.
 191. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin D. Mortality in the 4-year trial of Tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:948-55.
 192. Covelli H, Bhattacharya S, Cassino C, Conoscenti C, Kesten S. Absence of electrocardiographic findings and improved function with once-daily tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy.* 2005;25(12 I):1708-18.
 193. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, 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* [Internet]. 2011;12. Disponible en: <http://www.embase.com/search/>
 194. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: The 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res.* 2014;15(1):1-18
 195. Dahl R, Greehorst L, Nowak D, Nonikov V, Byrne A, Thomson M. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:778-84.
 196. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorganciolu A. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: Indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(2):155-62.
 197. 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.
 198. Freeman D, Lee A, Price D. Efficacy and safety of tiotropium in COPD patients in primary care - the SPiRiva Usual CarE (SPRUCE) study. *Respir Res.* 2007;8:1-10.
 199. Johansson G, Lindberg A, Romberg K, Nordström L, Gerken F, Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim Care Respir J.* 2008;17(3):169-75.
 200. 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 ATTAIN study. *Eur Respir J.* 2012;40(4):830-6.
 201. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VKT, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: The GLOW2 study. *Eur Respir J.* 2012;40(5):1106-14.
 202. Lee SH, Lee J, Yoo KH, Uh ST, Park MJ, Lee SY. Efficacy and safety of aclidinium bromide in patients with COPD: A phase 3 randomized clinical trial in a Korean population. *Respirology.* 2015;20(8):1222-8.
 203. Moita J, Bárbara C, Cardoso J, Costa R, Sousa M, Ruiz J. Tiotropium improves FEV1 in patients with COPD irrespective of smoking status. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(1):146-51.
 204. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JAD, Korducki L. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;143(5).
 205. Rennard SI, Scanlon PD, Ferguson GT, Rekeda L, Maurer BT, Garcia Gil E. ACCORD COPD II: A randomized clinical trial to evaluate the 12-week efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Drug Investig.* 2013;33(12):893-904.
 206. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med.* 2015;109(10):1312-9.

207. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): A multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med.* 2014;14(1):1-11.
208. Tashkin D, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543-54.
209. Taylor J, Kotch A, Rice K, Ghafouri M, Kurland CL, Fagan NM. Ipratropium bromide hydrofluoroalkane inhalation aerosol is safe and effective in patients with COPD. *Chest.* 2001;120(4):1253-61.
210. Trivedi R, Richard N, Mehta R, Church A. Umeclidinium in patients with COPD: A randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J.* 2014;43(1):72-81.
211. Troosters T, Sciruba FC, Decramer M, Siafakas NM, Klioze SS, Sutradhar SC. Tiotropium in patients with moderate COPD naive to maintenance therapy: A randomised placebo-controlled trial. *Prim Care Respir Med.* 2014;24(January).
212. Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, Fortin F, Guérin JC, Le Merre C. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2006;73(4):420-7.
213. Vincken W, Noord JA, Greefhorst APM, Bantje TA, Kesten S, Korducki L. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J.* 2002;19(2):209-16.
214. Voshaar T, Lapidus R, Maleki-Yazdi R, Timmer W, Rubin E, Lowe L. A randomized study of tiotropium Respimat® Soft Mist™ Inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD. *Respir Med.* 2008;102(1):32-41.
215. Zhou Y, N-s Z, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(10):923-35.
216. Chan CKN, Maltais F, Sigouin C, Haddon JM, Ford GT. A randomized controlled trial to assess the efficacy of tiotropium in Canadian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J.* 2007;14(8):465-72.
217. Wang C, Sun T, Huang Y, Humphries M, Bai L, Li L. Efficacy and safety of once-daily glycopyrronium in predominantly Chinese patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: The GLOW7 study. *Int J COPD.* 2015;10:57-68.
218. Kerwin EM, Donohue JF, Ferguson GT, Ganapathy V, Ozol-Godfrey A, Rajagopalan K. Satisfaction with the Use of eFlow Closed-System Nebulizer in Patients with Moderate-to-Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Findings from a Long-Term Safety Study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2019;32(1):24-33.
219. Chapman KR, Wise RA, Scirica BM, Bhatt DL, Daoud SZ, Lythgoe D. Long-acting antimuscarinic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving beta-blockers. *Respir Res.* 2021;22(1):1-10.
