

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
Latinoamericana de
EPOC

Basada en Evidencia

2019

LatinEPOC – 2019

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

AUTORES

*María Montes de Oca, María Victorina López Varela,
Agustín Acuña, Eduardo Schiavi, Alejandro Casas,
Antonio Tokumoto, Carlos A. Torres Duque,
Alejandra Ramírez-Venegas, Gabriel García,
Aquiles Camelier, Miguel Bergna, Mark Cohen,
Efraín Sánchez-Angarita, Santiago Guzmán,
Karen Czischke, Manuel Barros, Alejandra Rey*

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
Latinoamericana de EPOC – 2019
Basada en Evidencia
(LatinEPOC – 2019)

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

Junio 2020
Publicación Oficial de la
Asociación Latinoamericana
de Tórax (ALAT)



Autores

María Montes de Oca¹, María Victorina López Varela², Agustín Acuña^{1,3}, Eduardo Schiavi⁴, Alejandro Casas⁵, Antonio Tokumoto⁶, Carlos A. Torres Duque⁵, Alejandra Ramírez-Venegas⁷, Gabriel García⁸, Aquiles Camelier⁹, Miguel Bergna¹⁰, Mark Cohen¹¹, Efraín Sánchez-Angarita^{3,12}, Santiago Guzmán¹³, Karen Czischke¹⁴, Manuel Barros¹⁵, Alejandra Rey²

1. Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.
2. Universidad de la República, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay.
3. Departamento de Investigación y Estadística, ITSaIud/Medsolid, Caracas, Venezuela.
4. SubSecretaría de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud. Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
5. Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia.
6. Hospital Central Fuerza Aérea del Perú, Lima, Perú.
7. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México.
8. Hospital Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.
9. Universidade do Estado da Bahia e Escola Bahiana de Medicina, Salvador, Brasil.
10. Hospital Dr. Antonio Cetrángolo, Vicente López, Buenos Aires, Argentina.
11. Hospital Centro Médico, Guatemala, Guatemala.
12. Centro de Investigación Respiratorio (CIR), Guayaquil, Ecuador
13. Hospital José Gregorio Hernández, Caracas, Venezuela.
14. Clínica Alemana de Santiago. Hospital Padre Hurtado. Universidad del Desarrollo, Chile.
15. Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Hospital C. Van Buren, Chile.

Financiación

Este documento ha sido financiado por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y GlaxoSmithKline. Los patrocinadores no han influido ni han tenido participación en ninguna etapa de la elaboración de la guía. Los autores no han recibido remuneración por su participación en la elaboración de esta actualización.

Conflicto de intereses

Agustín Acuña y Efraín Sánchez declaran haber recibido honorarios profesionales por el desarrollo e implementación de aspectos metodológicos a través de ITSaIud/Medsolid. Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de interés real o percibido.

Contenido

Autores	4
Presentación	5
Introducción	6
Metodología de elaboración	7
Definición, epidemiología, factores de riesgo y patogenia	10
Curso clínico, diagnóstico, búsqueda de casos, estratificación de la gravedad y pronóstico	17
Tratamiento de la EPOC estable	28
Exacerbación de la EPOC	42
Comorbilidades en la EPOC	53
Referencias	57

Agradecimientos y aclaratorias

Agradecemos a **Ciro Casanova** (Hospital Universitario La Candelaria, Tenerife, España), **Juan Pablo de Torres** (Departamento Pulmonar, Clínica Universitaria de Navarra, España) y **Rogelio Pérez-Padilla** (Instituto de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México), quienes fueron los revisores del documento original publicado en el 2014. En esta actualización hay parte del texto que fue publicado en: *Incorporando nuevas evidencias sobre medicamentos inhalados en la EPOC. Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) 2019*. Arch Bronconeumol. 2020 Feb;56(2):106-113; el cual se incorpora en los capítulos de tratamiento de EPOC estable y Exacerbaciones de la EPOC. Adicionalmente, encontrarán un nuevo capítulo sobre comorbilidades.

Correspondencia:

María Montes de Oca

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

Número especial de la Revista Educativa de ALAT

respirar

© Asociación Latinoamericana de Tórax, ALAT. Junio 2020

www.alatorax.org

ISSN: 1688-6402

Todos los derechos reservados.

Prohibida su reproducción sin autorización del editor

Presentación

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

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

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

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

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



María Victorina López Varela
Hospital Maciel, Montevideo. Uruguay



María Montes de Oca
Hospital Universitario de Caracas. Venezuela



Introducción

El documento de ALAT sobre la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) 2019 es una actualización de la guía de práctica clínica (GPC) 2014. Incorpora las nuevas evidencias que determinan modificaciones en la aproximación diagnóstica y terapéutica de la enfermedad.

En el desarrollo del documento participaron colegas de distintos países de América Latina, utilizando la metodología recomendada para la elaboración de una GPC incorporando en cada nuevas preguntas clínicas, considerando las nuevas evidencias publicadas a partir de 2014.

Se incorpora un nuevo capítulo sobre Comorbilidades.

Un reto mayor para esta Guía es aumentar su diseminación e implementación. Reconocemos que a pesar de los múltiples esfuerzos que han realizado en materia de educación la comunidad médica, la industria, las universidades, asociaciones científicas y entes gubernamentales, la implementación de las recomendaciones en la práctica diaria sigue siendo todavía muy baja. Esto trae como consecuencia problemas diagnósticos (sub-diagnóstico o sobrediagnóstico), sub-tratamiento o tratamiento inadecuado.

Metodología de elaboración

Se realizó un manual de procedimientos o guía metodológica, utilizando herramientas provenientes de diferentes centros (www.g-i-n.net, www.guiasalud.org, www.agreestrust.org) dedicados a la elaboración, diseminación y/o implementación de GPC.

FORMACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Se convocó a un grupo de asociados con experiencia en elaboración y/o evaluación de GPC para conformar el grupo de trabajo. Los participantes se integraron en 6 subgrupos:

- Metodología.
- Definición, epidemiología, factores de riesgo y patogenia.
- Curso clínico, diagnóstico, búsqueda de casos, estratificación de la gravedad y pronóstico.
- Tratamiento de la EPOC estable.
- Exacerbaciones de la EPOC.
- Comorbilidades en la EPOC.

Cada subgrupo tuvo un coordinador a cargo para estimular la toma de decisión por consenso en comunicación directa con la coordinación general. Se realizaron tres reuniones presenciales de entrenamiento y revisión de trabajo.

En cada subgrupo se realizó una discusión plenaria tanto de las preguntas clínicas como de la estrategia de búsqueda, selección bibliográfica y las recomendaciones.

ESTRUCTURA DE LA GUÍA Y FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS

Los grupos plantearon preguntas de relevancia clínica de acuerdo a revisión y discusión de guías o consensos publicadas previamente⁽¹⁻⁴⁾ que agre-

gan valor en forma de adaptación contextual de guías⁽⁵⁾. Para la búsqueda sistemática, se transformaron preguntas clínicas en formato de preguntas PICO: Paciente, Intervención, Comparación y Outcome (o desenlace) para el desarrollo de las preguntas clínicas⁽⁶⁾.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La bibliografía fue seleccionada en base a una estrategia de búsqueda en dos metabuscadores: Tripdatabase y PubMed. EL primero se utilizó tanto para jerarquizar la información y contestar las preguntas PICO; el PubMed, con el uso del MeSh, se empleó para contrastar y complementar la búsqueda de las preguntas clínicas en formato PICO. Se dio prioridad a: guías publicadas, evidencias secundarias, ensayos clínicos e investigaciones primarias extendidas capturadas en el Tripdatabase con una estrategia de búsqueda basada en palabras claves.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Para los resultados de las preguntas clínicas en formato PICO, se priorizó la selección al nivel más alto de evidencia que mejor respondiera la pregunta clínica. Cuando esta no respondía a la pregunta, se diseñaron estrategias específicas para la pregunta correspondiente. Se siguió la recomendación de selección algorítmica, principalmente para las preguntas terapéuticas⁽⁷⁾. No se estableció ningún límite por lengua de publicación (se consideraron estudios en español, portugués e inglés). La fecha de cierre de la última búsqueda fue septiembre 2018.

ANÁLISIS CRÍTICO Y FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES

Para el análisis crítico de las referencias seleccionadas se usaron las recomendaciones y plantillas propuestas por la red CASPE (www.redcaspe.org). Se utilizó el "ACCP grading system" que clasifica las recomendaciones en **FUERTE** o **DÉBIL** de acuerdo con el balance entre riesgo, beneficio, carga y, en ocasiones, el costo. La calidad de la evidencia fue clasificada en **ALTA**, **MODERADA** o **BAJA** según el diseño del estudio, consistencia de los resultados y claridad de la evidencia para responder a las preguntas Clínicas. Ese sistema fue seleccionado por ser simple, transparente, explícito y consistente con la aproximación metodológica actual para el proceso de desarrollo de GPC basada en evidencias⁽⁸⁾. Los autores propusieron un grupo de revisores externos con experiencia en el campo de la EPOC, que aparece en la sección de "Autores y colaboradores".

REVISIÓN EXTERNA

Se propusieron tres revisores externos con experiencia en EPOC. La versión final del texto de la guía fue revisada y aprobada por el grupo de autores.

NUEVAS PREGUNTAS CLÍNICAS DESARROLLADAS EN FORMATO PICO

- *¿Existe relevancia clínica en la detección de pacientes con EPOC asintomática?*
- *¿Es la escala de disnea mMRC más efectiva que el cuestionario CAT para evaluar la gravedad de los pacientes con EPOC?*
- *¿Los broncodilatadores de acción prolongada (LABA o LAMA) son más efectivos que los de acción corta (SABA o SAMAs) en pacientes con EPOC leve?*
- *¿La asociación LABA más CIS proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA o la doble terapia broncodilatadora con LABA más LAMA?*
- *¿La asociación LABA más LAMA más CIS (terapia triple) proporciona mayores beneficios comparada con monoterapia con LAMA; la terapia combinada (LABA/CIS) o que la doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA) en pacientes con EPOC?*
- *¿Cuáles son los pacientes con EPOC que se benefician del uso de CIS en la reducción de exacerbaciones?*
- *¿En cuáles pacientes es seguro retirar los CIS?:*
- *¿Los pacientes con EPOC y antecedente de asma tienen diferentes desenlaces clínicos que los pacientes con EPOC sin antecedente de asma?*

OTROS ASPECTOS CLÍNICOS ANALIZADOS

- Utilización de la relación FEV_1/CVF post-BD < 0,7 es un mejor índice para el diagnóstico de EPOC en comparación con el índice FEV_1/CVF < LLN post-BD o el FEV_1/FEV_6 < 0,7 post-BD.
- Pacientes sintomáticos (disnea, tos), con factores de riesgo, sin obstrucción y riesgo de desarrollar EPOC.
- Espirometría de cribado en poblaciones especiales (VIH o TB).
- Comorbilidades en la EPOC y pronóstico de la enfermedad.
- Utilidad de la VMNI en pacientes con EPOC.
- Utilidad de la oxigenoterapia en pacientes con EPOC estable.
- Efectividad del uso de opioides en el alivio de disnea al final de la vida (EPOC muy grave).

PREGUNTAS CLÍNICAS EN FORMATO PICO ANTERIORES (GPC EPOC ALAT 2014)⁽⁹⁾

- ¿Existen otros factores de riesgo inhalados diferentes al humo de tabaco relacionados con el desarrollo de la EPOC?
- ¿La EPOC en mujeres tiene características epidemiológicas y clínicas diferentes?
- ¿Es la búsqueda activa de casos por medio de espirometría en población expuesta a factores de riesgo, el mejor método para detectar pacientes con EPOC?
- ¿Cuáles índices multidimensionales han sido validados para predecir mortalidad en EPOC?
- ¿Los antimuscarínicos de acción prolongada (LAMAs) proporcionan mayores beneficios que los β_2 -agonistas de acción prolongada (LABAs) en pacientes con EPOC?
- ¿La asociación LABA + LAMA proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA o LABA en pacientes con EPOC?
- ¿La combinación LABA/CIS sumada a tiotropio (terapia triple) proporciona mayores beneficios comparada con la monoterapia con tiotropio, la combinación LABA/CIS o la doble terapia broncodilatadora (LABA + LAMA) en pacientes con EPOC?
- ¿Se justifica la aplicación de inmunizaciones y lisados bacterianos en pacientes con EPOC?

Definición, epidemiología, factores de riesgo y patogenia

PUNTOS CLAVE:

- La EPOC es una enfermedad caracterizada por una obstrucción persistente al flujo de aire, de alta prevalencia, prevenible, tratable y heterogénea en su presentación clínica y evolución.
- La espirometría es imprescindible para confirmar el diagnóstico.
- Cuatro estudios epidemiológicos (PLATINO, PREPOCOL, EPOCAR y CRONICAS) proporcionan datos sobre la prevalencia de la EPOC en Latinoamérica.
- Existe un importante sub-diagnóstico y diagnóstico erróneo de la EPOC debido a la subutilización de la espirometría como herramienta diagnóstica.

DEFINICIÓN

La EPOC se caracteriza por una limitación crónica persistente al flujo de aire, de presentación clínica y evolución heterogéneas, producida principalmente por la exposición al humo del tabaco, ocupacional y al humo del combustible de biomasa. Es una enfermedad de alta prevalencia, prevenible y tratable.

El concepto de EPOC como enfermedad progresiva está cambiando. La declinación de la función pulmonar sólo se produce en algunos pacientes⁽¹⁰⁻¹²⁾. Para el diagnóstico de la enfermedad es imprescindible realizar una espirometría que permita confirmar la presencia de obstrucción al flujo de aire. Esta se confirma demostrando una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC) menor de 0,70 luego del uso de un broncodilatador inhalado (FEV₁/FVC < 0,70 post-BD).

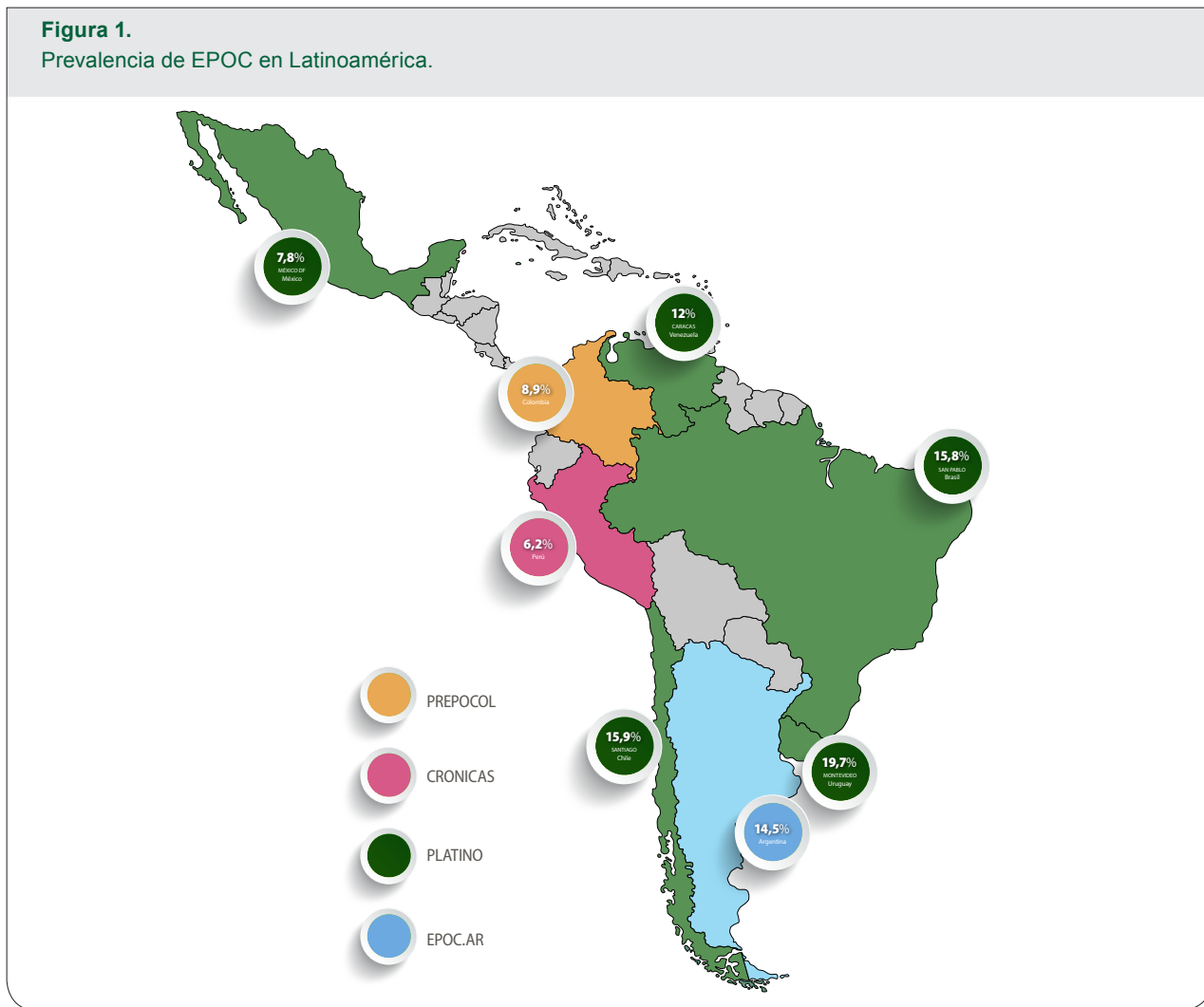
La enfermedad es heterogénea en su forma de presentación y evolución, pudiendo estar o no acompañada de síntomas tales como disnea, tos y expectoración, exacerbaciones, manifestaciones

extra-pulmonares y enfermedades concomitantes^(1,2,13).

La EPOC es un problema de salud pública de primer orden. Es una causa mayor de morbilidad y mortalidad con un impacto socioeconómico importante. En la actualidad es la tercera causa de muerte a nivel mundial^(13,14). Se ha postulado que la EPOC es la única enfermedad crónica cuya morbimortalidad mantiene un incremento sostenido^(15,16). Sin embargo, estudios recientes indican que las tasas de mortalidad han aumentado a un ritmo más lento o inclusive disminuido sobre todo en los hombres⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Datos provenientes de estudios epidemiológicos de diferentes regiones permiten estimar la prevalencia global de EPOC en 10%⁽²¹⁻²⁵⁾. Un análisis sobre los datos de estudios poblacionales nacionales e internacionales de prevalencia de EPOC mostró que, a pesar de la variabilidad en la prevalencia, el bajo uso de la espirometría y el sub-diagnóstico son universalmente altos⁽²⁶⁻³⁰⁾.

Cuatro estudios epidemiológicos, el Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO), Prevalencia de EPOC en Colombia (PREPOCOL), Prevalencia de EPOC en Perú (CRONICAS) y Prevalencia de EPOC en Argentina (EPOC.AR) han proporcionado información sobre la prevalencia de la enfermedad en Latinoamérica (figura 1)⁽³¹⁻³⁴⁾. PLATINO es un estudio sobre prevalencia de la EPOC en individuos ≥ 40 años, realizado en cinco ciudades de Latinoamérica: Ciudad de México (México), San Pablo (Brasil), Montevideo (Uruguay), Santiago de Chile (Chile) y Caracas (Venezuela). PREPOCOL evaluó la prevalencia en cinco ciudades de Colombia. EPOC.AR determina la prevalencia de EPOC y rasgos clínicos relevantes en Argentina mediante una muestra representativa aleatoria de 6 conglomerados urbanos: La Plata, Rosario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Zona Norte del Gran Buenos Aires, Córdoba y Mendoza. El estudio CRONICAS fue realizado en Perú en

Figura 1.
Prevalencia de EPOC en Latinoamérica.



centros urbanos, semiurbanos y rurales. Utilizando como criterio diagnóstico la relación $FEV_1/FVC < 0,70$ post-BD, la prevalencia global de EPOC en PLATINO es 14,3% (desde 7,8% en Ciudad de México a 19,7% en Montevideo)⁽³¹⁾. PREPOCOL reporta una prevalencia en Colombia de 8,9% (desde 6,2% en Barranquilla a 13,5% en Medellín)⁽³²⁾. EPOC.AR en Argentina reporta 14,5% y CRONICAS 6,2% en diferentes poblaciones rurales y urbanas en Perú (desde 3,6% en Tumbes semiurbanos a 9,9% en Puno rural)⁽³¹⁻³⁴⁾.

PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN LATINOAMÉRICA

Utilizando otros criterios diagnósticos como el límite inferior de la normalidad (LIN) de la relación

FEV_1/FVC post-BD, la prevalencia global de EPOC en PLATINO es 11,7%. Es menor todavía si se usa la relación $FEV_1/FEV_6 < LIN$ post-BD (9,5%). En PLATINO, el sub-diagnóstico de la EPOC fue 89% y el diagnóstico erróneo 64% (individuos con diagnóstico médico previo de EPOC sin limitación al flujo de aire), lo que sugiere que la principal causa de diagnóstico equivocado es la subutilización de la espirometría como herramienta diagnóstica⁽³⁵⁾. Sólo el 20% de los individuos encuestados en PLATINO habían realizado una espirometría alguna vez en su vida⁽³⁵⁾. El estudio de seguimiento de la cohorte PLATINO en tres de los cinco centros originales muestra que es posible llevar a cabo estudios longitudinales de base poblacional en Latinoamérica con altas tasas de seguimiento y espirometrías de calidad. También informa que la variación en la prevalencia de la EPOC tanto en el análisis basal como en el seguimiento es menor al usar la definición

FEV₁/FEV₆ < LLN (basal de 7,5% en Santiago a 9,7% en Montevideo, y en el seguimiento de 8,6% en San Pablo a 11,4% en Montevideo) comparada con el criterio de la relación FEV₁/FVC < 0,70 o el FEV₁/FVC < LLN sugiriendo que la relación FEV₁/FEV₆ es un índice más fiable y reproducible que la FEV₁/FVC⁽³⁶⁾.

EPOC.AR estima que más de 2,3 millones de argentinos padecen EPOC con elevada tasa de sub-diagnóstico y error diagnóstico. La prevalencia global de EPOC fue de 14,5% (IC: 13,4-15,7). La distribución de los casos compatibles con EPOC según FEV₁ (GOLD-2017) fue: 1: 38% (IC: 34-43); 2: 52% (IC: 47-56); 3: 10% (IC: 7-13); y 4: 1% (IC: 0,-2) y de acuerdo al modelo combinado ABCD (GOLD 2017): A: 52% (IC: 47-56); B: 43% (IC: 39-48); C: 1% (IC: 0-2) y D: 4% (IC: 2-6). El sub-diagnóstico fue del 77,4% (IC 73,7-81,1%) y el error diagnóstico de 60,7% (IC 55,1-66,3%). Se encontró una asociación significativa entre la presencia de EPOC y edad (OR 3,77 en 50-59 años a 19,23 en > 80 años), sexo masculino (OR: 1,62; IC: 1,31-2), tabaquismo (OR: 1,95; IC: 1,49-2,54), nivel socioeconómico bajo (OR: 1,33; IC: 1,02-1,73) y antecedentes de tuberculosis (OR: 3,3; IC: 1,43-7,62)⁽³³⁾.

El estudio CRONICAS mostró una prevalencia variable de EPOC entre los centros predominantemente asociada a biomasa y antecedente de tuberculosis.

El estudio multicéntrico internacional PUMA evaluó la magnitud del sub-diagnóstico y el diagnóstico erróneo de la EPOC en una población de atención primaria de alto riesgo en cuatro países de América Latina⁽³⁰⁾. El sub-diagnóstico general de la EPOC utilizando la definición FEV₁/FVC < 0,70 post-BD fue del 77% (variando entre 63% en Colombia y 90% en Venezuela) y 73% con el LLN (desde 61% en Colombia hasta 87% en Venezuela). La prevalencia global de sub-diagnóstico de la EPOC según FEV₁/FVC < 0,70 post-BD fue 15,5% (238/1540 pacientes) y con el LLN 10,7% (165/1540 pacientes)⁽³⁰⁾.

Mortalidad

En Latino América, el estudio de seguimiento de PLATINO evaluó las tasas de mortalidad según los estadios de la EPOC y la función pulmonar en una cohorte de adultos en tres áreas metropolitanas (Montevideo, Santiago de Chile y San Pablo), con períodos de seguimiento variables de cinco a nueve años⁽³⁷⁾. Las principales causas de muerte fueron cardiovasculares, respiratorias y cáncer⁽³⁷⁾. En toda la muestra, la presencia de EPOC definida por los criterios FEV₁/FVC < LLN se asoció con un aumento del 43% en la mortalidad general. Los aumentos correspondientes fueron 101% para el criterio GOLD 2-4, 46% para GOLD 1-4 y 50% para FEV₁/FEV₆ < LLN⁽³⁷⁾. Para la mortalidad cardiovascular, se encontraron asociaciones significativas con GOLD 2-4 (aumento del 168%) y con GOLD 1-4 (78%). Otro análisis del mismo estudio mostró que la tasa de incidencia-mortalidad (por 1.000 personas/año) en pacientes con EPOC clasificados de acuerdo a GOLD 2007 se asoció con la gravedad de la obstrucción del flujo de aire: GOLD-1 35,0; GOLD-2 44,4; GOLD-3 105,5 y GOLD-4 154⁽³⁷⁾.

FACTORES DE RIESGO

PUNTOS CLAVE:

- Los principales factores de riesgo para la EPOC son el consumo de tabaco, exposición al combustible de biomasa, polvos y gases ocupacionales.
- Factores relacionados al crecimiento y desarrollo pulmonar.
- La prevalencia de la EPOC en mujeres está en aumento.
- La tuberculosis (TB) es un factor de riesgo para la obstrucción al flujo de aire.
- Existen diferentes factores genéticos en particular la deficiencia de α -1 antitripsina (DAAT) que probablemente influyan en la variación de la función pulmonar especialmente en sujetos no fumadores.
- Los datos sobre prevalencia en pacientes con VIH son escasos.

Consumo de tabaco

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

Crecimiento y desarrollo pulmonar

Existen evidencias sobre el efecto adverso en el crecimiento pulmonar que tienen los procesos patológicos que ocurren durante la gestación, el parto y las exposiciones durante la niñez y adolescencia en el crecimiento pulmonar⁽³⁹⁾.

Una función pulmonar máxima alcanzada (medida por espirometría) menor que la normal puede identificar a las personas que tienen mayor riesgo de desarrollar EPOC^(40,41).

Cualquier factor que afecte el crecimiento pulmonar durante la gestación (ej. bajo peso al nacer) y la niñez (ej. infecciones pulmonares en la primera infancia) tiene el potencial de aumentar el riesgo de desarrollar EPOC⁽⁴²⁾.

Los resultados de un estudio en el que se evaluaron tres cohortes diferentes, muestran que aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollaron EPOC debido a la disminución acelerada del FEV₁ con el tiempo, mientras que el otro 50% desarrolló EPOC debido a un crecimiento y desarrollo pulmonar anormales (con disminución normal de la función pulmonar a lo largo del tiempo)⁽⁴³⁾.

Otros factores de riesgo

Aunque el consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para la EPOC, existe una proporción importante de casos que no pueden ser atribuidos a esta causa. La exposición al humo del combustible de biomasa y la ocupacional tanto a polvos, como a gases han sido confirmados en forma directa con una relación directa con la patogenia de la enfermedad⁽⁴⁴⁾, por lo que se recomienda explorar estos factores tanto clínica, como epidemiológicamente.

Tres revisiones sistemáticas y meta-análisis confirman que las personas expuestas crónicamente a combustibles sólidos en el hogar tienen un mayor riesgo de desarrollar EPOC⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Además, las personas expuestas crónicamente al humo de biomasa también tienen un alto riesgo de bronquitis crónica⁽⁴⁶⁾.

Cerca del 50% de los hogares a nivel mundial y 90% de los de zonas rurales utilizan combustibles de biomasa como principal fuente de energía doméstica. Los resultados de diferentes meta-análisis indican que las personas expuestas al humo de

biomasa tienen más posibilidades de desarrollar EPOC comparados con los no expuestos^(44,45). Estudios latinoamericanos confirman esta relación e indican que los síntomas respiratorios se presentan a partir de una exposición al humo de biomasa de 100 horas/año y la limitación al flujo de aire a partir de 200 horas/año o >10 años⁽⁴⁷⁾.

También existe evidencia para inferir una relación causal entre la exposición ocupacional y el desarrollo de EPOC^(48,49). Según datos de NHANES-III, el 31% de los casos de EPOC en no fumadores sería atribuible a exposición laboral⁽⁵⁰⁾.

Se ha sugerido que la exposición pasiva al humo del tabaco está asociada con mayor riesgo de EPOC. Los resultados de un estudio transversal indican que la exposición por más de 20 horas semanales aumenta en 1,18 veces el riesgo de EPOC (IC95%: 1,0-1,4)⁽⁵¹⁾.

La información sobre la relación entre contaminación del aire exterior y el desarrollo de EPOC es menos consistente y debe ser interpretada con cautela⁽⁵²⁻⁵⁵⁾.

Género

La EPOC ha sido tradicionalmente asociada al género masculino. Sin embargo, la prevalencia de la EPOC en mujeres está en aumento. Este fenómeno podría ser explicado por el incremento en el consumo de tabaco y las dificultades para lograr la abstinencia en este género. Las evidencias indican que existen diferencias en la expresión clínica de la EPOC en las mujeres relacionadas con el impacto, las características clínicas, la progresión y la mortalidad.

Frente a la misma exposición al humo del tabaco, las mujeres son más propensas a desarrollar EPOC a edad más temprana y con mayor deterioro de la función pulmonar^(56,57). Se ha reportado que el sub-diagnóstico en mujeres es 1,27 veces más frecuente comparada con los hombres (86% vs. 67,6%; $p < 0,05$)⁽⁵⁸⁾. Estudios en población general y seleccionada muestran que las mujeres con similar gravedad de obstrucción presentan: mayor disnea, ansiedad y depresión, menos enfisema en la radiología, peor calidad de vida y mejor supervivencia⁽⁵⁹⁻⁶⁵⁾.

Es importante considerar e identificar estas manifestaciones y desarrollar estrategias para su adecuado control, especialmente en los casos de ansiedad y depresión.

Se debe considerar al género femenino como un factor importante en el riesgo de desarrollar EPOC con manifestaciones particulares en la expresión clínica de la misma⁽⁹⁾.

Antecedente de tuberculosis

El estudio poblacional multicéntrico PLATINO⁽⁶⁶⁾, mostró que la prevalencia global de obstrucción al flujo aéreo fue de 30,7% entre aquellos sujetos con historia de tuberculosis (TB), comparado con el 13,9% entre aquellos sin historia de TB, con una razón de probabilidad (odds ratio [OR]) de 2,33 después de ajustar por confundidores como la edad, sexo, escolaridad, etnia, tabaquismo, exposición a polvo y humos, morbilidad respiratoria en la niñez y morbilidad actual. El estudio BOLD mostró datos similares con una OR ajustada de 2,51⁽⁶⁷⁾. Dos revisiones sistemáticas recientes confirman la asociación entre la historia pasada de TB y la presencia de obstrucción crónica del flujo aéreo, relación que fue independiente al tabaquismo y exposición a combustión de biomásas. La asociación ha mostrado ser más fuerte en no fumadores y personas más jóvenes (< 40 años)^(68,69).

Se han reportado varios predictores de función pulmonar alterada en los pacientes con TB, incluyendo enfermedad bacilífera, compromiso pulmonar extenso previo al tratamiento anti-TB, poca mejoría radiológica post tratamiento y duración prolongada del tratamiento⁽⁷⁰⁾. El retardo en el inicio de la terapia anti-TB también es un factor de riesgo independiente para desarrollar EPOC⁽⁷¹⁾. Por tanto, el diagnóstico precoz y el inicio pronto del tratamiento anti-TB son esenciales para el control tanto de la TB como del desarrollo de EPOC.

Se ha sugerido que los pacientes con cambios radiológicos por TB deberían ser candidatos para pesquisa de EPOC⁽⁷²⁾. La prevalencia de obstrucción al flujo aéreo en sujetos con cambios radiológicos fue significativamente más alta (26,3%) que en aquellos sin estos cambios (8,6%).

Existe relación entre haber tenido TB y el desarrollo de EPOC, el antecedente de TB es un factor de riesgo independiente para desarrollar EPOC y las secuelas dejadas por la TB son un factor determinante para desarrollar limitación al flujo aéreo. El 69% de los casos de EPOC en pacientes con antecedentes de tuberculosis se debe a esta enfermedad⁽⁷³⁾.

Factores genéticos

Déficit de α -1 antitripsina

La deficiencia de α -1 antitripsina (DAAT) es una en-

fermedad hereditaria asociada con niveles bajos de la proteína α -1 antitripsina (AAT), que conduce a un desequilibrio proteasa-antiproteasa y mayor riesgo de desarrollar EPOC. La prevalencia de los genotipos anormales asociados con deficiencia grave de AAT, es mayor entre las poblaciones de riesgo, como la población con EPOC, en las cuales se ha estimado en alrededor de 1-2%^(73,74). La identificación y el diagnóstico temprano de los pacientes con DAAT son fundamentales, ya que existen tratamientos sustitutivos para disminuir la progresión de la enfermedad pulmonar. El diagnóstico es de laboratorio, siendo recomendable la investigación de los niveles séricos de AAT en todo paciente con diagnóstico de EPOC especialmente en las áreas de alta prevalencia de DAAT⁽⁷⁵⁾. Con valores inferiores a de AAT \leq 100 mg/dL se deben completar los estudios con determinación de fenotipo y genotipo^(76,77).

Otros factores genéticos

Otros factores genéticos diferentes a la DAAT probablemente influyan en la variación de la función pulmonar especialmente en sujetos no fumadores⁽⁷⁸⁾.

EPOC y VIH

Los datos sobre prevalencia de EPOC en personas que viven con VIH (PVVIH) varían ampliamente. Una revisión sistemática y metaanálisis basado en 30 estudios, encontró una prevalencia global de EPOC en PVVIH del 10,5% (IC 95%: 6,2 a 15,7)⁽⁷⁹⁾.

La infección por VIH en sí misma ha sido sugerida como un factor de riesgo para la EPOC, independientemente del estado de tabaquismo^(80,81).

Estudios en PVVIH informan como principales factores de riesgo para EPOC el tabaquismo, la edad avanzada y el recuento de CD4^(79,82).

En contraste con otras enfermedades crónicas no hay recomendaciones específicas de estudio de función pulmonar para las personas con VIH

Los hallazgos actuales sugieren que las indicaciones de espirometría diagnóstica en los PVVIH son las mismas que en la población general, fumadores \geq 40 años y con síntomas respiratorios, pudiéndose agregar un recuento de CD4 nadir \leq 200 células/l⁽⁸²⁾.

PATOGENIA

PUNTOS CLAVE:

- La EPOC es una enfermedad compleja con mecanismos patogénicos diversos que afectan la vía aérea en todas sus dimensiones, los alvéolos y la circulación pulmonar.
- La inflamación crónica provocada por la inhalación de gases tóxicos (tabaco, humo de leña) interactuando con otros factores como el desarrollo pulmonar insuficiente producen: engrosamiento de la pared bronquial con disminución de calibre y destrucción alveolar con agrandamiento de los espacios aéreos y pérdida de los anclajes bronquiales.
- Las consecuencias funcionales son obstrucción al flujo de aire, colapso espiratorio del árbol bronquial y pérdida del retroceso elástico.
- La obstrucción de la vía aérea tiene componentes irreversibles y reversibles, sobre los que se puede actuar.

La EPOC es una enfermedad compleja con mecanismos patogénicos diversos que afectan la vía aérea en todas sus dimensiones, los alvéolos y la circulación pulmonar. La presencia de inflamación crónica en la vía aérea es uno de los mecanismos asociados con la aparición y progresión de la enfermedad pero no es el único⁽⁸³⁾. Otros factores como el desarrollo pulmonar insuficiente, la pérdida acelerada de pequeña vía aérea, la disfunción mucociliar y el daño tóxico directo por los gases y partículas nocivas son mecanismos adicionales que tienen una interrelación compleja con los mecanismos inflamatorios⁽⁴³⁾. Los mecanismos patogénicos mejor estudiados son los provocados por el humo del tabaco. La acción del humo del tabaco sobre las células epiteliales y los macrófagos alveolares provoca la liberación de citocinas proinflamatorias y atrae células circulantes (neutrófilos, monocitos y linfocitos) hacia el pulmón desencadenando un proceso inflamatorio crónico persistente en el tiempo⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. Un gran número de citocinas están involucradas. Las células epiteliales liberan TNF- α , IL-1 β , GM-CSF, TGF- β 1, MCP-1, leucotrieno B4, e IL-8⁽⁸⁷⁾.

Los macrófagos también liberan diferentes quimiocinas tales como CCL2, CXCL1, CXCL8, CXCL9, CXCL10 y CXCL11⁽⁸⁸⁾.

Además de estos mecanismos, se generan en respuesta al estrés oxidativo enzimas proteolíticas

(metaloproteinasas MMP-2, MMP-9, MMP-12, y catpsinas) que contribuyen al daño pulmonar⁽⁸⁹⁾.

En algunos pacientes con EPOC los eosinófilos pueden jugar un rol importante en la inflamación crónica⁽⁹⁰⁾. Si bien este mecanismo inflamatorio ha sido fundamentalmente asociado con asma se calcula hasta en un tercio de los pacientes con EPOC pueden tener eosinofilia en el esputo dependiendo del umbral que se establezca⁽⁹¹⁻⁹³⁾.

La inflamación eosinofílica ha sido relacionada con un incremento en la frecuencia de exacerbaciones y un deterioro de la función pulmonar⁽⁹⁴⁾. No está establecido el mecanismo exacto a través del cual se producen estos efectos. También ha sido descrita la presencia de eosinofilia en esputo durante las exacerbaciones y se la ha relacionado con las infecciones virales⁽⁹⁵⁾. Se ha propuesto el uso de la eosinofilia en sangre periférica como biomarcador para la predicción de las exacerbaciones y la utilidad del uso de corticoides inhalados (CIS) en la prevención de las mismas.

En relación con enfisema pulmonar, el envejecimiento acelerado, la autoinmunidad y cambios epigenéticos en la expresión de diversas enzimas, potencian el desbalance proteasas-antiproteasas generado por la inflamación, aumentando la destrucción de las paredes alveolares⁽⁹⁶⁾. Independientemente de cuál sea el mecanismo patogénico, el sitio principal de afectación son los bronquios de diámetro menor a 2 mm y el esqueleto elástico de los pulmones⁽⁹⁷⁾. La infiltración inflamatoria de la vía aérea, la hipersecreción mucosa y la remodelación de la pared bronquial contribuyen a la obstrucción de la vía aérea. El daño de estas estructuras es precoz en la evolución de la enfermedad y lleva a todas las alteraciones funcionales respiratorias y sus manifestaciones clínicas. La obstrucción de la vía aérea tiene componentes reversibles e irreversibles. La inflamación daña el epitelio respiratorio y estimula las fibras nerviosas expuestas (fibras sensitivas C, receptores de adaptación rápida) liberando neurocininas. Este mecanismo aumenta la estimulación aferente vagal y como consecuencia la respuesta eferente con broncoconstricción por aumento del tono broncomotor⁽⁹⁸⁾. Este es el principal componente reversible de la obstrucción al flujo de aire y puede ser manipulado farmacológicamente.

Los mecanismos vagales reflejos también aumentan la secreción mucosa contribuyendo a la obstrucción bronquial⁽⁹⁹⁾. Tanto la respuesta constríctora del músculo liso como la hipersecreción bronquial están reguladas por los receptores muscarínicos M₃.

La estimulación de receptores muscarínicos actúa en forma sinérgica con el factor de crecimiento epitelial (por sus siglas en inglés, EGF) en la activación de células mucosecretantes. A través de este mecanismo la secreción aumentada de acetilcolina puede intervenir en la hipertrofia e hiperplasia de células caliciformes y glándulas submucosas, contribuyendo a la remodelación de las paredes bronquiales⁽¹⁰⁰⁾. Estos cambios estructurales son permanentes y difíciles de modificar.

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

Simultáneamente con las alteraciones respiratorias y por diversos mecanismos se activan manifestaciones sistémicas que provocan efectos extrapulmonares^(101,102). Los pacientes con EPOC tienen evidencias de inflamación sistémica con aumento en sangre de citoquinas (IL-8, IL-6, factor de necrosis tumoral α , IL-1 β), quimoquinas (CXCL8), proteínas de fase aguda (proteína C-reactiva), neutrófilos, monocitos y linfocitos⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾. No está bien establecida la relación entre estos cambios y los efectos extrapulmonares.

La inflamación es un mecanismo activo y progresivo, con picos de aumento durante las exacerbaciones. La desactivación de este mecanismo es más difícil a medida que la enfermedad progresa y se establece el daño estructural⁽¹⁰⁵⁾. El efecto de dejar de fumar es más positivo en las etapas tempranas de la enfermedad^(103,106,107).

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

CURSO CLÍNICO

PUNTOS CLAVE:

- La EPOC es una enfermedad heterogénea caracterizada por una amplia variabilidad en su curso clínico, desde formas asintomáticas o con pocos síntomas y exacerbaciones hasta cuadros graves incapacitantes acompañados habitualmente de exacerbaciones frecuentes.
- La variabilidad ocurre también en la función pulmonar identificándose pacientes con muy poca variación de la limitación al flujo de aire y otros con declinación acelerada de la función pulmonar.
- El reconocimiento precoz de la EPOC es importante para modificar la exposición a factores de riesgo.
- Los pacientes fumadores o expuestos a otros factores de riesgo, especialmente si tienen síntomas respiratorios, requieren seguimiento aunque no tengan criterios espirométricos de EPOC ya que tienen mayor riesgo de desarrollarlo y peores desenlaces clínicos.

La EPOC es una enfermedad heterogénea cuyo origen, desarrollo y evolución tienen una amplia variabilidad y muchos vacíos de conocimiento^(43,108). Cada vez se reconoce más que la aparición de limitación al flujo de aire (que define la enfermedad) es un evento posterior al desarrollo de cambios inflamatorios y estructurales que pueden manifestarse por síntomas o anomalías en la tomografía y que representan una fase preobstructiva (Pre-EPOC)⁽¹⁰⁹⁾.

RIESGO DE DESARROLLAR EPOC EN FUMADORES CON SÍNTOMAS RESPIRATORIOS, SIN LIMITACIÓN AL FLUJO DE AIRE

Las evidencias indican que los fumadores con síntomas respiratorios crónicos y/o evidencia tomográfica de anomalías estructurales de los pulmones (enfisema y/o engrosamiento de la pared bronquial), sin limitación al flujo de aire tienen peores desenlaces clínicos (exacerbaciones y neumonía) y riesgo alto de desarrollar limitación al flujo de aire aunque no llenan los criterios actuales del diagnóstico de EPOC^(1,40,48,110-120). Los fumadores con síntomas respiratorios crónicos, sin limitación al flujo de aire podrían ser clasificados como **“Pre-EPOC”**: individuos con síntomas similares a los pacientes con EPOC (y/o exacerbaciones) y/o evidencia tomográfica de anomalías estructurales de los pulmones (enfisema o engrosamiento de la pared bronquial) en ausencia de limitación al flujo de aire⁽¹⁰⁹⁾.

Aunque el concepto de enfermedad temprana y diagnóstico precoz de la EPOC requiere mayor precisión⁽¹¹²⁾, es claro que el reconocimiento temprano de la enfermedad permite intervenciones más oportunas en los fumadores y en expuestos a otros factores de riesgo que pueden favorecer la cesación de la exposición y mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Una tercera parte de los sujetos con EPOC son asintomáticos^(113,121-123).

La disnea y la limitación del ejercicio físico son los principales determinantes de la discapacidad y el deterioro de la calidad de vida de los enfermos⁽¹²⁴⁾.

Existe una amplia variación en la declinación del FEV₁ y en la frecuencia de exacerbaciones entre los

pacientes^(10,125-130). Fletcher y Peto sugirieron en sus curvas de declinación pulmonar en pacientes con EPOC que la reducción del FEV₁ era más acelerada en las fases avanzadas de la enfermedad. Hoy en cambio, se reconoce que la declinación es más acelerada en las fases iniciales y más lenta en las fases tardías de la enfermedad⁽¹³¹⁾.

Algunos factores como la intensidad y continuidad de la exposición al tabaco, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y la extensión del enfisema se han relacionado con declinación acelerada de la función pulmonar y la mortalidad^(126,127,132). En aquellos pacientes que dejan de fumar en forma temprana disminuye la velocidad de la caída del FEV₁ y la mortalidad^(131,133). La declinación del FEV₁ es menor y más homogénea en la EPOC por biomasa⁽¹³⁴⁾.

La heterogeneidad de la EPOC ha llevado a identificar diferentes subgrupos de pacientes que comparten características clínicas. Algunos autores han propuesto agruparlos bajo el término de fenotipos clínicos por su relación con desenlaces relevantes y los utilizan para orientar la terapéutica^(2,135-141). Los fenotipos clínicos más estudiados son: no exacerbador (con enfisema o bronquitis crónica), exacerbador (con enfisema o bronquitis crónica) y mixto EPOC-Asma^(2,11,114,130,139,141-157). La diferenciación fenotípica involucra algunos de los rasgos tratables más importantes de la EPOC (síntomas, exacerbaciones, reversibilidad con el broncodilatador entre otros). Aún no es clara la ventaja del enfoque terapéutico basado en fenotipos sobre el basado en rasgos tratables. Detrás de los rasgos tratables subyacen mecanismos genéticos, moleculares y condiciones del entorno del enfermo que representan un acercamiento a la medicina de precisión aplicada a la EPOC^(154,155). Por este motivo en esta guía mantenemos un enfoque de la clasificación de gravedad y terapéutico basado primariamente en síntomas, exacerbaciones y limitación al flujo de aire y no en fenotipos clínicos.

DIAGNÓSTICO

PUNTOS CLAVE:

- El diagnóstico de EPOC se establece con la demostración espirométrica de limitación al flujo de aire (obstrucción) que persiste después de la administración de un broncodilatador (FEV₁/FVC <0,70 post-BD), por lo que es indispensable realizar una espirometría con prueba post-BD.
- Toda persona mayor de 40 años con historia de exposición a factores de riesgo para EPOC (tabaco, combustibles de biomasa, vapores o polvos ocupacionales), aun siendo asintomática, debe ser estudiada. La presencia de síntomas o signos clínicos apoyan el diagnóstico de EPOC, pero su ausencia no lo excluye.
- En personas mayores de 40 años con historia de exposición a factores de riesgo para EPOC y síntomas respiratorios o anomalías tomográficas sin limitación al flujo de aire el mayor riesgo de desarrollar obstrucción y la presencia de peores desenlaces clínicos justifica un seguimiento periódico. Los estudios diagnósticos adicionales a la espirometría son necesarios para el diagnóstico diferencial, reconocer comorbilidades, definir la gravedad de la enfermedad y establecer el pronóstico.
- Es necesario identificar las comorbilidades que impactan negativamente en la mortalidad y las hospitalizaciones.