220. Ferguson GT, Feldman G, Pudi KK, Barnes CN, Moran EJ, Haumann B. Improvements in lung function with nebulized revefenacin in the treatment of patients with moderate to very severe COPD: Results from two replicate phase III clinical trials. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019;6(2):154-65.
221. Kerwin EM, Murray L, Niu X, Dembek C. Clinically important deterioration among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treated with nebulized glycopyrrolate: A post hoc analysis of pooled data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J COPD.* 2020;15:2309-18.
222. Li Z, Zhou L, Bi H, Zhang Q, Xu X, Liu Y. Effects of Tiotropium Bromide on Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Pharmacol.* 2022;18(2):215-20.
223. Lipworth BJ, Collier DJ, Gon Y, Zhong N, Nishi K, Chen R. Improved lung function and patient-reported outcomes with co-suspension delivery technology glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: A randomized Phase III study conducted in Asia, Europe, and the USA. *Int J COPD.* 2018;13:2969-84.
224. Mannino DM, Clerisme-Beaty EM, Franceschina J, Ting N, Leidy NK. Exacerbation recovery patterns in newly diagnosed or maintenance treatment-naïve patients with COPD: Secondary

- analyses of TICARI 1 trial data. *Int J COPD*. 2018;13:1515-25.
225. Ohar JA, Sharma S, Goodin T, Bowling A, Price B, Ozol-Godfrey A. Efficacy of Indacaterol/Glycopyrrolate in Patients with COPD by Airway Reversibility at Baseline: A Pooled Analysis of the FLIGHT1 and FLIGHT2 12-Week Studies. *J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;16(2):133-9.
 226. Wise R, Chapman KR, Scirica BM, Bhatt DL, Daoud SZ, Zetterstrand S. Effect of Aclidinium bromide on major cardiovascular events and exacerbations in high risk patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2019;321(17):1693-701.
 227. Zhong N, Zheng J, Lee SH, Lipson DA, Du X, Wu S. Efficacy and safety of once-daily inhaled umeclidinium in asian patients with COPD: Results from a randomized, placebo-controlled study. *Int J COPD*. 2020;15:809-19.
 228. Naya I, Tombs L, Lipson DA, Boucot I, Compton C. Impact of prior and concurrent medication on exacerbation risk with long-acting bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease: A post hoc analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):1-11.
 229. Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA Therapy: A Meta-analysis of Triple Combination Therapy in COPD. *Chest*. 2019;155(4):758-70.
 230. Mammen MJ, Lloyd DR, Kumar S, Ahmed AS, Pai V, Kunadharaju R. Triple Therapy versus Dual or Monotherapy with Long-Acting Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Syst Rev Meta-Anal Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(10):1308-18.
 231. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 3 de mayo de 2018;378(18):1671-80.
 232. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):545-55.
 233. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):747-58.
 234. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1076-84.
 235. Cazzola M, Ando F, Santus P, Ruggeri P, Marco F, Sanduzzi A. 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.
 236. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35-48.
 237. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, Donald A, Ali R, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respir Med*. 2015;109(9):1155-63.
 238. van den Berge M, De Backer J, Van Holsbeke C, De Backer W, Trivedi R, Jenkins M, et al. Functional respiratory imaging assessment of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate and glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhalers in patients with COPD: the value of inhaled corticosteroids. *Respir Res*. 1 de julio de 2021;22(1):191.
 239. Zhou Y, Long E, Xu Q, Wang L, Jiang X, Hu M. Cost-Effectiveness Analysis of Triple Combination Preparations in the Treatment of Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Public Health* [Internet]. 2021 [citado 29 de octubre de 2023];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.713258>
 240. Ismaila AS, Risebrough N, Schroeder M, Shah D, Martin A, Goodall EC, et al. Cost-Effectiveness Of Once-Daily Single-Inhaler Triple Therapy In COPD: The IMPACT Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2681-95.

241. Najafzadeh M, Marra CA, Sadatsafavi M, Aaron SD, Sullivan SD, Vandemheen KL, et al. Cost effectiveness of therapy with combinations of long acting bronchodilators and inhaled steroids for treatment of COPD. *Thorax*. noviembre de 2008;63(11):962-7.
242. Schroeder M, Benjamin N, Atienza L, Biswas C, Martin A, Whalen JD, et al. Cost-Effectiveness Analysis of a Once-Daily Single-Inhaler Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using the FULFIL Trial: A Spanish Perspective. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1621-32.