Sospecha clínica y proceso diagnóstico

La sospecha de EPOC se establece por la presencia de factores de riesgo acompañada o no de síntomas respiratorios^(1,156-158). En algunos casos la sospecha parte de los síntomas, generalmente disnea o tos con o sin expectoración, y en otros casos parte de la exposición a factores de riesgo (tabaco, combustibles de biomasa, vapores o polvos ocupacionales). En todo adulto de 40 años o más con historia de exposición a estos factores, con o sin síntomas respiratorios, se debe considerar el diagnóstico de EPOC y solicitar una espirometría con broncodilatador confirmatoria. La presencia de limitación al flujo de aire post-BD confirma el diagnóstico de EPOC.

Luego del diagnóstico, la determinación de la gravedad de la disnea, el número de exacerbaciones y hospitalizaciones por exacerbación en el último año y el nivel de limitación al flujo de aire per-

miten definir la gravedad de la enfermedad y el tipo de asistencia médica requerida.

El proceso diagnóstico de la EPOC incluye la sospecha clínica, confirmación, evaluación de la gravedad, pronóstico y evaluación de comorbilidades. En pacientes con limitación leve al flujo de aire, especialmente en fumadores jóvenes, es recomendable realizar al menos una espirometría en los siguientes dos años para ratificar el diagnóstico de EPOC ya que la limitación podría desaparecer^(163,164).

Escenarios para establecer la sospecha clínica de EPOC

Los pacientes pueden consultar por síntomas respiratorios o, menos frecuentemente, para conocer su condición de salud. En estos casos, una historia clínica detallada es la base de la sospecha clínica

de EPOC y del proceso diagnóstico subsecuente⁽¹⁾. Otros casos no consultan porque no tienen síntomas, no les dan importancia, no tienen acceso al sistema de salud, o consultan por otras razones. En cualquier caso, es necesario desarrollar estrategias para hacer la detección de la EPOC de manera oportunista o activa⁽¹⁶¹⁻¹⁶⁵⁾. Casi todas las herramientas usan la edad (40 años o más), los factores de riesgo y síntomas respiratorios para establecer la sospecha clínica y realizar la espirometría. La selección de la población en riesgo se puede realizar por interrogatorio simple, cuestionarios estructurados que identifiquen síntomas respiratorios crónicos más exposiciones a factores de riesgo, flujo pico, medición con microespirometría o espirómetro de bolsillo (COPD-6) o combinaciones de varios métodos^(168,170,171).

Figura 2.
Proceso diagnóstico de la EPOC.

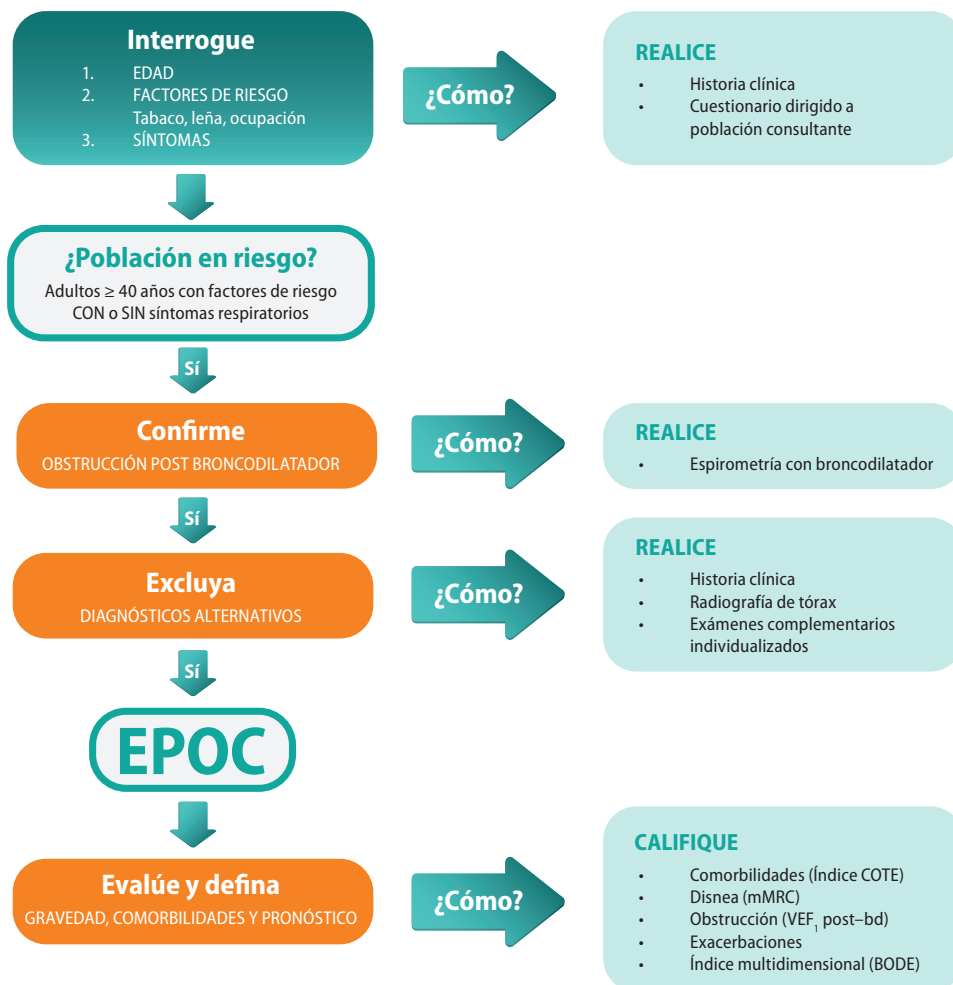


Tabla 1.
 Escala modificada de disnea del *Medical Research Council* (mMRC)

Grado	Descripción
0	Me ahogo o me falta el aire sólo si hago actividad física o ejercicio intenso (no me falta el aire a menos que haga ejercicio intenso)
1	Me ahogo o me falta el aire al caminar rápido en lo plano o al subir una escalera o una pendiente suave
2	Debo caminar más despacio o a mi propio paso en lo plano que una persona de mi misma edad por ahogo o falta de aire, o debo detenerme para tomar mi propio paso
3	Debo detenerme al caminar una cuadra (100 metros) o unos pocos minutos en lo plano por ahogo o falta de aire
4	Me ahogo o me falta el aire al vestirme, desvestirme o bañarme, o el ahogo o la falta de aire no me permiten salir de casa

En toda persona identificada con EPOC por una estrategia de búsqueda oportunista o cribado (tamizaje) se debe seguir el proceso de diagnóstico, evaluación y estratificación de gravedad (Figura 2).

Evaluación de los factores de riesgo

El interrogatorio sobre la exposición al humo de tabaco, combustibles de biomasa, vapores, otros humos y polvos de origen ocupacional debe ser rutinario y detallado.

Los aspectos principales a precisar son: la duración, intensidad y continuidad de la exposición. Con esto se calculan los índices de paquetes/año para el humo de tabaco (número promedio de cigarrillos fumados al día multiplicado por el número de años que fumó o ha fumado el paciente dividido por 20), el de horas-año para humo de leña (número promedio de horas al día cocinando con fogón de leña multiplicado por el número de años que cocinó con leña)⁽¹⁶⁸⁾ o el número de años usando leña como combustible para cocinar⁽³²⁾. Un sujeto de 40 años o más y fumador de ≥ 10 paquete/año o expuesto a humo de leña por más de 200 horas-año o 10 años tiene riesgo elevado de EPOC^(32,168).

La asociación entre EPOC y la exposición ocupacional a vapores, polvos, humos y gases es cada vez mejor reconocida y obliga a interrogar sobre la historia ocupacional^(169,170).

Evaluación de los síntomas

Alrededor del 30% de los pacientes con EPOC son asintomáticos y pueden pasar varios años entre la aparición de la limitación al flujo de aire y el desarrollo de las manifestaciones clínicas^(113,121,123). La heterogeneidad de los síntomas respiratorios es significativa en EPOC leve y moderada⁽¹⁷¹⁾ y la variabilidad es también importante en los casos de EPOC grave⁽¹³⁶⁾. La disnea, tos y expectoración son los síntomas cardinales de la EPOC^(156,158) y su presencia e intensidad se relacionan con peores desenlaces clínicos^(1,171).

La disnea de esfuerzo es el síntoma más frecuente^(123,132,172). La percepción de la disnea es variable entre los sujetos por lo que se recomienda estandarizar su medición con el uso de escalas autoadministradas. Por su fácil uso y amplia validación recomendamos utilizar la escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC) (tabla 1)⁽¹⁷³⁻¹⁷⁶⁾. Aunque existe una relación débil entre el grado de disnea y la gravedad de la obstrucción al flujo de aire^(131,133,177-179), la disnea se correlaciona con la mortalidad⁽¹⁸⁰⁾. Por estas razones la medición objetiva de la disnea con la escala mMRC debe ser utilizada para la estratificación de la gravedad de la EPOC.

La tos es frecuente en los pacientes con EPOC⁽¹⁸¹⁾. Se caracteriza por ser crónica, persistente o episódica, generalmente de predominio matutino, y frecuentemente productiva con expectoración mucosa⁽¹⁸²⁾. Durante las exacerbaciones aumenta la purulencia y el volumen de la expectoración^(172,183). La hipersecreción de moco se ha relacionado con limitación al flujo de aire y con el desarrollo de EPOC⁽¹¹¹⁾. Un volumen de expectoración excesivo sugiere la presencia de bronquiectasias⁽¹⁸⁴⁾.

Otros síntomas como la pérdida de peso y la depresión son más frecuentes en la enfermedad avanzada y se asocian con peor pronóstico⁽¹⁸⁵⁻¹⁸⁷⁾.

Evaluación de los signos

El examen físico puede ser normal en las fases iniciales de la enfermedad. La presencia e intensidad de los signos clínicos (cianosis, respiración con labios fruncidos, uso de músculos accesorios, tiempo espiratorio prolongado, tórax en tonel y limitación para la expansibilidad del tórax) se asocian generalmente con mayor obstrucción e hiperinflación pulmonar⁽¹⁸⁸⁾. La presencia de edema en extremidades inferiores sugiere la posibilidad de compromiso del ventrículo derecho por hipertensión pulmonar (cor pulmonale).

Confirmación diagnóstica Espirometría post-BD

Para el diagnóstico de la EPOC es imprescindible realizar una espirometría que permita confirmar la presencia de limitación al flujo de aire. Esta se establece por una relación $FEV_1/FVC < 0,70$ post-BD^(1,156). Este criterio, por su fácil aplicabilidad, es el parámetro de elección para el diagnóstico de la EPOC. Sin embargo, puede subdiagnosticar la presencia de limitación al flujo de aire en jóvenes con factores de riesgo y sobrediagnosticarla en personas mayores de 65 años sin factores de riesgo^(189,190). Por esta razón se han propuesto criterios alternativos como la relación FEV_1/FVC post-BD por debajo del LIN (< percentil 5) o la relación $FEV_1/FEV_6 < 0,70$ post-BD^(35,191). **Recomendamos** la relación $FEV_1/FVC < 0,70$ post-BD como criterio diagnóstico de la EPOC por ser de fácil aplicación y no requerir el uso de valores de referencia que difieren de una población a otra. Comprobada la limitación al flujo de aire, el FEV_1 , expresado como porcentaje del valor esperado, es la variable que define la gravedad de la limitación al flujo de aire (tabla 2).

Tabla 2.

Gravedad de la obstrucción según el FEV_1

Gravedad	FEV_1 (% del esperado) *
Leve	> 80%
Moderada	50 - 80%
Grave	30 - 49%
Muy grave	< 30%

* Siempre y cuando haya obstrucción definida por una relación $FEV_1/FVC < 0,70$

Reversibilidad aguda con los broncodilatadores

Se considera que hay reversibilidad al broncodilatador cuando el FEV_1 y/o la FVC aumentan $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml medidos 15 a 20 minutos post-BD^(123,192). Se estima que aproximadamente una tercera parte de los pacientes con EPOC tiene reversibilidad^(123,193-195). La presencia de reversibilidad aguda al broncodilatador, por si sola, no permite discriminar entre asma y EPOC.

Diagnóstico diferencial

Se debe hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades respiratorias que causan limitación al flujo de aire como asma, TB o sus secuelas, neumoconiosis, bronquiectasias, bronquiolitis constrictiva y obstrucción de la vía aérea superior⁽¹⁹⁶⁾.

El diagnóstico diferencial con el asma es importante por las diferencias en pronóstico y enfoque terapéutico⁽¹⁹⁷⁾. En general, en el asma la edad de inicio de los síntomas es más temprana (antes de los 40 años) y los síntomas tienen un carácter episódico, predominando las sibilancias, con períodos variables asintomáticos. Con frecuencia hay síntomas alérgicos asociados, antecedentes personales o familiares de manifestaciones atópicas o historia de enfermedad respiratoria en la infancia o adolescencia (tabla 3)⁽¹⁹⁸⁻²⁰⁰⁾. Por ser dos enfermedades prevalentes no es raro, que la EPOC y el asma coexistan^(119,146,147,201,202).

Tabla 3.

Diagnóstico diferencial entre la EPOC y asma

Características	EPOC	Asma
<i>Clinicas</i>		
Comienzo en la infancia o la juventud	-	++
Inicio relativamente rápido (súbita) de síntomas	+	++
Factor de riesgo para EPOC (tabaco, biomasa)	+++	+ / ++
Atopia	- / +	++ / +++
Disnea sibilante recurrente	+	++ / +++
<i>De laboratorio</i>		
Respuesta significativa a β_2 -agonistas	+	++ / +++
Eosinofilia / aumento de la IgE total	+	++
Hiperreactividad bronquial	+	+++
Desaparición de la obstrucción con esteroides o broncodilatadores	-	++
Disminución de la DLCO	++ / +++	-
Destrucción del parénquima pulmonar (TAC-AR)	++	-

- (casi) nunca; + ocasional; ++ frecuente; +++ muy frecuente o siempre

BÚSQUEDA ACTIVA Y DETECCIÓN OPORTUNISTA DE CASOS

Existe un interés creciente por el diagnóstico precoz, definido como aquél que se realiza antes de la aparición de síntomas y la identificación de pacientes con EPOC leve (disnea mMRC 0-1, FEV₁ ≥ 80% y ausencia de exacerbaciones)^(203,204).

La detección temprana incluye la búsqueda activa de personas asintomáticas expuestas a factores de riesgo que no consultan espontáneamente.

Pregunta:

¿Existe relevancia clínica en la detección de pacientes con EPOC asintomáticos?

Justificación

El problema del sub-diagnóstico de EPOC es universal^(26,33). La guía ALAT 2014 recomienda el uso de la espirometría para la detección de casos de EPOC en población con síntomas respiratorios, ≥ 40 años de edad expuesta a factores de riesgo conocidos, como tabaco (≥ 10 paquetes/año), humo de leña (≥ 200 horas/año o ≥ 10 años) u ocupación, siendo esta recomendación débil para individuos asintomáticos⁽⁹⁾. No obstante, persiste la controversia sobre la realización de espirometrías para el diagnóstico temprano de EPOC en fumadores asintomáticos y la relevancia clínica de esta conducta diagnóstica⁽¹⁾.

Los pacientes con EPOC pueden no percibir su enfermedad, atribuyendo sus limitaciones funcionales a otras causas (sedentarismo, sobrepeso, edad, etc.). La alteración espirométrica puede inicialmente aparecer solo con el esfuerzo⁽²⁰⁵⁾.

El diagnóstico espirométrico en fase preclínica (sujetos fumadores asintomáticos) puede promover la intervención temprana⁽²⁰⁶⁾ mejorando el estado de salud al incentivar la actividad física, la cesación tabáquica y el tratamiento farmacológico⁽²⁰⁵⁾; sin embargo, esta práctica tiene implicaciones de costo-efectividad debido a que una proporción significativa de estos pacientes tendría una forma leve de la enfermedad, con mínimo beneficio de intervenciones terapéuticas⁽²⁰⁷⁾.

Selección de búsqueda

Se capturaron en total 432 referencias (MeSH: 74; Tripdatabase: 358) seleccionando cuatro estudios para responder la pregunta (una revisión sistemática)⁽¹⁶⁶⁾, dos estudios de cohorte^(36,118) y un estudio longitudinal⁽²⁰⁸⁾.

Resumen de la evidencia

Los estudios que evalúan el rendimiento de la detección de casos lo hacen fundamentalmente en términos de prevalencia, proporción de nuevos casos y costos de la estrategia y no por el impacto sobre el curso natural de la enfermedad o la morbimortalidad.

Una revisión sistemática sobre el tamizaje en la EPOC⁽¹⁶⁶⁾ muestra que no existe evidencia directa para determinar los beneficios o daños de detectar EPOC en adultos asintomáticos mediante cuestionarios o espirometría ni para determinar el beneficio del tratamiento sobre la calidad de vida u otros desenlaces clínicos en esta población. En pacientes con EPOC leve a moderada el beneficio de la farmacoterapia para reducir las exacerbaciones es modesto, sin beneficio en la mortalidad por todas las causas.

En esa misma línea, un estudio de cohorte realizado en Latinoamérica⁽¹²⁹⁾ no muestra diferencia en la tasa de declinación anual del FEV₁ entre individuos con y sin limitación al flujo de aire (27 ml/año; 0,22% del predictivo; 1,32% del basal vs. 36 ml/año; 0,14% del predictivo; 1,36% del basal; respectivamente). La tasa de declinación del FEV₁ se asoció con una función pulmonar basal más alta, edad avanzada, respuesta significativa a los broncodilatadores, fumadores y mujeres con síntomas o dos exacerbaciones en el año anterior. Los pacientes asintomáticos no tuvieron diferencias con los sintomáticos.

Otro estudio observacional⁽¹¹⁸⁾ encontró que los pacientes con EPOC leve o moderado asintomáticos (puntuación de CAT < 10) comparado con el grupo control (no fumadores, con función pulmonar preservada) presentaban más exacerbaciones anuales (0,18 ± 0,38 vs. 0,03 ± 0,21, p < 0,05; respectivamente); más exacerbaciones graves (0,04 ± 0,17 vs. 0,01 ± 0,10; p < 0,05; respectivamente) y visitas a centros de salud (0,16 ± 0,36 vs. 0,02 ± 0,18; p < 0,05; respectivamente).

Recientemente, un estudio prospectivo⁽¹²²⁾ demostró un incremento del riesgo de exacerbaciones (HR=5; IC 95% 2,8-8,9) y de diagnóstico de neumonía (HR=1,7; 95% IC: 1,3-2,2), en pacientes con EPOC asintomáticos no diagnosticados comparados con población sin EPOC.

Conclusiones y Recomendaciones

Los pacientes con EPOC asintomáticos tienen mayor riesgo de exacerbaciones, neumonía y uso de los recursos de salud comparados con la población sin EPOC.

No existe evidencia de que la detección de EPOC por espirometría en fumadores asintomáticos tenga relevancia sobre la enfermedad en términos de progresión, mejoría de la cesación de tabaquismo o beneficio de la intervención farmacológica en la calidad de vida u otros desenlaces clínicos.

EVIDENCIA MODERADA de que la detección de individuos con EPOC asintomáticos tiene relevancia clínica en términos de evitar mayor riesgo en exacerbaciones, neumonía y uso de recursos de salud.

RECOMENDACIÓN DÉBIL para realizar tamizaje en esta población.

EVALUACIÓN COMPLEMENTARIA

Las evaluaciones complementarias son útiles para el diagnóstico diferencial, la evaluación de la gravedad de la EPOC, la individualización del tratamiento y la definición del pronóstico de la enfermedad.

Se recomienda evaluar:

- **Índice de masa corporal** (IMC= peso [kg]/talla [m]²). En la EPOC, valores de IMC menores a 20 kg/m² se asocian con mayor mortalidad^(212,213). Adicionalmente, un IMC menor a 20 kg/m² o mayor a 30 kg/m² se asocia con peor calidad de vida, mayor disnea, menor distancia recorrida en la prueba de caminata de seis minutos (C6M) y mayor expresión clínica de las comorbilidades⁽²¹¹⁻²¹³⁾.
- **Frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y hospitalizaciones** por la EPOC en el año anterior. Aunque se requiere mayor precisión en la definición de las exacerbaciones^(214,215), la mayor frecuencia y gravedad de éstas y de las hospitalizaciones relacionadas se asocia con peor calidad de vida, altos costos sanitarios y mayor mortalidad^(125,216-218). Su registro es parte esencial de la estratificación de la gravedad de la EPOC^(1,2).
- **Identificación de comorbilidades y su impacto clínico y pronóstico (índice COTE)**. Las comorbilidades son frecuentes en la EPOC y tienen un impacto negativo, en síntomas, calidad de vida, mortalidad y costos de atención⁽²¹⁹⁻²²³⁾. Se recomienda utilizar el índice de COTE cuya explicación detallada se presenta en la sección de evaluación de comorbilidades (tabla 4)⁽²²⁴⁾.
- **Gravedad de la disnea**. Para su cuantificación se recomienda la escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC) (tabla 1) que es au-

Tabla 4.
Índice de comorbilidad COTE

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

* Solo válido en población femenina.

toadministrada y se correlaciona bien con la mortalidad⁽¹⁸⁰⁾, con los cambios en el tiempo y con otras variables clínicas y funcionales⁽¹⁷⁸⁾.

- **Prueba de evaluación de COPD (CAT™)**. El CAT es una medida unidimensional de deterioro del estado de salud en la EPOC y contiene 8 elementos⁽²²⁵⁾. La puntuación varía de 0 a 40, se correlaciona bien con el cuestionario de Saint George's (SGRQ)⁽²²⁶⁾.
- **Oximetría de pulso (SpO₂) en reposo**. Aunque tiene variabilidad y puede sobrestimar la saturación de oxígeno de la hemoglobina sanguínea⁽²²⁷⁾, puede ser útil para sugerir mayor gravedad e identificar posibles candidatos a oxigenoterapia⁽²²⁸⁾.
- **Radiografía de tórax**. Se recomienda en la evaluación inicial para excluir otras enfermedades como cáncer de pulmón, tuberculosis y enfermedad ocupacional. En los casos de EPOC moderada y grave se pueden encontrar signos de hiperinflación (aplanamiento diafragmático, aumento del aire retroesternal y del diámetro vertical del tórax, hipertrofia de cavidades derechas y signos de hipertensión pulmonar)^(229,230).
- **Hemoglobina y hematocrito** para descartar policitemia asociada a hipoxemia.
- **Gasometría arterial**. A nivel del mar o bajas alturas (< 1.500 m sobre el nivel del mar), recomienda su empleo en la evaluación inicial de los pacientes con obstrucción grave, SpO₂ en reposo < 93% y en aquellos con manifestaciones clínicas de hipoxemia (cianosis, cor pulmonale e hipertensión pulmonar) para determinar la necesidad de oxigenoterapia ambulatoria^(231,232). En etapas avanzadas la hipoxemia se asocia con

frecuencia a hipercapnia, otro marcador de gravedad. En ciudades situadas en alturas intermedias o grandes (> 1.500 m sobre el nivel del mar) la gasometría arterial está indicada también en pacientes con obstrucción moderada o leve, si hay manifestaciones de hipoxemia y $SpO_2 < 90\%$.

- **Prueba de marcha o caminata de 6 minutos (C6M).** Esta prueba mide la distancia en metros recorrida por el paciente en ese período de tiempo. Refleja la capacidad funcional del paciente y se correlaciona con la calidad de vida y la mortalidad en pacientes con EPOC⁽²³³⁻²³⁶⁾. Se recomienda esta prueba para evaluar la tolerancia al esfuerzo, determinar el índice BODE, medir el efecto del entrenamiento en los programas de rehabilitación pulmonar y otras intervenciones terapéuticas⁽²³⁷⁻²⁴¹⁾.
- **Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}).** La disminución de la DL_{CO} se correlaciona con la gravedad del enfisema medida con tomografía computarizada (TC) de tórax de alta resolución⁽²⁴²⁾. Su medición puede ser útil para el diagnóstico diferencial con asma. Algunos estudios han mostrado que, a diferencia de la EPOC por humo de tabaco, en la EPOC por humo de leña la DL_{CO} es mayor y la DL_{CO}/VA es normal o levemente reducida⁽²⁴³⁻²⁴⁵⁾. Esto es el resultado de la menor extensión de enfisema y el mayor compromiso de la vía aérea que caracteriza a los pacientes por humo de leña^(47,243,244,246-248).
- **TC de tórax.** La TC es de gran utilidad para determinar el daño estructural causado por la EPOC, especialmente para definir el grado de enfisema y la presencia de bronquiectasias⁽²⁴⁹⁻²⁵²⁾.

El grado de enfisema se ha relacionado con la gravedad, progresión y pronóstico de la EPOC⁽²⁵³⁻²⁵⁷⁾.

A pesar de la información creciente sobre la utilidad de la TC, no se recomienda su uso rutinario en el paciente con EPOC. Está indicada cuando hay desproporción entre las pruebas funcionales y los síntomas respiratorios, cuando hay sospecha de cáncer pulmonar y ante la presencia de tos con expectoración amarilla persistente (posibilidad de bronquiectasias). También debe realizarse en personas expuestas a factores de riesgo, especialmente fumadores, con síntomas respiratorios persistentes en ausencia de limitación al flujo de aire⁽⁴⁰⁾.

- **Electrocardiograma y ecocardiograma.** Están indicados si hay evidencia clínica o radiográfica de hipertensión pulmonar.
- **Índice BODE.** Este índice se desarrolló como respuesta al interés de encontrar un modelo multidimensional para predecir con mayor certeza la mortalidad en la EPOC⁽²⁵⁸⁾. Es un índice que utiliza variables con gran poder pronóstico, de fácil medición, no invasivas y bajo costo (disnea mMRC, FEV₁, IMC y C6M). Las variables incluidas en este índice, así como la escala de puntos se muestran en la Tabla 5. Su puntuación oscila entre 0 (mejor pronóstico) y 10 (peor pronóstico). El incremento en una unidad de su puntuación aumenta la mortalidad por cualquier causa o respiratoria en 34 y 62%, respectivamente⁽²⁵⁸⁾. El índice BODE se correlaciona bien con la calidad de vida, cuestionarios clínicos, variables funcionales y otros índices multidimensionales por lo cual se ha planteado su uso, no sólo para la determinación del pronóstico, sino para el seguimiento y la evaluación del resultados de algunas intervenciones como la rehabilitación⁽²⁵⁹⁻²⁶²⁾.

Tabla 5.
Índice BODE.

	Marcadores	Puntuación			
		0	1	2	3
B	IMC (kg/m ²)	≥ 21	≤ 21	–	–
O	FEV ₁ (%)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea (mMRC)	0-1	2	3	4
E	6MM (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

B: Body mass index; **O:** Obstruction FEV₁(%); **D:** Dyspnea (mMRC);
E: Exercise test (6MM)

- **Biomarcadores en sangre.** Diferentes compuestos biológicos, especialmente marcadores de inflamación y de actividad proteolítica, han sido estudiados⁽²⁶³⁾. El incremento de la proteína C reactiva, el fibrinógeno o el recuento de leucocitos se asocia con desenlaces clínicos significativos tales como el aumento de exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad^(104,263,264). Los resultados con las interleuquinas IL-6 e IL-8 han sido menos consistentes⁽²⁶⁵⁾. Los marcadores de recambio del colágeno se han asociado con mala función pulmonar y mayor mortalidad, por lo cual son un área de interés en desarrollo^(266,267). En general, la mayor parte de estos biomarcadores se incrementan en las exacer-

baciones⁽²⁶⁸⁾. A pesar de ser un campo de interés y conocimiento creciente, ante la falta de evidencia más clara y robusta, esta guía no recomienda el uso rutinario de biomarcadores sanguíneos en la evaluación y seguimiento en todos los pacientes con EPOC.

ESTRATIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD

Para estratificar la gravedad de la enfermedad se utilizan criterios que se correlacionen con mortalidad y calidad de vida y sean de fácil medición.

Pregunta

¿Es la escala de disnea mMRC más efectiva que el cuestionario CAT para evaluar la gravedad de los pacientes con EPOC?

Justificación

La mayor parte de las guías de práctica clínica y estrategias de manejo de la EPOC⁽¹⁾, usan escalas de cuantificación de la disnea, como la mMRC, y cuestionarios de síntomas respiratorios, como el CAT, para estratificar la gravedad de la enfermedad.

La escala mMRC es una de la más usadas para cuantificar la intensidad de la disnea en EPOC por su validación a lo largo del tiempo y su facilidad de aplicación en la práctica clínica⁽²⁶⁹⁾. Esta escala se ha correlacionado directamente con la mortalidad⁽¹⁸⁰⁾, y con el grado de obstrucción de la vía aérea⁽²⁶⁹⁾, mientras que el CAT se ha correlacionado mejor con la calidad de vida⁽²⁷⁰⁾ y un puntaje ≥ 15 se ha asociado con mayor riesgo de exacerbación⁽²⁷¹⁾. Estas observaciones sugieren que las escalas de mMRC y CAT aportan información complementaria.

El documento de la iniciativa global para el manejo de la EPOC (GOLD) promueve el uso de cualquiera de las dos escalas (mMRC o CAT) para diferenciar los pacientes sintomáticos de los pocos sintomáticos. En este documento, los pacientes con un puntaje de mMRC ≥ 2 o CAT ≥ 10 se clasifican como más sintomáticos (grupos B y D) y aquellos con mMRC < 2 o CAT < 10 (Grupos A y C) como poco sintomáticos, estableciendo que se puede usar las dos escalas sin distinción y que los puntos de corte son equivalentes.

Con el fin de seleccionar un solo instrumento, para la evaluación de la gravedad de los síntomas en la EPOC en relación con los diferentes desenlaces clínicos (mortalidad, síntomas, calidad de vida y exacerbaciones), se realizó una búsqueda orienta-

da a establecer la escala más adecuada y sus puntos de corte.

Selección de búsqueda

Se capturaron en total 27 referencias (MeSH: 5 Tripdatabase: 22 seleccionando 10 estudios para responder la pregunta (cuatro estudios de corte transversal⁽²⁷²⁻²⁷⁵⁾ y tres estudios métodos diagnósticos⁽²⁷⁶⁻²⁷⁸⁾, dos estudios de cohorte^(279,280) y una revisión sistemática)⁽²²⁶⁾.

Resumen de la evidencia

Diversos estudios han evaluado la concordancia entre la escala mMRC y el puntaje del CAT^(274,278). Un meta-análisis⁽²²⁶⁾ reportó que la concordancia entre el puntaje mMRC ≥ 2 y el CAT ≥ 10 , varió en los estudios analizados entre pobre y sustancial ($\kappa = 0.13-0.77$) con un valor del coeficiente κ agrupado de 0,548 (95% IC: 0,35-0,70; $p < 0,0001$) y elevada heterogeneidad entre los estudios ($I^2=99,3$; $z = 4,84$).

Dos estudios han sugerido usar el punto de corte del mMRC ≥ 1 en lugar de ≥ 2 , por mostrar esta la concordancia más alta (coeficiente κ : 0,66 a 0,79) con el punto de corte de CAT de ≥ 10 ^(276,278). Cuando se evalúan pacientes con mayores síntomas, un estudio demostró que un puntaje de 2 en la escala mMRC correspondía a un puntaje de CAT de 15 (especificidad y sensibilidad de 0,70 y 0,66, respectivamente; área bajo la curva [AUC] 0,74; IC 95% 0,70-0,77)⁽²⁷⁶⁾.

Otro estudio mostró que una puntuación CAT ≥ 10 tenía 82% de sensibilidad, pero 24% de especificidad para identificar mMRC ≥ 2 , mientras que una puntuación de 17 tenía 98% de especificidad, pero una baja sensibilidad de 52% y no mejoró la concordancia. Los resultados sugieren que usar la puntuación de mMRC ≥ 2 y CAT ≥ 17 para identificar más síntomas y evitar una categorización discordante⁽²⁷⁷⁾.

En otro estudio la puntuación mMRC mostró un amplio rango de correlación con cada ítem de CAT ($r = 0,29$ para el ítem esputo, $r = 0,73$ para el ítem disnea, $p < 0,001$)⁽²⁷⁵⁾. La estabilidad del puntaje de CAT y mMRC en un año fue evaluada en un estudio de cohorte⁽²⁸⁰⁾. Las puntuaciones del CAT fueron similares (± 4 puntos) en 56% de los pacientes, más altas en 27% y más bajas en 17%. Las puntuaciones del mMRC fueron similares (± 1 punto) en el 46% de los pacientes, peor en el 36% y mejor en el 18%. El mejor predictor para los cambios del puntaje del CAT de un año, fue los cambios en la escala mMRC (Coeficiente β 0,47; $p < 0,001$). Así mismo, un estudio de corte transversal encontró que, aunque

el CAT y el mMRC pueden reflejar el nivel de actividad física de los sujetos con EPOC, el mMRC tiene una asociación más fuerte⁽²⁷⁴⁾.

Al evaluar la calidad de vida y síntomas, un estudio de corte transversal encontró que el CAT tuvo fuerte correlación con el puntaje del SGRQ ($r=0,77$), y pobre con la caminata 6 minutos ($r=0,02$)⁽²⁷²⁾. La escala mMRC se correlacionó con el índice de disnea basal (BDI) ($r=0,73$) y con la intensidad de disnea en reposo (escala de Borg) ($r=0,32$)⁽²⁷²⁾.

Hay evidencia que demuestra que la escala mMRC se relaciona con el estado de salud medido con diferentes escalas⁽²⁷⁸⁾. Un valor de disnea mMRC 1 está asociado a deterioro del estado de salud (SGRQ $39,4 \pm 15,5$ y CAT $15,7 \pm 7,0$), e inclusive pacientes con mMRC grado 0 presentan puntajes modestamente elevados (SGRQ $28,5 \pm 15,1$ y CAT $11,7 \pm 6,8$)⁽²⁷⁸⁾.

En cuanto a mortalidad, un estudio de cohorte mostró que los pacientes con EPOC que fallecían tenían mayor puntaje de CAT (14 vs. 11; $p=0,022$) y mMRC (2 vs. 1; $p<0,001$) en comparación con los sobrevivientes⁽²⁷⁹⁾. El análisis de las curvas ROC mostró que puntajes elevados de CAT y mMRC se asociaron con mayor mortalidad (AUC 0,59 y 0,65, respectivamente). Un puntaje de CAT ≥ 17 presenta la misma sensibilidad para predecir mortalidad por todas las causas que un puntaje ≥ 2 en la escala mMRC⁽²⁷⁹⁾.

Conclusiones y recomendaciones

Para la estratificación de la gravedad de la EPOC, el uso de un puntaje de mMRC de 1 con una puntuación de CAT ≥ 10 , y un mMRC de 2 con una puntuación de CAT ≥ 17 parecen ser los puntos de cortes que hacen al mMRC y el CAT equivalentes. Con la información disponible, es razonable concluir que ambas herramientas (mMRC y CAT) son útiles para evaluar los síntomas en la EPOC y parecen aportar información complementaria sobre diferentes aspectos de la enfermedad. Podría recomendarse de preferencia el uso de la escala de mMRC para la clasificación de la gravedad de la EPOC fundamentalmente por su simplicidad, posibilidad de autoadministración y por su buena correlación con calidad de vida, disnea, estado de salud y la mortalidad.

EVIDENCIA ALTA para usar de manera indistinta la escala de mMRC o el CAT para evaluar los síntomas en pacientes con EPOC y **RECOMENDACIÓN FUERTE** para la preferencia del uso de la escala mMRC por su simplicidad, posibilidad de autoadministración y buena correlación con calidad de vida, disnea, estado de salud y mortalidad.

La tabla 6 presenta la propuesta de estratificación de gravedad de la EPOC incluyendo tres parámetros que se correlacionan con la mortalidad y la calidad de vida que pueden medirse fácilmente en la práctica clínica en cualquier nivel de atención: 1) la disnea (escala mMRC)⁽¹⁸⁰⁾, 2) el grado de obstrucción (FEV_1 % post-BD)⁽³⁷⁾ y 3) la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones o las hospitalizaciones asociadas a exacerbaciones en el año anterior⁽²¹⁸⁾. Estas variables representan diferentes dimensiones de la enfermedad: el impacto clínico actual (disnea y limitación funcional respiratoria) y el riesgo futuro de nuevas exacerbaciones u hospitalizaciones por exacerbación.

Tabla 6.
Estratificación de la gravedad de la EPOC

Nivel de Gravedad	Criterios de evaluación		
	Disnea (mMRC)	FEV_1 (% pred)	Exacerbaciones*
Leve (Todos los parámetros)	0 - 1	$\geq 80\%$	Ninguna
Moderada (Al menos uno de los parámetros)	2	$\geq 50 - 79\%$	1 moderada
Grave (Al menos uno de los parámetros)	3 - 4	$< 50\%$	≥ 2 moderadas, o ≥ 1 hospitalización

* Exacerbaciones en el último año

Como se explica en la tabla 6, para calificar la EPOC como **leve** deben estar presente los tres parámetros: disnea mMRC 0-1, $FEV_1 \geq 80\%$ y ninguna exacerbación moderada (requieren el uso de corticoesteroides y/o antibióticos orales con manejo ambulatorio o breve estancia en la unidad de emergencia) o grave (requieren el uso de corticoesteroides y/o antibióticos orales o endovenosos y manejo hospitalario), en el último año. Para calificar la EPOC como **moderada** o **grave** se requiere que se cumpla uno solo de los parámetros anotados.

EVALUACIÓN DE LAS COMORBILIDADES

El término se refiere a la presencia de uno o más desórdenes o enfermedades concomitantes con la enfermedad de base, independientemente de que estén directamente relacionados con ella o con su historia natural^(281,282). La EPOC se asocia con múltiples comorbilidades que pueden influir negativamente en los síntomas, la calidad de vida, la actividad física, el riesgo y la frecuencia de exacerbaciones y la mortalidad^(101,220,224,281,283-288). La mayoría de los pacientes tiene al menos una comorbilidad importante, con un promedio de comorbilidades mayor en pacientes con EPOC en comparación con personas sin la enfermedad^(286,289-292).

Las comorbilidades cardiovasculares (enfermedad coronaria, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, arritmias y accidente cerebrovascular) son las más frecuentes, seguidas por la diabetes, el cáncer de pulmón, la osteoporosis, artritis y los trastornos psiquiátricos (ansiedad y depresión)⁽²⁹³⁾.

En un estudio de seguimiento se identificaron doce comorbilidades asociadas con mayor mortalidad en la EPOC, elaborando con ellas el índice de comorbilidad COTE (COTE index: **Comorbidity y Test**)⁽²²⁴⁾. El cáncer (en particular de pulmón, esófago, páncreas y mama), la ansiedad, cirrosis hepática, fibrilación auricular, diabetes, fibrosis pulmonar, insuficiencia cardíaca, úlcera gastroduodenal y enfermedad coronaria se asociaron con mayor

mortalidad. La hipertensión y la hipercolesterolemia, aunque frecuentes, no se asociaron con la mortalidad. El índice COTE puede ser utilizado para cuantificar la carga de la comorbilidad en la EPOC y es un predictor sencillo de riesgo de muerte que complementa la predicción pronóstica del índice BODE. Las comorbilidades incluidas en este índice, así como la escala de puntos se muestran en la tabla 4. Una puntuación del índice COTE ≥ 4 puntos aumenta 2,2 veces el riesgo de muerte en todos los cuartiles del índice BODE⁽²²⁴⁾. El índice COTE puede complementar el índice BODE en la evaluación del pronóstico de los pacientes con EPOC⁽²⁹⁴⁾.

PRONÓSTICO

Aunque el desenlace principal sobre el que se establece el pronóstico es la mortalidad, otras variables relevantes en la EPOC son la calidad de vida y las exacerbaciones. Variables como la disnea, el FEV₁, la capacidad de ejercicio y las exacerbaciones, han sido relacionadas con la mortalidad. Los índices multidimensionales, que combinan diversas variables, tienen mejor rendimiento para la predicción de mortalidad (ejemplo, índice BODE)⁽²⁵⁸⁾. El índice BODE se correlaciona bien con otros desenlaces clínicos relevantes en la determinación del pronóstico de la EPOC como las exacerbaciones y la calidad de vida^(259-262,295).

Tratamiento de la EPOC estable

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

MEDIDAS GENERALES Y DE PREVENCIÓN

Educación

La educación para el autocuidado en pacientes con EPOC incluye el conocimiento de la enfermedad, manejo de síntomas, uso de medicación, consejo antitabáquico y la promoción de actividad física para lograr que el paciente tenga un adecuado autocontrol y correcta adherencia al tratamiento⁽²⁹⁶⁾. Esta ha demostrado ser útil para mejorar calidad de vida, reducir las visitas a emergencia y las hospitalizaciones por EPOC⁽²⁹³⁶⁾.

Cesación de tabaco

La EPOC es una enfermedad prevenible y dejar de fumar es la intervención más costo-efectiva para su prevención. El uso de la espirometría ha demostrado ser un instrumento útil para motivar a los pacientes con diagnóstico previo y en fumadores con síntomas para la cesación tabáquica⁽²⁹⁷⁾. En pacien-

tes con EPOC, la intervención más eficaz para dejar de fumar es la combinación de asesoramiento conductual intenso con terapia farmacológica⁽²⁹⁷⁾.

Los medicamentos más efectivos para dejar de fumar con un perfil de seguridad adecuado en pacientes con dependencia nicotínica moderada son la terapia de reemplazo de nicotina (TRN), el bupropión y la vareniclina. La financiación de este tratamiento es una medida costo-efectiva para los sistemas de salud⁽²⁹⁸⁾. Se han evidenciado tasas similares de cesación en pacientes con tratamiento estándar vs. TRN por 12 meses⁽²⁹⁹⁾. La tabla 7 resume las dosis, modo de acción y beneficios de los medicamentos de primera línea para dejar de fumar.

Vacunación

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

Apoyo nutricional

La intervención nutricional es probablemente efectiva en pacientes desnutridos en combinación con un programa rehabilitación pulmonar. La evidencia indica que una dieta balanceada es beneficio-

Tabla 7.

Tratamiento farmacológico para cesación de tabaco.

Tipo de Medicamentos	Vareniclina	Bupropión	Nicotina (parches)	Nicotina (tab. masticables)
Mecanismo de acción	Agonista parcial de receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$	Aumenta la concentración de dopamina en el cerebro. Actúa en locus ceruleus	Actúa a nivel de receptores nicotínicos del SNC	Actúa a nivel de receptores nicotínicos del SNC
Dosis	* Día 1-3 (0,5 mg c/24 hs). * Día 4-7 (0,5 mg c/12 hs). * Día 8-Sem. 12 (1 mg c/12 hs).	* 150 mg/día x 3 días * Al 4º día 150 mg c/12 hs por 7-12 sem.	21 mg x 4 sem. 14 mg x 2 sem. 7 mg x 2 sem.	Presentación 2 y 4 mg. Dosis: * Hasta 20 tab. al día (4 mg) x 8-12 sem.
Contraindicaciones	Embarazo, tendencias suicidas, depresión	Crisis convulsivas, traumatismos craneoencefálicos	Infarto de miocardio un mes antes, reacción local	Infarto de miocardio un mes antes, problemas de articulación mandibular

sa para los pacientes con EPOC⁽³⁰⁰⁾. Existe una gran heterogeneidad en los estudios publicados que dificultan establecer el efecto de suplementos nutricionales en pacientes con EPOC y desnutrición⁽³⁰¹⁾.

Actividad física

Los pacientes con EPOC realizan menos actividad física que controles sanos de su misma edad⁽³⁰²⁾. Una revisión sistemática reporta que el nivel de actividad física en la EPOC se asocia sistemáticamente con disminución de la mortalidad y del número de exacerbaciones, pero existe poca evidencia sobre los determinantes de la actividad física, incluido el impacto del tratamiento⁽³⁰³⁾. Sin embargo, otra revisión sistemática reporta que los pacientes con más síntomas matutinos realizan menos actividad física durante el día⁽³⁰⁴⁾.

Estudios prospectivos muestran que existe una asociación entre bajos niveles de actividad física y aumento de riesgo de hospitalizaciones por exacerbación de la EPOC y reingresos, demostrando

que caminar o andar en bicicleta por 2 horas/semana tienen un efecto significativo sobre las admisiones por EPOC⁽³⁰²⁾. Se ha demostrado que realizar poca actividad física es un factor que predice mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC⁽³⁰⁵⁾.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El abordaje terapéutico de la EPOC estable está dirigido fundamentalmente a reducir los síntomas, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, función pulmonar y tolerancia al ejercicio. La elección del tratamiento dependerá de la accesibilidad a la medicación, gravedad de la enfermedad y respuesta clínica.

La tabla 8 muestra las clases y dosis de los medicamentos inhalados disponibles en Latinoamérica para el tratamiento de la EPOC.

Tabla 8.
Clases y dosis de la terapia inhalada para el tratamiento de la EPOC.

Tipo	Presentación (µg por inhalación)	Dosis media (µg)	Duración acción (hs)
Broncodilatador de acción corta			
Salbutamol	IDM, 100 µg/inh	200 µg c/4–6 hs	4–6
Ipratropio	IDM, 20 µg/inh	40–80 µg c/6–8 hs	6–8
Broncodilatador de acción prolongada			
Formoterol	IPS, 4,5–12 µg/inh	9–12 µg c/12 hs	+12
Salmeterol	IDM, IPS, 25–50 µg/inh	50 µg c/12 hs	+12
Indacaterol	IPS, 150–300 µg/inh	150–300 µg c/24 hs	+24
Olodaterol	SMI, 2,5 µg/inh	5 µg c/24h	+24
Tiotropio	IPS, 18 µg/inh SMI, 2,5 µg/inh	18 µg c/24 hs 5 µg c/24h	+24 +24
Aclidinio	IDM, 400 µg/inh	400 µg c/12 hs	+12
Glicopirronio	IPS, 50 µg/inh	50 µg c/24 hs	+24
Umeclidinio	IPS, 62,5 µg/inh	62,5 µg	+24
Combinación LABA/CI			
Formoterol/Budesonida	IPS, 4,5/160 µg/inh	IPS, 9/320 µg c/12 hs	+12
Salmeterol/Fluticasona	IPS, 50/100 µg/inh	50/250–500 µg c/12 hs	+12
Furoato fluticasona / Vilanterol	IPS, 100/25 µg/inh	100/25 µg c/24 hs	+24
Combinación LAMA + LABA			
Indacaterol /Glicopirronio	IPS, 110/50 µg/inh	110/50 µg/24 hs	+24
Tiotropio / Olodaterol	SMI, 2,5/ 2,5 µg/inh	5/5 µg c/24 hs	+24
Aclidinio / Formoterol	IPS, 340/12 µg/inh	340/12 µg c/12 hs	+12
Umeclidinio / Vilanterol	IPS, 62,5/25 µg/inh	62,5/25 µg/ 24 hs	+24

IDM: Inhalador de dosis medida o aerosol; IPS: inhalador de polvo seco; SMI: inhalador soft mist; LABA: β₂-agonistas de acción prolongada; LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada; CI: Corticosteroides inhalado.