243. Fenwick E, Martin A, Schroeder M, Mealing SJ, Solanke O, Risebrough N, et al. Cost-effectiveness analysis of a single-inhaler triple therapy for COPD in the UK. *ERJ Open Res*. enero de 2021;7(1):00480-2020.
244. Balmaceda C, Espinoza MA, Abbott T, Peters A. Cost-effectiveness analysis: fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol for the treatment of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease from the perspective of the Chilean public health system. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. julio de 2022;22(5):743-51.
245. Roque A, Taborda-Barata L, Cruz AA, Viegi G, Maricoto T. COPD treatment - a conceptual review based on critical endpoints. *Pulmonology*. 6 de abril de 2023;S2531-0437(23)00055-7.
246. Singh D, Wedzicha JA, Siddiqui S, de la Hoz A, Xue W, Magnussen H, et al. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir Res*. 17 de septiembre de 2020;21(1):240.
247. Harries TH, Rowland V, Corrigan CJ, Marshall IJ, McDonnell L, Prasad V, et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 3 de enero de 2020;21(1):3.
248. Bafadhel M, Rabe KF, Martinez FJ, Singh D, Darken P, Jenkins M, et al. Benefits of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Dihydrate on COPD Exacerbations, Lung Function, Symptoms, and Quality of Life Across Blood Eosinophil Ranges: A Post-Hoc Analysis of Data from ETHOS. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:3061-73.
249. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med*. 4 de julio de 2019;
250. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de marzo de 2021;203(5):553-64.
251. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de junio de 2020;201(12):1508-16.
252. Chen H, Deng ZX, Sun J, Huang Q, Huang L, He YH, et al. Association of Inhaled Corticosteroids With All-Cause Mortality Risk in Patients With COPD: A Meta-analysis of 60 Randomized Controlled Trials. *Chest*. enero de 2023;163(1):100-14.
253. Agustí A, Sisó-Almirall A, Roman M, Vogelmeier CF, members of the Scientific Committee of GOLD (Appendix). Gold 2023: Highlights for primary care. *NPJ Prim Care Respir Med*. 31 de julio de 2023;33(1):28.
254. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. enero de 2022;58(1):69-81.
255. Cheng WC, Wu BR, Liao WC, Chen CY, Chen WC, Hsia TC, et al. When to Use Initial Triple Therapy in COPD: Adding a LAMA to ICS/LABA by Clinically Important Deterioration Assessment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 22 de diciembre de 2020;15:3375-84.
256. Mannino D, Bogart M, Wu B, Germain G, Laliberté F, MacKnight SD, et al. Adherence and persistence to once-daily single-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy among patients with chronic obstructive pulmonary disease in the USA: A real-world study. *Respir Med*. junio

- de 2022;197:106807.
257. INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice | European Respiratory Society [Internet]. [citado 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://openres.ersjournals.com/content/7/2/00950-2020>
 258. Halpin DMG, Kendall R, Shukla S, Martin A, Shah D, Midwinter D, et al. Cost-Effectiveness of Single- versus Multiple-Inhaler Triple Therapy in a UK COPD Population: The INTREPID Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:2745-55.
 259. Alcázar-Navarrete B, Jamart L, Sánchez-Covisa J, Juárez M, Graefenhain R, Sicras-Mainar A. Clinical Characteristics, Treatment Persistence, and Outcomes Among Patients With COPD Treated With Single- or Multiple-Inhaler Triple Therapy: A Retrospective Analysis in Spain. *Chest.* noviembre de 2022;162(5):1017-29.
 260. Putcha N, Anzueto AR, Calverley PMA, Celli BR, Tashkin DP, Metzdorf N, et al. Mortality and Exacerbation Risk by Body Mass Index in Patients with COPD in TIOSPIR and UPLIFT. *Ann Am Thorac Soc.* febrero de 2022;19(2):204-13.
 261. 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.* diciembre de 1999;160(6):1856-61.
 262. Kwan HY, Maddocks M, Nolan CM, Jones SE, Patel S, Barker RE, et al. The prognostic significance of weight loss in chronic obstructive pulmonary disease-related cachexia: a prospective cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* diciembre de 2019;10(6):1330-8.
 263. Jones SE, Maddocks M, Kon SSC, Canavan JL, Nolan CM, Clark AL, et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax.* marzo de 2015;70(3):213-8.