Broncodilatadores

Estos fármacos son la piedra angular del tratamiento farmacológico de la EPOC. De acuerdo a la duración de acción se clasifican en broncodilatadores de acción corta y de acción prolongada y por el mecanismo de acción en antimuscarínicos y β_2 -agonistas. El tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada es más efectivo y conveniente que el tratamiento con los de acción corta⁽³⁰⁶⁻³⁰⁹⁾.

Broncodilatadores de acción corta

La duración del efecto de los broncodilatadores de acción corta como los β_2 -agonistas (salbutamol, fenoterol y terbutalina) y antimuscarínicos (ipratropio) es de 6-8 horas. Pueden ser usados en forma regular en caso de no estar disponibles los de acción prolongada.

Los β_2 -agonistas de acción corta tienen un inicio de acción rápido que permite su uso como medicación de rescate, aun cuando el paciente utilice broncodilatadores de acción prolongada regularmente. Esta recomendación no está basada en la evidencia, por lo que el uso de altas dosis de β_2 -agonistas de acción corta para rescate no puede ser recomendado.

Broncodilatadores de acción prolongada

En pacientes sintomáticos se recomienda el uso de broncodilatadores de acción prolongada en forma regular. Los β_2 -agonistas de acción prolongada (LABA por su nombre en inglés, *long-acting β_2 -agonists*) y antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA por su nombre en inglés, *long-acting muscarinic antagonists*) han demostrado beneficios sobre la calidad de vida, disnea, exacerbaciones y función pulmonar con un perfil de seguridad adecuado⁽³¹⁶⁻³³⁰⁾.

β_2 -agonistas de acción prolongada (LABAs)

Estos medicamentos estimulan los receptores β_2 -adrenérgicos e incrementan la concentración intracelular de AMP-c, lo que favorece la relajación del músculo liso de la vía aérea. Actualmente se dispone de LABAs de 12 y 24 horas de efecto broncodilatador (salmeterol, formoterol, indacaterol, vilanterol y olodaterol). La eficacia de estos fármacos reside en su vida media prolongada y la mayor selectividad sobre los receptores β_2 respecto a los β_2 -agonistas de acción corta⁽³²⁵⁾. En pacientes con EPOC los LABAs han demostrado beneficios sobre la calidad de vida, disnea, frecuencia de exacerbaciones y función pulmonar con un perfil de seguridad y tolerabilidad adecuado^(318,320-323,326,327).

Antimuscarínicos de acción prolongada (LAMAs)

Estos fármacos inducen broncodilatación a través del bloqueo de los receptores muscarínicos de la vía aérea. Los LAMAs, tienen una mayor selectividad por los receptores muscarínicos M_3 y M_1 , con una duración de acción mayor de 24 horas, se administran una (tiotropio, glicopirronio y umeclidinio) o dos (aclidinio) veces al día, lo cual aumenta la adherencia al tratamiento^(328,329).

El tiotropio, mejora la calidad de vida, reduce el riesgo de exacerbaciones y las hospitalizaciones por exacerbación con un adecuado perfil de seguridad y tolerancia^(310,311,324,330-332). Estudios a largo plazo en un gran número de pacientes confirman la seguridad del tiotropio en sus dos formas de administración (HandiHaler y Respimat)^(193,311). Sin embargo, existe limitada información sobre el perfil de seguridad de los LAMAs en pacientes con comorbilidad cardiovascular significativa, por lo que su uso en estos pacientes debe ser cuidadosamente monitoreado.

Otros LAMAs como el bromuro de aclidinio, el glicopirronio y umeclidinio están disponibles y los estudios muestran un adecuado perfil de eficacia sobre la función pulmonar, disnea, frecuencia de exacerbaciones y calidad de vida, así como de seguridad y tolerancia en pacientes con EPOC⁽³¹²⁻³¹⁷⁾.

Metilxantinas

La teofilina es un inhibidor no específico de la fosfodiesterasa (PDE), que incrementa el AMP-c intracelular, relajando así el músculo liso de la vía aérea. Tiene un discreto efecto broncodilatador a concentraciones plasmáticas relativamente altas (10-20 mg/l)⁽³³³⁻³³⁵⁾.

Existe un estrecho margen entre el nivel terapéutico y su toxicidad, por lo que su uso es muy limitado. Se recomienda monitorear los niveles séricos de teofilina y utilizar rangos más bajos que los aceptados para el efecto broncodilatador (por debajo de 10 mg/l) los cuales han mostrado efecto inhibitorio sobre la inflamación de la vía aérea con mejor perfil de seguridad⁽³³⁶⁻³³⁹⁾.

Los resultados de un estudio en pacientes con EPOC que recibían corticosteroides inhalados y tenían antecedentes de ≥ 2 exacerbaciones en el año anterior mostraron que dosis bajas de teofilina (200 mg una vez al día, para proporcionar una concentración plasmática de 1 a 5 mg/l determinada por el peso corporal ideal) comparadas con placebo, no tuvieron efecto sobre la frecuencia de exacerbaciones⁽³⁴⁰⁾.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4: Roflumilast

Las fosfodiesterasas son enzimas distribuidas en todo el organismo cuya función es hidrolizar el AMPc. La acción de este segundo mensajero que es reconocido por sus efectos antiinflamatorios en células proinflamatorias e inmunocompetentes puede ser reforzada inhibiendo las fosfodiesterasas. Esta acción propiciaría un efecto antiinflamatorio⁽³⁴¹⁾ de las 11 isoformas de la enzima, la PDE4 podría ser importante en este mecanismo y el roflumilast que es un inhibidor específico de la misma se considera un antiinflamatorio de segunda línea de potencial utilidad en la EPOC. Estos fármacos mejoran la función pulmonar y reducen la probabilidad de exacerbaciones, con poco impacto en la calidad de vida o los síntomas⁽³⁴²⁾. Algunos efectos adversos gastrointestinales (diarrea, náuseas) y pérdida de peso son comunes. Datos de seguridad presentados a la FDA han generado también preocupación por efectos adversos psiquiátricos⁽³⁴²⁾. El roflumilast puede ser útil como terapia adicional para disminuir el número de exacerbaciones en pacientes con $FEV_1 \leq 50\%$, presencia de bronquitis crónica (tos y expectoración habitual) y exacerbaciones frecuentes no controladas con broncodilatadores de acción prolongada⁽³⁴²⁾.

Corticosteroides inhalados

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

Varios estudios han evaluado el uso de CIS solos o asociados a LABAs en la EPOC estable^(343,344).

Los potenciales beneficios de los CIS en la EPOC (disminución de la frecuencia de exacerbaciones, y reducción del deterioro de la calidad de vida) deben balancearse con los efectos adversos como son la candidiasis orofaríngea, la disfonía y el incremento del riesgo de neumonía^(343,345,346).

No se recomienda la monoterapia a largo plazo con CIS en pacientes con EPOC, ya que es menos eficaz que la monoterapia con LABA o la combinación de LABA/CIS y aumenta el riesgo de neumonía^(345,346).

Evidencias provenientes de varios estudios clínicos sugieren que el recuento de eosinófilos en sangre se correlaciona con el recuento de eosinófilos en esputo y puede ser usado como un marcador sustituto de la eosinofilia de la vía aérea⁽³⁴⁷⁾.

También se ha reportado que el recuento de eosinófilos en sangre puede ser usado como un potencial biomarcador para dirigir con mayor precisión el tratamiento con CIS en pacientes con alto riesgo de exacerbaciones⁽³⁴⁸⁻³⁵⁷⁾. Se sugiere un punto de corte de ≥ 300 eosinófilos/ μL para identificar aquellos pacientes con alta probabilidad de beneficio con el uso de CIS. A su vez un recuento de eosinófilos < 100 eosinófilos/ μL identifica a los pacientes con baja probabilidad de beneficios con los CIS. Sobre la base de estas evidencias, el uso de CIS en pacientes con EPOC estaría reservado para aquellos pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre ≥ 300 eosinófilos/ μL , en exacerbadores frecuentes (≥ 2 exacerbaciones que requiera el uso de corticosteroides y/o antibióticos o ≥ 1 hospitalizaciones por exacerbación en el último año) con recuento de eosinófilos ≥ 100 eosinófilos/ μL o aquellos con antecedente de diagnóstico médico previo de asma antes de los 40 años.

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

Monoterapia broncodilatadora (LABA o LAMA)

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

Pregunta:

¿Los broncodilatadores de acción prolongada (LABA o LAMA) son más efectivos que los de acción corta (SABA o SAMA) en pacientes con EPOC leve?

Justificación

Alrededor del 70% de los pacientes con EPOC tiene obstrucción del flujo de aire entre leve-moderada ($FEV_1 \geq 50\%$), con pocos síntomas respiratorios^(25,32-34). Existe limitada información sobre el tratamiento farmacológico de la EPOC en etapas iniciales o en enfermedad leve. Sólo dos ensayos clínicos controlados (ECA) en pacientes con obstrucción leve-moderada, evaluaron los beneficios del tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada vs. placebo: uno con tiotropio y otro con la combinación β_2 -agonistas de acción prolongada más corticoides inhalados (LABA/CIS)^(358,359). El tiotropio mostró mejoría en el FEV_1 , calidad de vida, frecuencia de exacerbaciones y caída de la fun-

ción pulmonar⁽³⁵⁸⁾. En EPOC leve usualmente se recomienda el uso de cualquier broncodilatador, lo que sería importante analizar si se justifica usar un broncodilatador de acción prolongada en lugar de acción corta en estos pacientes.

Selección de búsqueda

Se capturaron 485 referencias (MeSh: 465; Tripdatabase: 20) seleccionando dos para responder la pregunta (dos revisiones sistemáticas)^(307,308).

Resumen de la evidencia

En términos de eficacia, una revisión sistemática que compara tiotropio vs. ipratropio (SAMA) en pacientes con obstrucción moderada-grave, muestra mayor beneficio del tiotropio en la función pulmonar (incremento FEV₁ 109 ml, IC 95%: 80-137 ml), calidad de vida (diferencia SGQT: -3,3; IC 95%: 0,97-5,63), menores hospitalizaciones (OR 0,34; IC 95%: 0,15-0,76) y exacerbaciones (OR 0,71 IC95%: 0,52-0,95)⁽³⁰⁷⁾. Otra revisión sistemática que comparó ipratropio y LABA en pacientes con obstrucción moderada-grave, mostró mayores beneficios del salmeterol sobre el FEV₁ (60 ml; IC 95%: 110-0 ml) y el flujo pico matutino (-10,96 lit/min; IC 95%: -16,09 a -5,83), sin diferencia en calidad de vida, exacerbaciones, medicación de rescate, capacidad de ejercicio o síntomas⁽³⁰⁸⁾. El uso de formoterol comparado con ipratropio parece mostrar mejoría en el flujo pico matutino sin diferencia en el FEV₁, calidad de vida, disnea o capacidad de ejercicio.

En términos de seguridad, el estudio que compara ipratropio vs. tiotropio mostró menos eventos adversos serios (OR 0,50; IC 95%: 0,34-0,73) y eventos de la enfermedad con el tiotropio (OR 0,59; IC 95%: 0,41- 0,85), sin diferencias en mortalidad⁽³⁰⁷⁾. No se encontraron estudios comparativos de monoterapia con BDs de acción prolongada vs. β_2 -agonistas de acción corta (SABA), ni estudios comparativos entre BDs de acción corta vs. prolongada en pacientes con obstrucción leve⁽³⁰⁸⁾.

Conclusiones y recomendaciones

No hay evidencia disponible que compare el uso de broncodilatadores de acción corta y prolongada en pacientes con EPOC y obstrucción leve. Los estudios comparativos capturados en la búsqueda y selección de la evidencia son en pacientes con obstrucción moderada-grave. Estos muestran que,

en términos de eficacia, tiotropio y LABAs comparados con ipratropio tienen mayores beneficios en función pulmonar. Tiotropio, además, mostró mayores beneficios sobre disnea, exacerbaciones y calidad de vida con mejor perfil de seguridad.

A partir de estos hallazgos solamente se puede recomendar el uso de LABAs o tiotropio sobre ipratropio en EPOC con obstrucción moderada-grave en términos de disnea, calidad de vida y función pulmonar, y de tiotropio sobre ipratropio en términos de mejoría de exacerbaciones y hospitalizaciones.

La guía de práctica clínica de la EPOC ALAT-2014 analizó la pregunta clínica sobre las diferencias de eficacia y seguridad entre la monoterapia de LAMA y LABA (¿Los antimuscarínicos de acción prolongada proporcionan mayores beneficios que los β_2 -agonistas de acción prolongada en pacientes con EPOC?)⁽⁹⁾. Las conclusiones y recomendaciones fueron: en términos de eficacia el tiotropio y los LABAs tienen beneficios similares sobre la disnea, función pulmonar, y calidad de vida. El tiotropio es más efectivo que los LABAs para reducir la frecuencia de exacerbaciones. El perfil de seguridad es similar entre ambas opciones terapéuticas.

Evidencia ALTA y Recomendación FUERTE para la no preferencia de algún broncodilatador en particular (LABA o LAMA) en términos de mejoría de disnea, calidad de vida y función pulmonar.

Evidencia ALTA y Recomendación FUERTE para el uso de tiotropio sobre LABAs en pacientes con exacerbaciones frecuentes.

Resultados similares se han reportado en otras revisiones sistemáticas más recientes^(360,361).

Terapia doble: asociación de dos broncodilatadores de acción prolongada o de un LABA con corticosteroides inhalados

La eficacia y seguridad de la terapia doble (asociación de dos broncodilatadores de acción prolongada con diferente modo de acción (LABA/LAMA) ha sido analizada en la guía de práctica clínica de la EPOC ALAT-2014 como pregunta clínica en formato PICO⁽⁹⁾.

Asociación de dos broncodilatadores de acción prolongada con diferente modo de acción (LABA/LAMA)

El análisis de la pregunta *¿La asociación LABA/LAMA proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA o LABA en pacientes con EPOC?* indica las siguientes conclusiones y recomendaciones:

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

Evidencia ALTA y Recomendación FUERTE para el uso de la doble terapia broncodilatadora (LABA+LAMA) vs. LAMA o LABA en pacientes con EPOC moderado a muy grave que persisten sintomáticos o con calidad de vida muy afectada con la monoterapia broncodilatadora⁽⁹⁾.

Los resultados de nuevas revisiones sistemáticas indican que la combinación LABA/LAMA es más efectiva que las monoterapias (LAMA o LABA) para mejorar la función pulmonar, los síntomas y la calidad de vida^(361,362). También muestran que la combinación LABA/LAMA disminuye las exacerbaciones moderadas a graves en comparación con la combinación LAMA o LABA en la población de alto riesgo (HR 0,87; IC 95% 0,78-0,99 y 0,70; IC 95% 0,61-0,8), respectivamente⁽³⁶¹⁾.

Asociación de un LABA con corticosteroides inhalados (LABA/CIS): terapias combinadas (LABA/CIS, LABA/LAMA y LABA/LAMA/CIS)

Pregunta

¿La asociación LABA más CIS proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA o la doble terapia broncodilatadora con LABA más LAMA?

Justificación

La monoterapia con LAMA ha mostrado beneficios sobre la disnea, calidad de vida, frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones^(193,312,317,363). También se ha reportado reducción del número de exacerbaciones, mejoría en la calidad de vida y función pulmonar con el uso de la terapia combinada (LABA/CIS)⁽³⁶⁴⁾ y la doble terapia broncodilatadora LABA/LAMA^(363,365-374). Al disponer de estas opciones terapéuticas surge entonces la pregunta si existen

diferencias en términos de eficacia y seguridad entre estos tratamientos.

Selección de búsqueda

Se capturaron 238 referencias (MeSh: 230; Tripdatabase: 8) seleccionando 5 para contestar la pregunta (5 revisiones sistemáticas)^(362,375-378).

Resumen de la evidencia

En términos de eficacia, una revisión sistemática que compara fluticasona/salmeterol vs. tiotropio en pacientes con obstrucción moderada-grave, muestra resultados similares en la frecuencia de exacerbaciones, ingresos hospitalarios por exacerbaciones, y calidad de vida⁽³⁷⁵⁾. Sin embargo, el número de abandonos en uno de los estudios incluidos fue alto con desequilibrio entre ambos grupos sin seguimiento de los pacientes luego del abandono, lo que limita parcialmente la aplicabilidad de sus resultados⁽³⁷⁶⁾.

Otra revisión sistemática en pacientes con obstrucción moderada-grave mostró mejoría modesta (sin relevancia clínica) del LABA/CIS (fluticasona/salmeterol) comparada con tiotropio en el FEV₁ pre-BD (cambio 60 ml), medicación de rescate y calidad de vida (SGRQ -2,07 unidades)⁽³⁷⁷⁾.

Una revisión sistemática compara la efectividad de LABA/LAMA con LABA/CIS (fluticasona/salmeterol) en pacientes con EPOC en su mayoría moderada-grave⁽³⁷⁸⁾. La doble terapia broncodilatadora mostró mayores beneficios en la función pulmonar [FEV₁ valle (MD 80 mL)] y riesgo de exacerbaciones (OR 0,82). No hubo diferencia en la calidad de vida medida por el puntaje total del SGRQ, sin embargo, se observó que con la doble terapia broncodilatadora se alcanzó con mayor frecuencia la diferencia clínica mínima de 4 puntos en este cuestionario comparado con fluticasona/salmeterol (OR 1,25)⁽³⁷⁸⁾.

Otra revisión sistemática y metaanálisis en pacientes con EPOC moderada-muy grave, mostró mayores beneficios de LABA/LAMA en la función pulmonar [FEV₁ valle (MD 80 mL)], riesgo de exacerbaciones moderadas-graves (RR 0,82) y medicación de rescate (-0,18 puff/día) comparada con LABA/CIS (fluticasona/salmeterol)⁽³⁶²⁾. No hubo diferencia en la calidad de vida ni la gravedad de la disnea entre las terapias.

En seguridad, las revisiones sistemáticas muestran aumento del riesgo de neumonía y efectos adversos serios con fluticasona/salmeterol vs. tiotropio o LABA/LAMA^(362,378).

Conclusiones y recomendaciones

En términos de eficacia en pacientes con EPOC moderada-grave, tiotropio y fluticasona/salmeterol son similares. LABA/LAMA tiene mayores beneficios sobre función pulmonar y riesgo de exacerbaciones comparada con fluticasona/salmeterol. En seguridad, existe evidencia de mayor riesgo de neumonía con fluticasona/salmeterol vs. tiotropio y LABA/LAMA.

Evidencia ALTA para el uso de tiotropio o LABA/CIS (fluticasona/salmeterol) en términos de disnea, función pulmonar, calidad de vida, frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones en pacientes con EPOC moderada-grave.

Recomendación FUERTE para preferir tiotropio sobre fluticasona/salmeterol, por riesgo aumentado de neumonía.

Evidencia ALTA y recomendación FUERTE para uso de LABA/LAMA sobre LABA/CIS (fluticasona/salmeterol), para mejorar función pulmonar y frecuencia de exacerbaciones, con menor riesgo de neumonías en pacientes con EPOC moderada-muy grave.

Una revisión sistemática reciente compara la combinación LABA/CIS (furoato de fluticasona y vilanterol 100/25 mcg una vez al día) *versus* LAMA (tiotropio 18 mcg). La evidencia actual no es lo suficientemente sólida como para demostrar diferencias importantes entre estos medicamentos en cuanto a la eficacia o efecto adverso, ni para establecer que fluticasona/vilanterol 100/25 una vez al día y 18 mcg de tiotropio sean equivalentes⁽³⁷⁹⁾.

Terapia triple: asociación de LABA, CIS y tiotropio

Pregunta:

¿La asociación LABA más LAMA más CIS (terapia triple) proporciona mayores beneficios comparada con monoterapia con LAMA, la terapia combinada (LABA/CIS) o la doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA) en pacientes con EPOC?

Justificación

Se ha sugerido que la asociación de LABA/LAMA/CIS puede disminuir el riesgo de exacerbaciones, hospitalizaciones y costos de salud en paciente con EPOC con obstrucción moderada a muy grave, sin embargo, persiste la controversia sobre el perfil de eficacia y seguridad de la triple terapia en

combinación de dosis fija o combinando diferentes dispositivos (LABA/CIS + tiotropio o LABA/CIS + glicopirronio) comparado con la monoterapia con LAMA, terapia combinada (LAMA/CIS) o doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA).

La asociación LABA/LAMA/CIS puede disminuir el riesgo de exacerbaciones, hospitalizaciones y costos de salud, en pacientes con EPOC con obstrucción moderada-muy grave^(380,381). Persiste la controversia sobre la eficacia y seguridad de la triple terapia en dosis fija o combinando diferentes dispositivos (LABA/CIS+tiotropio o LABA/CIS+glicopirronio), comparado con LAMA, LAMA/CIS o LABA/LAMA.

Selección de búsqueda

Se capturaron 193 referencias (MeSh: 181; Tripdatabase: 12) seleccionando 7 para responder la pregunta (2 revisiones sistemáticas^(392,393) y 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECA)^(361-363,394,395).

Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática, mostró mayores beneficios con la triple terapia (LABA/CIS+tiotropio) en las admisiones hospitalarias por todas las causas (reducción de riesgo 39%, OR 0,61; IC95%: 0,40-0,92), calidad de vida (diferencia SGRQ: -3,46; IC95%: -5,05 a -1,87) y función pulmonar (FEV₁ pre-dosis: 60 ml; IC 95%: 40-80ml de 3-6 meses) comparado con tiotropio en pacientes con EPOC moderada-muy grave; sin diferencias en mortalidad o frecuencia de exacerbaciones⁽³⁸²⁾. Similares resultados fueron reportados por otra revisión sistemática y meta-análisis⁽³⁸³⁾.

Tres ECAs en pacientes con FEV₁ < 50% e historia de exacerbaciones, evaluaron la efectividad y seguridad de la dosis fija [dipropionato de beclometasona+fumarato de formoterol+glicopirronio (BDP/FF/GLY)] comparada con tiotropio⁽³⁵¹⁾; con BDP/FF⁽³⁸⁴⁾ y con indacaterol+glicopirronio⁽³⁵²⁾. La terapia BDP/FF/GLY comparado con tiotropio, mostró mayores beneficios en la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves (RR 0,80; IC95%: 0,69-0,92), función pulmonar (FEV₁ pre-dosis diferencia 61 ml; IC 95%: 37-86 ml), calidad de vida (respondedores SGRQ: 1,33; IC 95%: 1,10-1,59) y reducción de medicación de rescate⁽³⁵¹⁾. Comparada con BDP/FF mostró mayores beneficios en función pulmonar a 26 semanas (FEV₁ pre-dosis diferencia 81 mL; IC 95%: 52-109 mL), reducción del 23% de exacerbaciones moderadas-graves (RR0,77; IC95%: 0,65-0,92), calidad de vida (respondedores) a las 52 semanas (SGRQ, OR 1,33; IC95%: 1,06-1,66), sin diferencias

en la gravedad de la disnea⁽³⁸⁴⁾. La terapia BDP/FF/GLY comparado con indacaterol/glicopirronio mostró mayores beneficios en la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves (RR 0,85; IC 95%: 0,72-0,99); no hubo diferencias en función pulmonar ni calidad de vida⁽³⁵²⁾.

Dos ECAs compararon la terapia fija furoato de fluticasona/umeclidinium/vilanterol (FFL/UMEC/VI) con [budesonida/formoterol (BUD/FF)]⁽³⁸⁵⁾, FFL/VI y UMEC/VI⁽³⁵³⁾ en pacientes sintomáticos con obstrucción moderada-muy grave e historia de exacerbaciones

La triple terapia comparada con BUD/FF mostró mayores beneficios sobre la función pulmonar (FEV₁ valle: diferencia 171 mL; IC 95%: 148 -194, a favor de FFL/UMEC/VI), calidad de vida (diferencia SGRQ -2,2; IC95%: -3,5 a -1, a favor de FFL/UMEC/VI) y la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves (reducción 35%; IC 95%: 14-51%).

Un sub-análisis⁽³⁸⁵⁾, muestra similares beneficios con FFL/UMEC/VI sobre BUD/FF en pacientes sintomáticos independientemente de la gravedad de la EPOC o el tratamiento previo. Uno de los estudios⁽³⁵³⁾ mostró mayores beneficios con FFL/UMEC/VI sobre la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves, comparada con FFL/VI (RR 0,85; IC 95%: 0,80-0,90%, diferencia 15%) y UMEC/VI (RR 0,75; IC95%: 0,70-0,81, diferencia 25%) independiente del recuento de eosinófilos en sangre; aunque hubo una reducción mayor del riesgo en pacientes con eosinófilos > 150 eosinófilos/μL. También mostró mayores beneficios en la función pulmonar (FFL/UMEC/VI vs. FFL/VI, FEV₁-valle diferencia 97 mL; IC 95%: 85-109 mL y FFL/UMEC/VI vs. UMEC/VI, FEV₁-valle diferencia 54 mL; IC 95%: 39-69 mL) y calidad de vida (SGRQ, FFL/UMEC/VI vs. FFL/VI diferencia -1,8; IC 95%: -2,4 a -1,1 y FFL/UMEC/VI vs. UMEC/VI -1,8; IC 95%: -2,6 a -1,0).

En cuanto a seguridad, la terapia triple en diferentes dispositivos no mostró diferencias con el tiotropio como monoterapia en aparición de efectos adversos^(382,383). En la terapia triple con dosis fija (BDP/FF/GLY) la incidencia de neumonía se reportó en un pequeño grupo de pacientes (BDP/FF/GLY 2% vs. tiotropio 1%)⁽³⁵¹⁾.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de neumonía entre la triple terapia BDP/FF/GLY comparada con la terapia combinada BDP/FF⁽³⁸⁴⁾ o con indacaterol/glicopirronio⁽³⁵²⁾; sin embargo el riesgo de neumonía con diagnóstico médico con la terapia triple (FFL/UMEC/VI) fue mayor comparada con la doble terapia broncodilatadora (UMEC/VI) (HR: 1,52; IC 95% 1,22-1,92)⁽³⁵³⁾.

Conclusiones y recomendaciones

En pacientes con EPOC sintomáticos con obstrucción grave-muy grave e historia de exacerbaciones, en términos de eficacia, la triple terapia muestra mayores beneficios sobre función pulmonar, calidad de vida y riesgo de exacerbaciones vs. tiotropio y LABA/CIS. La triple terapia comparada con LABA/LAMA muestra mayores beneficios sobre el riesgo de exacerbaciones moderadas-graves. La combinación FFL/UMEC/VI comparada con FFL/VI y UMEC/VI muestra mayores beneficios sobre la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves, independiente del recuento de eosinófilos en sangre, aunque este es mayor en pacientes con recuento >150 eosinófilos/μL. El riesgo de neumonía es mayor en las terapias con CIS.

Evidencia ALTA y recomendación FUERTE para uso de triple terapia en pacientes con EPOC sintomáticos con obstrucción grave-muy grave y riesgo de exacerbaciones, para mejorar función pulmonar, calidad de vida y disminuir riesgo de exacerbaciones.

Pregunta

¿En cuáles pacientes es seguro retirar los CIS?

Justificación

El sobreuso de CIS en EPOC es una práctica común⁽³⁸⁶⁻³⁸⁹⁾ a pesar de estar su uso usualmente reservado para pacientes con alto riesgo de exacerbaciones (un tercio de la población total)^(126,390).

El uso a largo plazo de CIS se asocia con aumento del riesgo de eventos adversos, particularmente el de neumonía^(345,391). Es necesario identificar aquellos pacientes con baja probabilidad de beneficio de CIS en quienes sea seguro retirarlos.

Selección de búsqueda

Se capturaron 588 referencias (MeSh: 247; Trip Database: 341) seleccionando un meta-análisis y dos ECAs para responder a esta pregunta.

Resumen de la evidencia

Un meta-análisis que incluye ECAs y estudios observacionales de vida real en pacientes con obstrucción moderada-muy grave, no mostró aumento del riesgo general de exacerbaciones con el retiro del CIS (OR 1,03; IC95%: 0,95-1,12; p>0.05), pero se incrementó el de exacerbación moderadas-graves (2,4% y 33,6%, respectivamente), y acortó el tiempo hasta la primera exacerbación (p<0.05) en los pacientes que suspendieron el CIS. El retiro del CIS

también se asoció con empeoramiento de la función pulmonar (FEV_1 -30 ml) y calidad de vida (+1.24 unidades SGRQ), sin alcanzar la diferencia clínica mínima importante⁽³⁹²⁾.

Un ECA evaluó la eficacia y seguridad del retiro abrupto del CIS de la triple terapia a largo plazo en pacientes con EPOC, no exacerbadores frecuentes con FEV_1 entre 40-80%⁽³⁵⁶⁾. Los pacientes fueron aleatorizados a continuar con fluticasona/salmeterol+tiotropio o recibir indacaterol/glicopirronio. No se observó diferencias en la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves (0,52 vs. 0,48) (RR 1,08; IC 95%: 0,83-1,40) ni del tiempo hasta la primera exacerbación moderada-grave entre los grupos (HR 1,11; IC 95%: 0,85-1,46)⁽³⁵⁶⁾. El retiro del CIS se asoció con discreta reducción del FEV_1 valle -26 ml (IC 95%: -53 a 1 ml). Los pacientes con recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 eosinófilos/ μ l presentaron mayor deterioro de la función pulmonar e incremento del riesgo de exacerbación (RR 1,86; IC95%: 1,06-3,29). Los eventos adversos fueron similares entre los grupos⁽³⁵⁶⁾.

Otro ECA evaluó los cambios en la inflamación de las vías respiratorias después de retirar la fluticasona en pacientes con EPOC moderada-grave que recibían esta medicación a largo plazo⁽³⁹³⁾. La interrupción de la fluticasona indujo aumento de los linfocitos T bronquiales, mastocitos y varios tipos de células en esputo (recaída en la producción de células inflamatorias), que se acompañó de mayor deterioro de la función pulmonar⁽³⁹³⁾. Los resultados sugieren que la inflamación de las vías respiratorias se suprime durante el tratamiento con fluticasona, pero los efectos antiinflamatorios no se mantienen después de su retiro⁽³⁹³⁾.

Conclusiones y recomendaciones

En EPOC con bajo riesgo de exacerbación, obstrucción moderada-grave y recuento de eosinófilos en sangre < 300 eosinófilos/ μ l se puede retirar abruptamente el CIS sin incrementar el riesgo de exacerbación ni afectar la función pulmonar. En pacientes con alto riesgo de exacerbaciones y obstrucción moderada-grave, no se deben retirar CIS por incremento del riesgo de exacerbación y deterioro de función pulmonar.

Evidencia MODERADA y Recomendación FUERTE para retiro del CIS en EPOC con bajo riesgo de exacerbaciones, obstrucción moderada-grave y recuento de eosinófilos < 300 eosinófilos/ μ l en sangre.

Otros tratamientos farmacológicos

En aquellos pacientes con EPOC que no reciben CIS, el tratamiento regular con mucolíticos (carbocisteína y N-acetilcisteína) puede reducir modestamente las exacerbaciones y mejorar el estado de salud⁽³⁹⁴⁾. La gran heterogeneidad de las poblaciones incluida en estos estudios, las dosis usadas y los tratamientos concomitantes, no permiten identificar en forma más precisa la población con mayor probabilidad de beneficiarse usando estos agentes⁽³⁹⁴⁾.

La indicación de administración profiláctica de antibióticos en pacientes con exacerbaciones infecciosas frecuentes se aborda en la sección de exacerbaciones.

Esquema de tratamiento farmacológico de la EPOC estable

PUNTOS CLAVE:

- En pacientes con EPOC moderada a grave, la monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada tiene mayor beneficio comparada con la monoterapia con broncodilatadores de acción corta.
- Las monoterapias con LABAs o LAMAs son equivalentes y ambos pueden ser usados indistintamente para tratar la disnea y mejorar la calidad de vida y la función pulmonar de pacientes con EPOC. Se recomienda el uso de monoterapia con LAMAs sobre LABAs en pacientes con exacerbaciones frecuentes.
- En términos de eficacia la monoterapia con LAMA y la terapia combinada (LABA/CIS) son similares. La doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA) en términos de eficacia tiene mayores beneficios sobre la función pulmonar y el riesgo de exacerbaciones comparado con la terapia combinada (LABA/CIS). En relación a la seguridad, existe evidencia que asocia mayor riesgo de neumonía con la terapia combinada (LABA/CIS).
- La triple terapia comparada con doble terapia LABA/LAMA muestra mayores beneficios reduciendo el número de exacerbaciones moderadas a graves.
- Se recomienda el uso de la doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA) en pacientes con EPOC moderado que persisten sintomáticos o con calidad de vida afectada recibiendo monoterapia broncodilatadora.
- En pacientes con enfermedad grave se recomienda iniciar con LAMA/LABA salvo en aquellos con recuento de eosinófilos ≥ 300 eosinófilos/ μ l, en quienes se recomienda el uso de la triple terapia

(LABA/LABA/CIS). Está indicado escalar a LABA/LAMA/CIS en pacientes que iniciaron LAMA/LABA y persisten con exacerbaciones independientemente del recuento de eosinófilos.

- El beneficio del uso de CIS en pacientes con recuento elevado de eosinófilos en sangre en términos de disminución de riesgo de exacerbaciones se debe contrapesar con el aumento de riesgo de neumonía.
- Debe considerarse retirar los CIS cuando la indicación inicial fue errada, o no hubo respuesta en pacientes con efectos secundarios, como neumonía, y en aquellos con bajo riesgo de exacerbación con recuento de eosinófilos < 300 eosinófilos/ μ l.

El tratamiento farmacológico de la EPOC se realiza en forma progresiva y escalonada de acuerdo a la gravedad de la enfermedad (disnea, obstrucción y exacerbaciones) y puede ser modificado en función de la respuesta al mismo. La figura 3 muestra

el esquema general de tratamiento de acuerdo al nivel de gravedad de la EPOC.

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

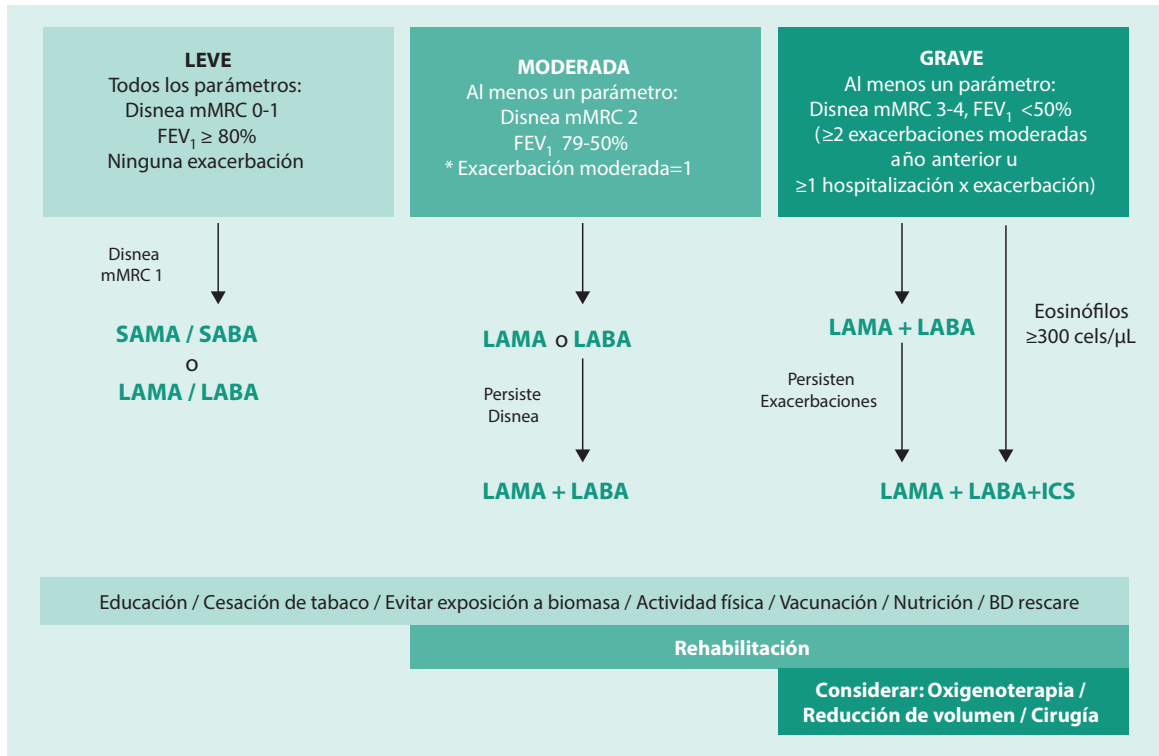
En pacientes con enfermedad leve (disnea mMRC 0-1, FEV₁ \geq 80% post-BD y sin exacerbaciones) se recomienda monoterapia broncodilatadora.

En pacientes con enfermedad moderada (disnea mMRC-2, FEV₁ 79-50%, 1 exacerbación sin hospitalización en el último año) se recomienda iniciar monoterapia broncodilatadora (LAMA o LABA), de preferencia frente a LABA/CIS por riesgo aumentado de neumonía asociado a CIS. Según respuesta, se puede escalar a LAMA/LABA. En aquellos pacientes con rasgos de asma o diagnóstico médico previo de asma antes de los 40 años (superposición asma-EPOC) está indicada la combinación LABA/CIS⁽³⁹⁵⁾.

En pacientes con enfermedad grave (mMRC 3-4, FEV₁ < 50%, \geq 2 exacerbaciones en el último año o

Figura 3.

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



* Exacerbación moderada: requiere el uso de corticosteroide sistémico y/o antibiótico

≥1 hospitalización por exacerbación) se recomienda iniciar tratamiento con LAMA/LABA salvo aquellos con recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 eosinófilos/μl en quienes se recomienda LABA/LAMA/CIS por los beneficios de la triple terapia sobre el riesgo de exacerbaciones y deterioro en la función pulmonar⁽³⁵⁶⁾. Está indicado escalar a LABA/LAMA/CIS en pacientes que iniciaron LAMA/LABA y persisten con exacerbaciones, independientemente del recuento de eosinófilos⁽³⁵³⁾. Debe considerarse retirar los CIS cuando la indicación inicial fue errada, o sin respuesta, en pacientes con efectos secundarios, como neumonía y en aquellos con bajo riesgo de exacerbación con recuento de eosinófilos < 300 eosinófilos/μl⁽³⁵⁶⁾. El uso profiláctico de azitromicina o roflumilast puede ser útil como terapia adicional para disminuir el número de exacerbaciones en pacientes graves^(342,396).

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO EN EPOC ESTABLE

Oxigenoterapia

PUNTOS CLAVE

- Evaluar si hay indicación de oxigenoterapia en todo paciente con enfermedad grave.
- Se puede usar la oximetría para excluir hipoxemia y ajustar los flujos de O₂.
- El objetivo es incrementar PaO₂ al menos a 60 mmHg al nivel del mar en reposo, y/o SpO₂ ≥ 90%. Se recomienda un uso no menor de 15 horas al día.
- La oxigenoterapia está indicada en pacientes con EPOC, respirando aire ambiente, si:
 - PaO₂ ≤ 55 mmHg o SaO₂ < 88% con o sin hiper-capnia.
 - PaO₂ 56–59 mmHg o SaO₂ 89% asociado a: hipertensión pulmonar y/o edema periférico, sugestivo de insuficiencia cardiaca congestiva o policitemia (hematocrito > 55%).
- Oxigenoterapia en pacientes con hipoxemia leve a moderada (PaO₂ de 56-69 mmHg en aire ambiente) puede indicarse para mejorar la disnea post-ejercicio.

La oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) es la administración permanente de oxígeno suplementario al paciente ambulatorio. Se puede realizar a través de diferentes métodos: concentra-

dores electrónicos, sistemas de oxígeno líquido o cilindros de oxígeno⁽³⁹⁷⁾. El aumento de la sobrevida con la OCD en pacientes con EPOC ha sido descrito desde hace décadas^(398,399). Recientemente, la disponibilidad de nuevas fuentes para el suministro de oxígeno y las posibles nuevas indicaciones (ejercicio, sueño, hipoxemia moderada) han motivado la realización de nuevos estudios^(400,401).

Utilidad de la OCD en pacientes con EPOC estable

OCD en pacientes con EPOC e hipoxemia grave (PaO₂ < 55 mmHg o una PaO₂ < 59 mmHg con evidencias de disfunción ventricular derecha o policitemia)

En pacientes con EPOC e hipoxemia grave, un análisis basado en evidencia mostró un aumento en la sobrevida en pacientes con la administración de OCD, al menos por 15 horas al día⁽³⁹⁷⁾.

Un estudio de cohorte prospectiva indica que no existen diferencias en la mortalidad entre pacientes que reciben 24 horas vs. 15 horas de OCD⁽⁴⁰²⁾.

OCD en pacientes con EPOC con hipoxemia moderada

Una revisión sistemática indica que la OCD en pacientes con EPOC con hipoxemia leve o moderada (PaO₂ de 56-69 mmHg en aire ambiente) proporciona mejoría en la disnea post-ejercicio y en los dominios de disnea y fatiga de los cuestionarios de calidad de vida, sin embargo, no mejora la sobrevida ni la capacidad de ejercicio⁽⁴⁰³⁾.

OCD en pacientes que desaturan con la actividad física

No existen evidencias que demuestren mejoría en la sobrevida de pacientes con hipoxemia durante el ejercicio^(401,404,405). Un ensayo clínico randomizado evaluó pacientes con EPOC estable e hipoxemia moderada (SpO₂ 89 a 93% en reposo) o pacientes con EPOC estable que tenían desaturación moderada al esfuerzo (desaturación durante la prueba de marcha de 6 minutos, SpO₂ ≥ 80% por ≥ 5 minutos y < 90% por ≥ 10 segundos). Los pacientes con oxigenoterapia suplementaria no tuvieron beneficios en sobrevida, hospitalizaciones u otros desenlaces clínicos⁽⁴⁰⁶⁾.

OCD nocturna

La hipoxemia nocturna es definida por una SpO₂ < 90% durante más de 30% del registro en la oximetría nocturna. Aunque se ha planteado una posible disminución y prevención de arritmias nocturnas

con la administración de oxígeno, no existe evidencia que confirme esa hipótesis y justifique esta indicación⁽⁴⁰¹⁾.

Oxigenoterapia para disminuir la disnea en pacientes con EPOC al final de la vida (medicina paliativa)

No existe evidencia para indicar oxigenoterapia para disminuir la disnea en ausencia de hipoxemia en pacientes con EPOC grave al final de la vida^(401,407).

Conclusión

La OCD en pacientes con EPOC estable está indicada en individuos con hipoxemia severa en reposo y respirando aire ambiente (definida por una $PaO_2 < 55$ mmHg o una $PaO_2 < 59$ mmHg con evidencias de disfunción ventricular derecha o policitemia). No hay evidencia científica para la utilización de oxígeno suplementario en hipoxemia leve a moderada, hipoxemia durante ejercicio o nocturna.

Rehabilitación pulmonar

La rehabilitación pulmonar (RP) es parte del tratamiento integral de los pacientes con EPOC. Es una intervención multidisciplinaria, individualizada, basada en la evidencia, que ha demostrado su efectividad para reducir síntomas, optimizar el estado funcional, mejorar la calidad de vida y reducir los costos sanitarios, que incluye entrenamiento físico, educación y medidas para lograr cambios en el comportamiento^(408,409).

Los programas de RP pueden durar entre 8 a 16 sem. Los programas de rehabilitación pulmonar pueden durar entre 8 a 16 semanas, según el protocolo de cada centro. Se obtienen beneficios óptimos con los programas que duran entre de 6 a 8 semanas. La evidencia disponible indica que no hay beneficios adicionales al extender la rehabilitación pulmonar a 12 semanas⁽⁴¹⁰⁾. [La intervención de rehabilitación (contenido, alcance, frecuencia e intensidad) debe ser individualizada según las características clínicas del paciente. En general se recomienda un entrenamiento supervisado al menos dos veces por semana. Debe incluir entrenamiento de resistencia, con intervalos de fuerza/resistencia. Las extremidades superiores e inferiores deben ser incluidas, así como el ejercicio con caminata; también se pueden incorporar flexibilidad, entrenamiento de músculos inspiratorios y estimulación eléctrica neuromuscular⁽⁴¹⁰⁾].

El ejercicio de mantenimiento supervisado posterior a un programa de RP reduce el uso de recursos de salud en pacientes con la EPOC⁽⁴¹¹⁾.

Los programas de RP domiciliaria y en la comunidad como alternativa a la RP realizada en el hospital son igual de efectivos en la mejoría de la calidad de vida relacionada a salud medida con el *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ)⁽⁴¹²⁾.

Aunque aumentar la actividad física es en general aconsejable para todos los pacientes con EPOC, se recomienda iniciar un programa de rehabilitación respiratoria formal en todo paciente con enfermedad grave.

Uno de los retos en Latinoamérica es adecuar la preparación de los profesionales involucrados en estos programas para fortalecer el curriculum del fisioterapeuta respiratorio como se ha visto con éxito en la Experiencia Europea⁽⁴¹³⁾.

Tratamiento en etapas avanzadas de la enfermedad

En este subgrupo de pacientes se recomienda evaluar si cumplen con los criterios establecidos para la reducción de volumen pulmonar, el trasplante pulmonar y la ventilación mecánica no invasiva domiciliaria.

Tratamientos de reducción de volumen pulmonar

En pacientes seleccionados con enfisema heterogéneo u homogéneo e hiperinflación significativa refractaria a tratamiento médico óptimo, se puede considerar la reducción quirúrgica o endoscópica de volumen pulmonar.

El objetivo de estos tratamientos es mejorar el funcionamiento de los músculos respiratorios y la retracción elástica, disminuir la sobredistensión torácica y el trabajo respiratorio, y/o recuperar zonas de tejido pulmonar funcional.

El tratamiento mediante la colocación endobronquial de válvulas unidireccionales con resortes (coils) o la cirugía, podría ser útil en pacientes con EPOC grave que presenten: $FEV_1 < 40\%$, hiperinflación pulmonar (capacidad pulmonar total $> 100\%$ Volumen residual $> 150\%$, test de marcha < 450 metros) disnea mMRC > 3 , enfisema heterogéneo predominante en lóbulos superiores con baja capacidad de ejercicio. Es necesario además que tengan integridad de la cisura o ausencia de ventilación colateral interlobar⁽⁴¹⁴⁻⁴¹⁷⁾.