 264. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* junio de 2012;95(6):1385-95.
 265. Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, Walker RA, Sharif S, Threapleton CJ. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1).
 266. Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10).
 267. Threapleton CJ, Janjua S, Fortescue R, Baker EH. Head-to-head oral prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5).
 268. Vermeersch K, Gabrovská M, Aumann J, Demedts IK, Corhay JL, Marchand E. Azithromycin during Acute Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Requiring Hospitalization (BACE). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):857-68.
 269. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper Jr. JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-98.
 270. Berkhof FF, Doornewaard-ten Hertog NE, Uil SM, Kerstjens HA, Berg JW. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. *Respir Res.* 2013;14(1).
 271. Blasi F, Bonardi D, Aliberti S, Tarsia P, Confalonieri M, Amir O. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(3):200-7.
 272. Brill SE, Law M, El-Emir E, Allinson JP, James P, Maddox V. Effects of different antibiotic classes on airway bacteria in stable COPD using culture and molecular techniques: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2015;70(10):930-8.
 273. Mygind LH, Pedersen C, Vestbo J, Christensen JJ, Frimodt-Møller N, Søbø Kristiansen I. A randomized, placebo-controlled 3 years study of prophylactic azithromycin in 575 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD. *Eur Respir J.* 2010;36(5580).
 274. Simpson JL, Powell H, Baines KJ, Milne D, Coxson HO, Hansbro PM. The effect of azithromycin in adults with stable neutrophilic COPD: a double blind randomised, placebo controlled trial. *PLoS One.* 2014;9(8).
 275. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder

- PG, Veer NE, Ermens AA. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):361-8.
276. Ahmadian S, Sin DD, Lynd L, Harrison M, Sadatsafavi M. Benefit-harm analysis of azithromycin for the prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* noviembre de 2022;77(11):1079-87.
277. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de junio de 2014;189(12):1503-8.
278. Smith D, Du Rand I, Addy CL, Collyns T, Hart SP, Mitchelmore PJ, et al. British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease. *Thorax.* mayo de 2020;75(5):370-404.
279. Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(2).
280. Tulloch H, Pipe A, Els C, Aitken D, Clyde M, Corran B. Flexible and extended dosing of nicotine replacement therapy or varenicline in comparison to fixed dose nicotine replacement therapy for smoking cessation: rationale, methods and participant characteristics of the FLEX trial. *Contemp Clin Trials.* 2014;38(2):304-13.
281. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, Aubin L, McRae T, Lawrence D. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2016;387(10037):2507-20.
282. Aubin HJ, Bobak A, Britton O JR, C B, CB G Jr, J. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax.* 2008;63(8):717-24.
283. Baker TB, Piper ME, Stein JH, Smith SS, Bolt DM, Fraser DL. Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(4):371-9.
284. de Dios MA, Anderson BJ, Stanton C, Audet DA, Stein M. Project Impact: a pharmacotherapy pilot trial investigating the abstinence and treatment adherence of Latino light smokers. *J Subst Abuse Treat.* octubre de 2012;43(3):322-30.
285. Gray KM, McClure EA, Baker NL, Hartwell KJ, Carpenter MJ, Saladin ME. An exploratory short-term double-blind randomized trial of varenicline versus nicotine patch for smoking cessation in women. *Addiction.* 2015;110(6):1027-34.
286. Heydari G, Talischi F, Tafti SF, Masjedi MR. Quitting smoking with varenicline: parallel, randomised efficacy trial in Iran. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(2):268-72.
287. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW Jr, Cinciripini P, George TP, Wileyto EP. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(2):131-8.
288. Ikonomidis I, Marinou M, Vlastos D, Kourea K, Andreadou I, Liarakos N. Effects of varenicline and nicotine replacement therapy on arterial elasticity, endothelial glycocalyx and oxidative stress during a 3-month smoking cessation program. *Atherosclerosis.* 2017;262:123-30.
289. Ponciano-Rodriguez G, Paez-Martinez N, Villa-Romero A, Gutierrez-Grobe Y, Mendez-Sanchez N. Early changes in the components of the metabolic syndrome in a group of smokers after tobacco cessation. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(4):242-50.