La presencia de ventilación colateral interlobar excluiría el uso de la terapia con válvula endobronquial. En estos pacientes podría considerarse la cirugía de volumen reducción pulmonar o la terapia con resortes (coils).

Los pacientes con enfisema homogéneo no son considerados rutinariamente como candidatos pa-

ra cirugía; sin embargo, la reducción broncoscópica puede ser exitosa⁽⁴¹⁴⁾.

Los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis indican que los procedimientos de reducción de volumen pulmonar endoscópico en pacientes con EPOC proveen una mejoría clínica y estadísticamente significativa en el FEV₁ y en la calidad de vida, pero por corto tiempo (1 año) y con aumento de efectos adversos. La evidencia disponible es insuficiente para determinar el efecto de estas alternativas en la mortalidad⁽⁴¹⁵⁾.

La reducción quirúrgica de volumen pulmonar mejoró la calidad de vida y FEV₁ en pacientes con enfisema en lóbulos superiores y capacidad de ejercicio disminuida, sin embargo, se asoció con aumento de mortalidad a los 3 meses del procedimiento y efectos adversos⁽⁴¹⁶⁾. Un análisis conjunto de 20 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 2794 participantes con enfisema severo hiperinflados a pesar del tratamiento médico que fueron sometidas a alguna alternativa de reducción de volumen pulmonar (endoscópica o quirúrgica), reporta diferencias significativas en la reducción del volumen residual (VR), aumento en el FEV₁, mejoría en la capacidad funcional y en la calidad de vida medida por el SGRQ. Los efectos adversos severos, incluyendo mortalidad, fueron mayores en el grupo sometido a alguna intervención⁽⁴¹⁷⁾.

Denervación pulmonar dirigida

La denervación pulmonar dirigida (DPD) consiste en la ablación de los nervios parasimpáticos que acompañan al bronquio principal con la finalidad de disminuir la producción de acetilcolina induciendo broncodilatación. Dos estudios de cohorte con seguimientos a 1 y 3 años, que incluyeron 27 pacientes, han reportado beneficios similares en función pulmonar, calidad de vida y capacidad de ejercicio en pacientes sometidos a DPD (unilateral o bilateral) comparados con LAMA, con un buen perfil de seguridad^(418,419).

Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar en pacientes seleccionados produce mejoría significativa en la función pulmonar, intercambio de gases, tolerancia al esfuerzo y calidad de vida. La mediana de supervivencia son 6 años.

Los pacientes con grado avanzado de enfermedad que continúan deteriorándose a pesar de recibir máximo tratamiento médico, deben ser evaluados para esta opción terapéutica. Se debe considerar el trasplante pulmonar en los pacientes

con EPOC y los siguientes criterios: FEV₁ < 25% del valor predicho, distribución homogénea del enfisema, calificación de BODE > 5-6, hipercapnia (PaCO₂ > 55 mmHg), hipertensión pulmonar y pobre calidad de vida⁽⁴²⁰⁾.

Ventilación Mécanica no invasiva domiciliar en paciente estable

Los pacientes con EPOC avanzado están expuestos a un grave deterioro de su calidad de vida, compromiso funcional, riesgo de exacerbaciones y de muerte. Muchas de estas complicaciones están relacionadas a defectos de la mecánica respiratoria, de la función de la vía aérea y alteraciones gasométricas crónicas, mecanismos que son potencialmente atenuables a través del soporte respiratorio mecánico. Con el advenimiento de la ventilación mecánica no invasiva se ha abierto la posibilidad de extender este apoyo al ámbito domiciliario, tanto para el manejo crónico como durante las exacerbaciones^(421,422).

Recientemente se ha dirigido la investigación hipercápnica hacia la Ventilación No Invasiva de Alta Intensidad (VNIAI) en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica. Este sistema está focalizado en el ajuste de parámetros ventilatorios de presión y frecuencia de respaldo o mandatoria para lograr la mayor reducción posible de la PaCO₂ y no en un modo de ventilación particular^(439,440).

Diversos ECA muestran en forma consistente mejoría en: gasometría, función pulmonar, capacidad física, resistencia al esfuerzo, calidad de sueño⁽⁴²³⁻⁴²⁵⁾ e inclusive reducción significativa de la mortalidad al año (HR 0,24; IC95%: 0,11-0,49; p= 0,0004)⁽⁴²⁶⁾. En general, los protocolos de ventilación son bien tolerados y tienen una baja tasa de efectos secundarios que limiten el tratamiento, aunque persisten algunos desafíos importantes como: adherencia, costo/efectividad y uso en fases terminales⁽⁴²⁷⁻⁴³⁰⁾.

Cuidados paliativos en las fases finales de la enfermedad

La implementación de los cuidados paliativos en pacientes con EPOC es una medida en creciente desarrollo a pesar de las múltiples barreras que deben enfrentar médicos, pacientes y familiares. Estudios de cohorte prospectivos han reportado que entre el 2-20% de los pacientes con EPOC recibieron cuidados paliativos, siendo esta proporción inferior a la de otras enfermedades crónicas⁽⁴³¹⁾. Han sido propuestos criterios clínicos, funcionales

y puntuaciones de índices multidimensionales para identificar a los pacientes candidatos a cuidados paliativos, sin embargo, en una revisión sistemática con validación en una cohorte se indica que ninguno de estos criterios son útiles para iniciar los cuidados paliativos en los pacientes con EPOC, por lo que se recomienda que la decisión sea individualizada⁽⁴³²⁾.

Efectividad del uso de opioides en el alivio de la disnea al final de la vida

Existe evidencia limitada sobre el uso de opioides en el tratamiento de la disnea en el paciente con la EPOC avanzada.

En una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó el uso de opioides para tratamiento de la disnea refractaria en adultos con enfermedades terminales, no se encontró diferencia clínicamente significativa al evaluar la disnea cuando se administró morfina *versus* placebo. Es importante destacar que solo incluyó dos estudios en 26 pacientes

con EPOC⁽⁴³³⁾. Otra revisión sistemática que evaluó pacientes con EPOC muy grave mostró que el uso de opioides, redujo la disnea con una diferencia de 8,2 mm en puntos de una escala análoga visual de 100 mm, sin efectos en la capacidad de ejercicio ni efectos adversos severos. El análisis de subgrupos mostró claramente un efecto claro de los opioides sistémicos y menos evidente con opioides nebulizados⁽⁴³⁴⁾. Un estudio evaluó el efecto agudo de la morfina oral de liberación inmediata en la disnea de esfuerzo y resistencia al ejercicio en 20 pacientes con EPOC grave y disnea intensa (mMRC 3 o más), evidenciando mejoría significativa de la disnea y de la capacidad de ejercicio, sin efectos adversos⁽⁴³⁵⁾.

En cuanto a la seguridad de los opioides prescritos para reducir la disnea, un estudio de cohorte prospectivo indica que no hubo asociación entre las admisiones hospitalarias y el uso de opioides a dosis bajas o altas, pero sí entre mortalidad y dosis altas de opioides⁽⁴³⁶⁾.

Exacerbación de la EPOC

DEFINICIÓN

La exacerbación de la EPOC (E-EPOC) es un diagnóstico de exclusión en un evento agudo con deterioro clínico del paciente caracterizado por aumento de la disnea, tos y/o expectoración (volumen y/o purulencia) basal del paciente más allá de la variabilidad diaria y suficiente para requerir modificación del tratamiento regular con presencia de biomarcadores de reacción de fase aguda elevados y etiológicos para infección bacteriana (procalcitonina)⁽²¹⁴⁾.

EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO DE LAS E-EPOC

En 1987, Anthonisen describió las E-EPOC⁽⁴³⁷⁾. Posteriormente se ha establecido la heterogeneidad y posibles fenotipos de exacerbaciones^(95,438), demostrando que no todas las agudizaciones deben considerarse de la misma forma y que su etiología y gravedad deben ser abordadas de distinta manera.

La prevalencia de las E-EPOC varía entre las poblaciones estudiadas, según la definición usada y el reporte preciso de los eventos por cada paciente^(126,390,439,440). Lo que es constante entre los estudios es que, sin importar la gravedad de la enfermedad, el fenotipo de exacerbador infrecuente (≤ 1 evento/año) es el más común (50-70%), el exacerbador frecuente (≥ 2 eventos/año) es menos frecuente (2-15%) y que también existe un grupo considerable de exacerbador inconsistente (15-48%). La historia de una exacerbación en el año previo, su gravedad y la duración de la misma son los mejores predictores de exacerbaciones futuras^(126,441). La frecuencia promedio de exacerbaciones reportada en la literatura oscila entre 0,81 a 1,20 por paciente por año⁽⁴⁴⁰⁾. Adicionalmente, la relación arteria pulmonar con aorta > 1 ^(442,443), el empeora-

miento de la obstrucción pulmonar y la presencia de comorbilidades se asocian a un incremento en la prevalencia de exacerbaciones y riesgo de muerte^(444,445).

Múltiples biomarcadores clínicos, fisiológicos e inflamatorios han sido estudiados sin que exista hasta hoy, uno que tenga un valor confiable y reproducible para poder diagnosticar, determinar la etiología o predecir exacerbaciones futuras^(94,126,446,447). El recuento de eosinófilos en esputo, aunque poco práctico, es un biomarcador promotor para identificar los pacientes con riesgo de peores desenlaces, predecir readmisiones, estada hospitalaria, respuesta a esteroides y mortalidad^(448,449).

Datos recientes refuerzan el papel de las exacerbaciones moderadas y graves en la mortalidad de la EPOC. Independientemente de la gravedad basal de la enfermedad, a mayor número de agudizaciones y gravedad de la E-EPOC hay mayor riesgo de presentar nuevos eventos, reingresos y muerte^(125,441).

La mortalidad estimada por E-EPOC varía entre 10-24% en hospitalizados en sala general, y hasta 42% en unidad de cuidados intensivos (UCI)⁽⁴⁵⁰⁾. Los factores asociados con mal pronóstico en las E-EPOC son hipoxemia, hipercapnia, hipoalbuminemia ($< 2,5$ gr/dl), IMC < 20 kg/m², historia de exacerbaciones previas, uso prolongado de corticosteroides orales y la presencia de hipertensión pulmonar^(127,439,451-453).

Prevenir y controlar las E-EPOC es de gran relevancia ya que están asociadas con deterioro de la calidad de vida^(454,455), empeoramiento de los síntomas, pérdida acelera de la función pulmonar^(456,457), progresión de la enfermedad, riesgo de exacerbaciones recurrentes, muerte^(125,218) y elevados costos sanitarios^(458,459). Por estos motivos, es importante aplicar intervenciones preventivas principalmente en la población de alto riesgo.

CLASIFICACIÓN DE LAS E-EPOC

No existe un criterio absoluto para clasificar la gravedad de las E-EPOC. Una forma práctica es utilizar el nivel de atención requerida por el paciente: ambulatorio, hospitalizado en sala general o en la UCI, así como el tratamiento empleado^(460,461). Recomendamos clasificar a las E-EPOC en leves, moderadas, graves y muy graves de acuerdo a los siguientes criterios:

Exacerbación Leve

Un incremento en el uso de broncodilatadores de acción corta (≥ 3 puff/día por 2 días consecutivos). Manejo ambulatorio.

Exacerbaciones Moderadas

Aumento de síntomas que requieren el uso de corticoesteroides y/o antibióticos orales. Manejo ambulatorio o breve estancia en la unidad de emergencia.

Exacerbación Grave

Aumento de síntomas que requieren el uso de corticoesteroides y/o antibióticos orales o endovenosos. Manejo hospitalario en sala general.

Exacerbación Muy Grave

Aumento de síntomas que ponen en peligro la vida del paciente y que requieren el uso de corticoesteroides y/o antibióticos endovenosos y en ocasiones, ventilación asistida. Manejo hospitalario en UCI.

PREVENCIÓN

Cesación tabáquica

La cesación tabáquica reduce el riesgo de exacerbaciones en 20–30%, en especial en aquellos pacientes con mayor duración de abstinencia⁽⁴⁶²⁾.

Adherencia al tratamiento

La adecuada adherencia al tratamiento, así como el uso correcto de la terapia inhalada reduce el riesgo de exacerbaciones⁽⁴⁶³⁾.

Programas de auto-cuidado

Los programas de auto-cuidado son también beneficiosos reduciendo el riesgo de hospitalización^(464,465).

Vacunación y lisados bacterianos

La vacunación contra la influenza puede reducir enfermedades graves (como infecciones del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización) y muerte en pacientes con EPOC. Las vacunas contra el neumococo (PCV13 y PPSV23), estarían recomendadas en todos los pacientes ≥ 65 años de edad. El PPSV23 también se recomienda en pacientes con EPOC más jóvenes con comorbilidad significativa.

La guía de práctica clínica de la EPOC ALAT-2014⁽⁹⁾ analizó la pregunta clínica en formato PICO sobre el uso de inmunizaciones y lisados bacterianos (*¿Se justifica la aplicación de inmunizaciones y lisados bacterianos en pacientes con EPOC?*)⁽⁹⁾. Las conclusiones y recomendaciones fueron:

Evidencia ALTA y recomendación FUERTE para el uso anual de la vacuna contra la influenza en todo paciente con EPOC. **Evidencia ALTA y recomendación FUERTE** para el uso de la vacuna contra neumococo en pacientes con EPOC ≥ 65 años y/o con obstrucción grave ($FEV_1 < 40\%$). No recomendamos usar esta inmunización de manera generalizada en los pacientes con EPOC. **Evidencia ALTA y recomendación FUERTE** en contra del uso de los lisados bacterianos orales en la EPOC⁽⁹⁾.

Farmacoterapia

La evidencia disponible indica que en términos de eficacia la doble terapia broncodilatadora LAMA/LABA tiene mayores beneficios *versus* la terapia combinada LABA/CIS en la prevención de las exacerbaciones. En los estudios de cohortes longitudinales (ECLIPSE, BODE, CHAIN, COPDGene) con mediciones seriadas de eosinófilos séricos se observa mayor riesgo de exacerbaciones en el grupo de pacientes con eosinofilia persistente ≥ 300 eosinófilos/ μL y con ≥ 2 exacerbaciones en el año previo^(466,467).

Pregunta:

¿Cuáles son los pacientes con EPOC que se benefician del uso de CI en la reducción de exacerbaciones?

Justificación

El uso de CIS solo o asociado a LABA ha mostrado beneficios en pacientes con EPOC como reducción

de exacerbaciones y mejoría del deterioro del estado de la salud^(391,468).

Estos desenlaces deben ser analizados según el balance riesgo/beneficio, en particular el riesgo de neumonías descrito con los CIS. Surge la necesidad de definir el subgrupo de pacientes con EPOC que más se beneficia del CIS, enfocado en la reducción del riesgo de exacerbación.

Selección de búsqueda

Se capturaron 338 referencias (MeSh: 246; Trip Database: 92) seleccionando 3 revisiones sistemáticas^(343,344,378) y 2 ECAs para responder a esta pregunta^(353,469).

Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática que compara la eficacia de cualquier dosis o tipo de CIS con placebo en pacientes con EPOC moderada-grave mostró que los CIS redujeron la tasa de exacerbaciones (-0,26 exacerbaciones paciente-año, IC 95%: -0,37 a -0,14)⁽³⁴³⁾. Otra revisión sistemática que comparó la eficacia de LABA/CIS (principalmente fluticasona/salmeterol) con monoterapia de CIS en pacientes con EPOC leve-grave mostró reducción en la frecuencia de exacerbación con LABA/CIS (RR0,91; IC 95%: 0,85-0,97)⁽³⁴⁴⁾. Dos ECAs de fluticasona/salmeterol incluidos en esta revisión mostraron que las exacerbaciones que requerían esteroides orales se redujeron con fluticasona/salmeterol y otro no encontró diferencia en la tasa de hospitalizaciones⁽³⁴⁴⁾. Una revisión sistemática que comparó la efectividad de LABA/LAMA con LABA/CIS (fluticasona/salmeterol) en pacientes con EPOC en su mayoría moderada-grave mostró mayores beneficios de LABA/LAMA sobre el riesgo de exacerbaciones (OR 0,82; IC 95%: 0,70-0,96). Los estudios incluidos en el análisis eran heterogéneos con período de observación menor de un año y la mayoría incluyeron pacientes con EPOC moderada-grave, sin exacerbaciones recientes⁽³⁷⁸⁾.

Un ECA que comparó FFL/UMEC/VI con FFL/VI y UMEC/VI⁽³⁵³⁾ en pacientes con obstrucción moderada-muy grave e historia de exacerbaciones mostró mayores beneficios de FFL/UMEC/VI sobre frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves, comparado con FFL/VI (RR 0,85; IC 95%: 0,80-0,90%, diferencia 15%) y UMEC/VI (RR 0,75; IC 95%: 0,70-0,81; diferencia 25%) independiente del recuento de eosinófilos en sangre, aunque hubo una mayor reducción en los pacientes con recuento > 150 eosinófilos/ μ L.

Otro ECA evaluó el efecto de intensificar la tera-

pia LABA/CIS (budesonida/formoterol) en pacientes moderados-muy severos, al inicio de infección del tracto respiratorio superior sobre la incidencia de exacerbación⁽⁴⁶⁹⁾. La incidencia de exacerbaciones fue similar entre el grupo de budesonida/formoterol intensificada y placebo (14,6% vs. 16,2%; HR 0,77; IC 95%: 0,46-1,33), sin embargo, el riesgo de exacerbaciones graves se redujo 72% (HR 0,28; IC 95%: 0,11-0,74) con la terapia intensificada. En el subgrupo de pacientes con enfermedad más grave se observó reducción significativa del riesgo de cualquier exacerbación.

En términos de seguridad, las evidencias indican que las terapias que incluyen CIS se asocia con mayor frecuencia de efectos adversos serios particularmente aumento del riesgo de neumonía^(343,353,378).

Conclusiones y recomendaciones

En términos de eficacia el uso de CIS a largo plazo muestra beneficio sobre el riesgo de exacerbaciones en pacientes con EPOC moderada-grave el cual es mayor en aquellos con recuento elevado de eosinófilos en sangre. Este beneficio debe confrontarse con el incremento del riesgo de neumonías.

Evidencia MODERADA y Recomendación FUERTE para uso de CIS en pacientes con EPOC moderada-grave con historia de exacerbaciones y recuento elevado de eosinófilos en sangre en términos de disminución del riesgo de exacerbaciones.

Otras evidencias recientes muestran que el beneficio de la adición de CIS a los broncodilatadores de acción prolongada es en el grupo con eosinófilos ≥ 300 eosinófilos/ μ L^(350,467).

El roflumilast reduce el número de exacerbaciones moderadas en pacientes con enfermedad grave (FEV₁<50%), exacerbaciones frecuentes y que se presentan con tos y expectoración crónica, sin efecto sobre las hospitalizaciones ni la mortalidad^(142,470).

En pacientes con EPOC que no reciben corticosteroides inhalados el tratamiento continuado con mucolíticos (N-acetil-cisteína, carbocisteína, erdoesteina) podría disminuir discretamente el número de exacerbaciones^(394,471,472).

Estudios recientes han demostrado que el uso profiláctico de algunos antibióticos puede reducir la tasa de exacerbación^(473,474). La azitromicina (250 mg/día o 500 mg tres veces por semana) o eritro-

micina (500 mg dos veces por día) durante un año en pacientes con exacerbaciones redujo el riesgo de exacerbaciones en comparación con la atención habitual^(475,476). El uso de azitromicina se asocia con mayor resistencia a macrólidos, prolongación del intervalo QTc y deterioro auditivo⁽⁴⁷⁶⁾. No hay datos que muestren la eficacia o seguridad del tratamiento crónico con azitromicina para prevenir exacerbaciones de la EPOC más allá de un año.

La moxifloxacina (400 mg/día durante 5 días) en pulsos cada 8 semanas por 48 semanas, no modificó la frecuencia de exacerbaciones ni otros desenlaces de importancia (hospitalizaciones, mortalidad o calidad de vida)⁽⁴⁷⁷⁾. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con expectoración purulenta la moxifloxacina redujo significativamente el número de exacerbaciones. Los principales eventos adversos asociados al uso de moxifloxacina fueron de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea).

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

Reducción de volumen pulmonar

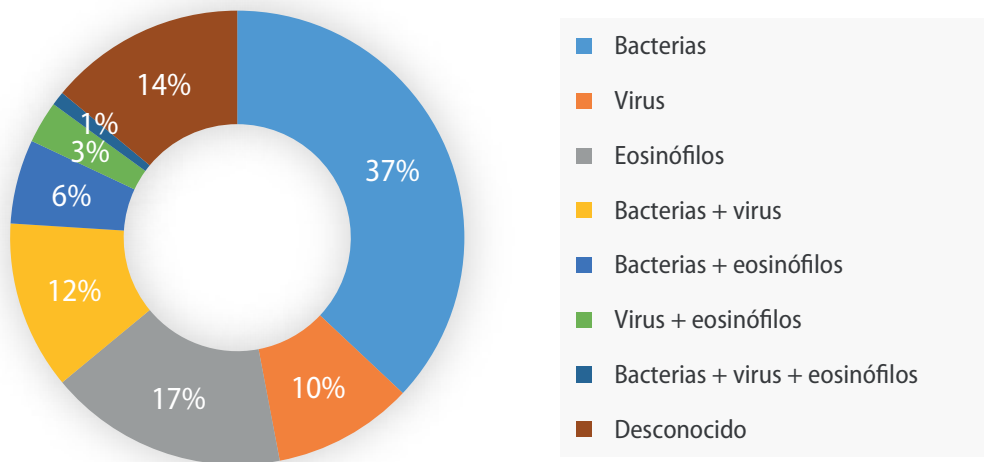
En los pacientes tratados con reducción de volumen pulmonar con válvulas endobronquiales se reporta una tendencia a tener un número menor de exacerbaciones^(414,478,479).

ETIOLOGÍA

Las E-EPOC pueden ser precipitadas por diferentes factores etiológicos (bacterias, virus, eosinófilos, falta de adherencia al tratamiento y cambios en la calidad del aire) siendo los infecciosos los principales. Es necesario tratar de identificar la causa de la exacerbación con la finalidad de guiar el tratamiento médico (tabla 9)^(95,480). Un análisis en racimo utilizando marcadores biológicos de respuestas TH1 o TH2 ha demostrado que podemos dividir las exacerbaciones según su etiología en: de predominio bacteriana, viral, eosinofílica o paucinflamatoria (bajo perfil de biomarcadores en esputo y se relacionan con diferentes etiologías). Cada grupo se asocia con una vía patofisiológica determinada con etiología determinada. En cuanto a las proporciones: la mayoría de las exacerbaciones son bacterianas, seguidas por las mixtas (bacterianas, virales y eosinofílicas en diferentes combinaciones), eosinofílicas puras, virales puras y de causa desconocida (figura 4)⁽⁹⁵⁾.

La adherencia al tratamiento tiene gran impac-

Figura 4.
Etiología de las E-EPOC.



to en la génesis de las exacerbaciones. En un estudio que incluyó pacientes con EPOC, el número de tasas de hospitalización y visitas al médico se redujeron en los pacientes que cumplieron con el tratamiento prescrito⁽⁴⁸¹⁾.