290. Rohsenow DJ, Tidey JW, Martin RA, Colby SM, Swift RM, Leggio L. Varenicline versus nicotine patch with brief advice for smokers with substance use disorders with or without depression: effects on smoking, substance use and depressive symptoms. *Addiction.* 2017;112(10):1808-20.
291. Tsukahara H, Noda K, Saku K. A randomized controlled open comparative trial of varenicline vs nicotine patch in adult smokers: efficacy, safety and withdrawal symptoms (the VN-SEESAW study). *Circ J.* 2010;74(4):771-8.
292. Tuisku A, Salmela M, Nieminen P, Toljamo

- T. Varenicline and Nicotine Patch Therapies in Young Adults Motivated to Quit Smoking: A Randomized, Placebo-controlled, Prospective Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;119(1):78-84.
293. Duke University. Mechanistic evaluations of pre-cessation therapies for smoking cessation. 2022.
294. Salazar Fajardo, Lida, Janeth,, Henríquez Mendoza, Giana. CESACIÓN TABÁQUICA: Compilación de las recomendaciones actualizadas para Profesionales de la salud en Colombia. Instituto Nacional de Cancerología ESE; 2016.
295. Salud CM de. Revisión sistemática de estudios de costo-efectividad y análisis de transferibilidad de intervenciones sanitarias para la cesación del hábito tabáquico. En: Revisión sistemática de estudios de costo-efectividad y análisis de transferibilidad de intervenciones sanitarias para la cesación del hábito tabáquico [Internet]. 2016 [citado 29 de octubre de 2023]. Disponible en: http://desal.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/08/INFORME_FINAL_TABACO_MINSAL_2016_4.pdf
296. Gotzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9).
297. Stolk J, Tov N, Chapman KR, Fernandez P, MacNee W, Hopkinson NS. Efficacy and safety of inhaled alpha1-antitrypsin in patients with severe alpha1-antitrypsin deficiency and frequent exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2019;54(5).
298. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9991):360-8.
299. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1345-53.
300. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1468-72.
301. Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, Meli YM, Karafa MT. National Emphysema Treatment Trial Research G. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(1):241-51.
302. Gildea TR, Shermock KM, Singer ME, Stoller JK. Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de mayo de 2003;167(10):1387-92.
303. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019.
304. Fraughen DD, Ghosh AJ, Hobbs BD, Funk GC, Meischl T, Clarenbach CF, et al. Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline - A Multi-National Registry Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 25 de agosto de 2023;
305. Echevarria C, Steer J, Wason J, Bourke S. Oxygen therapy and inpatient mortality in COPD exacerbation. *Emerg Med J EMJ*. marzo de 2021;38(3):170-7.
306. Beasley R, Patel M, Perrin K, O'Driscoll BR. High-concentration oxygen therapy in COPD. *Lancet Lond Engl*. 10 de septiembre de 2011;378(9795):969-70.
307. Sami R, Savari MA, Mansourian M, Ghazavi R, Meamar R. Effect of Long-Term Oxygen Therapy on Reducing Rehospitalization of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pulm Ther*. junio de 2023;9(2):255-70.
308. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;2003(4):CD003900.
309. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HAM. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev*. 29 de agosto de 2016;2016(8):CD011826.
310. Papadopoulou E, Hansel J, Lazar Z, Kostikas K, Tryfon S, Vestbo J, et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary

- disease: a meta-analysis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 31 de marzo de 2023;32(167):220141.
311. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geisler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med.* septiembre de 2014;2(9):698-705.
312. Nathani A, Hatipoğlu U, Mireles-Cabodevila E. Noninvasive positive pressure in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 1 de marzo de 2023;29(2):112-22.
313. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 de julio de 2017;7(7):CD004104.
314. Oczkowski S, Ergan B, Bos L, Chatwin M, Ferrer M, Gregoretti C, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J.* abril de 2022;59(4):2101574.
315. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Hurst JR, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* septiembre de 2017;50(3):1602265.
316. Santos S, Marin A, Serra-Batllés J, de la Rosa D, Solanes I, Pomares X, et al. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:515-25.
317. Houghton G, Gillespie D, Wilkinson TMA, Thomas M, Francis NA. Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (AECOPD): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 13 de mayo de 2022;22(1):194.
318. Ospina MB, Michas M, Deuchar L, Leigh R, Bhutani M, Rowe BH, et al. Development of a patient-centred, evidence-based and consensus-based discharge care bundle for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res.* 2018;5(1):e000265