La E-EPOC podría ser inducida por incrementos en la contaminación del aire⁽⁴⁸²⁾. Los efectos de las partículas de diésel, dióxido de azufre (SO₂), ozono (O₃) y dióxido de nitrógeno (NO₂) han sido estudiados. Se han propuesto los posibles mecanismos por los cuales la inflamación de la vía aérea está aumentada con cambios de los síntomas respiratorios crónicos, hospitalizaciones y aumento de la mortalidad en pacientes con EPOC^(483,484). Se ha observado que con este aumento de partículas contaminantes se aumenta el riesgo de exacerbaciones prolongadas y de origen viral⁽⁴⁸⁵⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

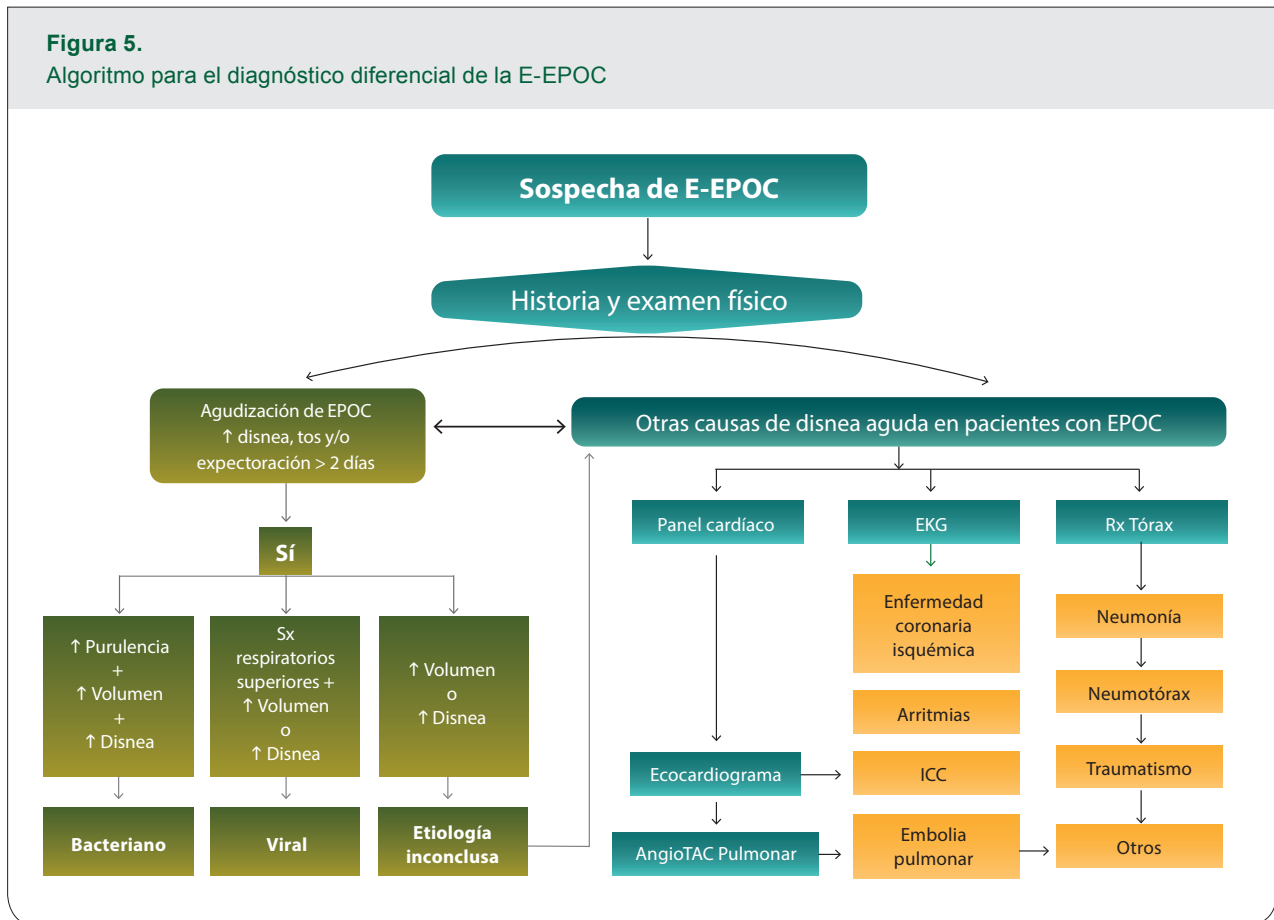
PUNTOS CLAVE:

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

Los síntomas de estas enfermedades agudas pueden simular una E-EPOC por lo que intervenciones diagnósticas específicas en la evaluación inicial ayudan en el diagnóstico diferencial de estas patologías (figura 5).

- **Radiología simple de tórax:** descartar la presencia de neumonía, neumotórax, derrame

Figura 5.
 Algoritmo para el diagnóstico diferencial de la E-EPOC



pleural y fracturas costales o sugiere un componente cardíaco.

- **Electrocardiograma:** presencia de cambios isquémicos, arritmias entre otros.
- **Biomarcadores cardíacos:** evaluación de isquemia, fallo ventricular o sospecha de embolia pulmonar si existe elevación de troponinas, péptido natriurético y dímero D, respectivamente.
- **Ecocardiograma:** evaluación de trastornos de movilidad miocárdica, disfunción de ambos ventrículos e hipertensión pulmonar.
- **Angiotomografía pulmonar:** descartar la presencia de tromboembolismo pulmonar y otras patologías (neumonía, enfisema, fibrosis pulmonar, neoplasias, etc.).

La prevalencia de neumonía radiológica en pacientes con E-EPOC se estima entre 9-35%. En los últimos años se ha observado un aumento de este cuadro comparado con una disminución de E-EPOC sin neumonía. Estos pacientes son más añosos y presentan mayores comorbilidades, usan más recursos de salud con internaciones más prolongadas y en cuidados intensivos con una mayor mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días⁽⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁹⁾.

La prevalencia de embolia pulmonar en pacientes con E-EPOC varía considerablemente, 3% *versus* 5-19% si se estudia a pacientes en la emergencia o ya hospitalizados, respectivamente^(490,491). Una hipoxemia refractaria a la oxigenoterapia debe hacer sospechar una embolia pulmonar.

Eventos cardiovasculares durante la E-EPOC son frecuentes, representando el 30% de las causas de muerte⁽⁴⁹²⁾.

TRATAMIENTO DE E-EPOC

Factores a considerar para decidir la hospitalización

La tabla 9 muestra las variables para decidir dónde tratar el paciente con E-EPOC⁽⁴⁹³⁾. La decisión debe ser individualizada y pueden no estar presentes todas estas variables. La ausencia de estos criterios define el tratamiento ambulatorio.

Tratamiento

Los tratamientos farmacológico y no farmacológico de la E-EPOC no han cambiado mucho en los últimos 10 años incluyendo broncodilatadores, corticosteroides sistémicos, antibióticos, oxigenoterapia y apoyo ventilatorio en los casos graves. Es

Tabla 9.

Criterios de hospitalización en la E-EPOC

Paciente sin capacidad de auto cuidado
Disnea intensa mMRC 4
Disnea grave que no mejora con tratamiento óptimo*
Fracaso de tratamiento ambulatorio
Comorbilidades importantes (diabetes o cardiovasculares)
Antecedente de tres o más exacerbaciones/ hospitalizaciones en el último año
Taquipnea (FR > 30)
Estado de conciencia alterado*
Uso de músculos accesorios
Respiración paradójica*
Inestabilidad hemodinámica*
Aumento de edema periférico
Hipoxemia grave (SpO ₂ < 90%)
Hipercapnia con acidosis respiratoria*

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

importante optimizar este tratamiento para evitar el impacto negativo que significa cada exacerbación.

E-EPOC DE TRATAMIENTO AMBULATORIO

Condiciones generales de los pacientes

- La intensidad de los síntomas no pone en peligro la vida del paciente.
- No tiene enfermedad concomitante o está bien controlada.
- No ha tenido hospitalizaciones por E-EPOC en los seis meses anteriores.
- Tiene apoyo domiciliario adecuado⁽⁴⁹⁴⁾.
- Tolerancia bien la vía oral.

Recomendaciones sobre el tratamiento ambulatorio

- El reconocimiento de los síntomas de exacerbación y su tratamiento temprano se asocian con un periodo de recuperación más corto, mejoría en la calidad de vida, reducción del riesgo de hospitalización, fracaso terapéutico y recurrencias⁽⁴⁹⁵⁾.
- Se recomienda realizar un interrogatorio exhaustivo y examen físico para descartar los diagnósticos diferenciales.
- No se recomienda realizar pruebas de función pulmonar durante la E-EPOC.

Tabla 10.
Factores de riesgo para infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

Deterioro de la función pulmonar ($FEV_1 < 30\%$ de lo esperado)
Bronquiectasias
Aislamiento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en agudización previa
Colonización bronquial por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Tratamiento antibiótico en los tres meses previos o > 4 cursos al año
Hospitalización reciente
Uso de corticosteroide oral (prednisona > 10 mg/día) en las últimas 2 semanas

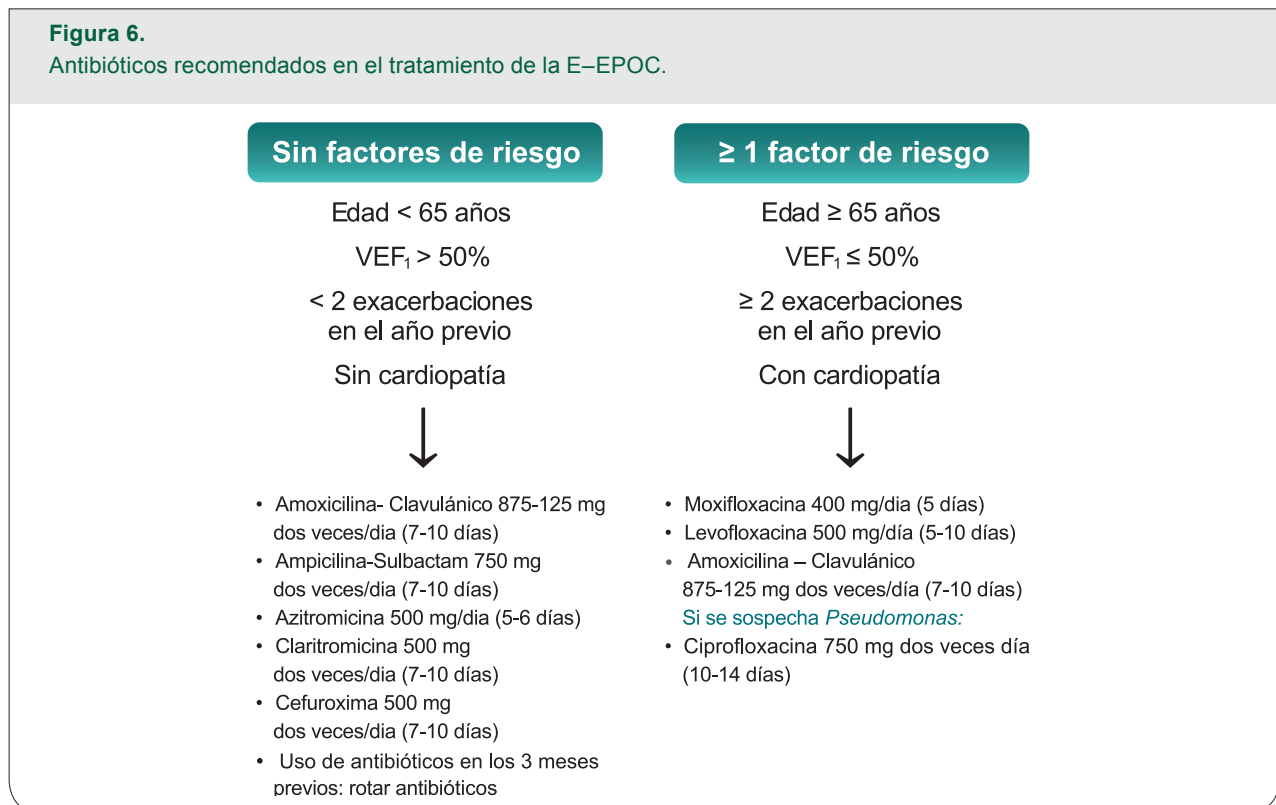
- No se recomienda hacer estudio bacteriológico rutinariamente. La tabla 10 muestra los factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*⁽⁴⁹⁶⁾.
- Se recomienda continuar el tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada y aumentar la frecuencia de los broncodilatadores de acción corta (salbutamol, ipratropio o combinación de ambos) vía aerosol presurizado o nebulizados. No existe evidencia que este último sistema sea mejor. La tabla 11 muestra las dosis recomendadas de los broncodilatadores de acción corta para el tratamiento de la E- EPOC.

Tabla 11.
Broncodilatadores para el tratamiento de la E-EPOC

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

La guía de práctica clínica de la EPOC ALAT-2014⁽⁹⁾ analizó la pregunta clínica en formato PICO sobre el uso de antibióticos en E-EPOC (*¿Son los antibióticos efectivos en todas las exacerbaciones de la EPOC?*)⁽⁹⁾. Las conclusiones y recomendaciones fueron: la evidencia indica que en E-EPOC leves-moderadas se recomienda considerar el uso de antibiótico en pacientes con expectoración purulenta y/o nivel de PCR elevado.

Figura 6.
Antibióticos recomendados en el tratamiento de la E-EPOC.



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

Por lo tanto, se debe considerar el uso de antibióticos en estos casos leves a moderados en forma individual según severidad de la enfermedad y estudios de biomarcadores para identificar si la exacerbación es bacteriana, viral o eosinofílica⁽⁴⁹⁷⁾. Se mantiene la recomendación de considerar el uso de antibióticos (figura 6) en pacientes con expectoración purulenta y/o nivel de PCR elevado por 5-7 días.

- Considerar el uso de corticosteroides sistémicos (prednisona vía oral 30-40 mg/día por 5-7 días o su equivalente) de acuerdo al caso (E-EPOC moderadas)⁽⁴⁹⁸⁻⁵⁰¹⁾. Los estudios incluyen muy pocos pacientes ambulatorios por lo que las recomendaciones en estos casos deben ser tomadas con cautela.

Tiempo de recuperación y seguimiento

Se han descrito dos patrones de presentación de las E-EPOC: las de inicio repentino y las de inicio gradual (aparición de los síntomas en un período de 4 días)⁽⁴³⁹⁾. Existe una gran variabilidad en la historia natural, la frecuencia y el periodo de recuperación de las exacerbaciones entre los pacientes. El tiempo de recuperación de los síntomas y la función pulmonar después de una E-EPOC también es variable y puede ser superior a un mes en algunos casos^(439,502). Otros factores asociados con recuperación tardía (≥ 8 días) son: edad avanzada, antecedentes de exacerbaciones frecuentes, hospitalizaciones previas y comorbilidad cardíaca⁽⁵⁰³⁾.

Durante la E-EPOC es importante instruir al paciente para que consulte nuevamente si no presenta mejoría en las primeras 72 horas. Se recomienda una consulta control dentro de los siguientes 15 días para detectar o prevenir recurrencia de las exacerbaciones^(504,505).

E-EPOC DE TRATAMIENTO INTRAHOSPITALARIO

En pacientes con E-EPOC y criterios de hospitalización se ha recomendado realizar las siguientes evaluaciones⁽⁴⁹³⁾.

- **Historia clínica.** Descartar los diagnósticos diferenciales y determinar si se interna en sala general o en la UCI.

- **Gasometría arterial.** Está indicada ante la presencia de $SpO_2 < 90\%$ en aire ambiente, antecedentes o sospecha clínica de hipercapnia, o criterios de ingreso a UCI (tabla 9).
- **Cultivo de esputo.** Está indicado en pacientes con exacerbación muy grave o pacientes con riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (tabla 10) o bacterias nosocomiales⁽⁵⁰⁶⁾.
- **Evaluación de enfermedades concomitantes.** Es importante evaluar el estado de control de las comorbilidades, en especial las cardiovasculares y diabetes mellitus, y tratarlas adecuadamente. Además, se debe proveer profilaxis para enfermedad tromboembólica y enfermedad péptica. Es importante mantener una adecuada nutrición e hidratación.

Recomendaciones del tratamiento hospitalario de la E-EPOC

La figura 7, en la página siguiente, muestra un esquema del tratamiento hospitalario.

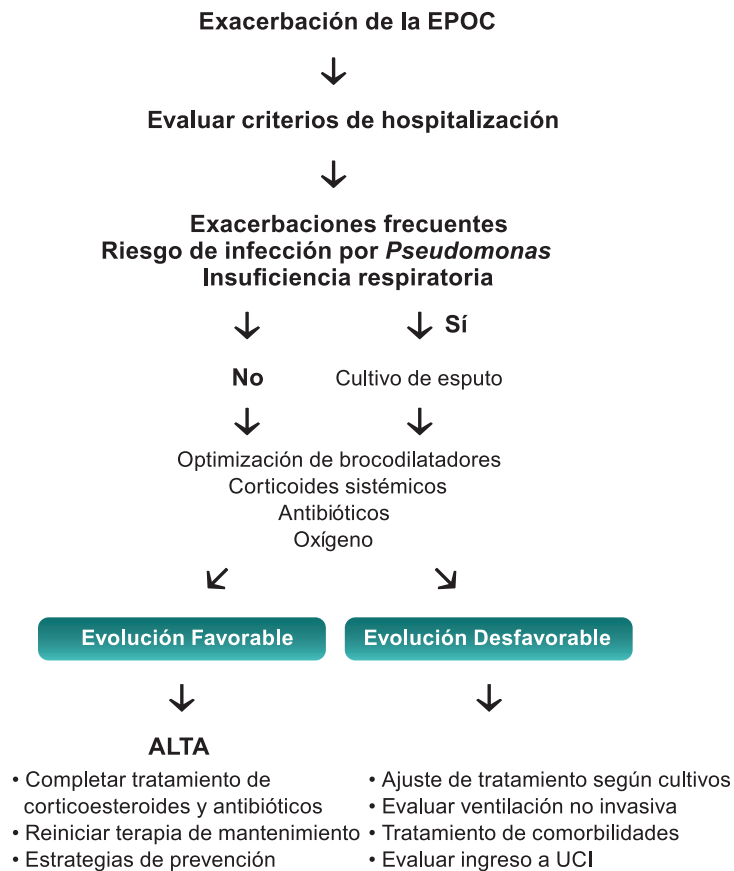
Broncodilatadores

Existe información limitada sobre los beneficios del uso de los broncodilatadores de acción prolongada en el tratamiento de las E-EPOC que ameritan hospitalización⁽⁵⁰⁷⁻⁵¹⁰⁾. A diferencia de lo que sucede en las exacerbaciones leves, esta guía sugiere la suspensión de los mismos e iniciar tratamiento con broncodilatadores de acción corta (salbutamol, ipratropio o combinación) en aerosol o nebulización (tabla 11)⁽⁵¹¹⁾.

Una revisión sistemática que comparó los nebulizadores *versus* MDI presurizado (pMDI) más espaciador o dispositivo de polvo seco (DPI) en terapia broncodilatadora para E-EPOC no encontró diferencias significativas en el cambio del FEV_1 dentro de la hora de tratamiento, aunque hubo una tendencia a mayor beneficio en el FEV_1 más cercano a una hora después de la dosis (diferencia 83 ml; IC 95% 10 a 156, $p=0.03$) a favor del tratamiento con nebulizador, con frecuencia similar de eventos adversos. No se han publicado datos de calidad suficiente que comparen los nebulizadores con los DPI.

En **conclusión**, la falta de evidencia a favor de un modo de administración de los broncodilatadores durante las E-EPOC no proporciona evidencia para favorecer un modo de entrega sobre otro⁽⁵¹²⁾. Los broncodilatadores de acción prolongada se podrán reiniciar una vez que se consiga la estabilidad clínica que permita el uso apropiado de los dispositivos inhaladores.

Figura 7.
Tratamiento hospitalario de la E–EPOC.



Antibióticos

Iniciar antibióticos endovenosos, considerando los patrones de resistencia locales.

La selección inicial de antibiótico se describe en la figura 6. Se necesitan mejores biomarcadores para identificar las exacerbaciones bacterianas y evitar así el uso indiscriminado de antimicrobianos. Algunos algoritmos han incluido a la procalcitonina sérica (punto de corte 25 µg/dL) como guía para el uso de antibióticos, sin embargo, la evidencia es de calidad baja o moderada, por lo que se necesitan más estudios para generalizar su uso⁽⁵¹³⁾.

Una revisión sistemática muestra en términos de eficacia, beneficios consistentes del uso de antibióticos sobre el riesgo de fracaso de tratamiento, estancia hospitalaria y mortalidad en los pacientes con E-EPOC ingresados en UCI⁽⁵¹⁴⁾. En pacientes hospitalizados fuera de UCI con exacerbación grave, el uso de antibióticos redujo los fracasos de

tratamiento, pero no la estancia hospitalaria ni la mortalidad. No se observaron diferencias en fracaso de tratamiento, reingresos y tiempo hasta la próxima exacerbación entre esquemas de tratamiento de corta (5–7 días) y larga duración (10–14 días)^(514,515).

En los casos de exacerbaciones muy graves se recomienda considerar el uso de antibióticos endovenosos β-lactámicos activos frente a *Pseudomonas aeruginosa* (cefepima 2 g c/8 horas, ceftazidima 2 g c/8 horas, piperacilina-tazobactam 4,5 g c/6 horas, imipenem 0,5–1 g c/6–8 horas) o meropenem 0,5–1 g c/6–8 horas, solos o asociados con un aminoglucósido (tobramicina o amikacina), durante los primeros 3 a 5 días. La levofloxacina (750 mg i.v. c/24 horas) o ciprofloxacina (400 mg i.v. c/8 horas) pueden sustituir al aminoglucósido en caso de existir contraindicaciones para el empleo de estos y la cepa sea sensible⁽⁵¹⁶⁾.

Corticosteroides

El uso de corticosteroide endovenoso u oral en exacerbaciones graves sigue la misma pauta del tratamiento ambulatorio.

La guía de práctica clínica de la EPOC ALAT-2014⁽⁹⁾, analizó la pregunta clínica en formato PICO sobre el uso de corticosteroides en E-EPOC (*¿Son los corticosteroides sistémicos (vía oral o parenteral) efectivos en el tratamiento de las E-EPOC?*)⁽⁹⁾. Las conclusiones y recomendaciones fueron: la evidencia indica que el uso de corticosteroides sistémicos, preferentemente por vía oral y a dosis equivalente de 40 mg/día de prednisona por 5-10 días, es eficaz y segura en el tratamiento de las exacerbaciones. Se recomienda usar de rutina la vía oral, y limitar el uso de la vía parenteral.

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

La eficacia clínica de la budesonida nebulizada (1-2 mg c/6 horas) sobre la función pulmonar y gases arteriales es similar a la prednisona oral (40 mg/día), sin el problema de hiperglucemia pero con un costo superior y mayor complejidad en su administración^(1,517-519).

Metilxantinas

El uso de metilxantinas (teofilina o aminofilina) en las E-EPOC no mejora los síntomas, la función pulmonar ni la evolución hospitalaria^(340,520).

Oxigenoterapia

Se recomienda iniciar oxigenoterapia cuando el paciente presenta $SpO_2 < 90\%$ o $PaO_2 < 60$ mmHg.

No hay suficiente evidencia para apoyar diferentes modalidades de administrar el oxígeno en el ámbito pre-hospitalario de la E-EPOC^(521,522). Sin embargo, se ha sugerido que el uso de oxígeno titulado en la ambulancia para mantener una SpO_2 entre 88-92% se asocia con disminución en la mortalidad y menor incidencia de acidosis hipercápnica, sin efecto en los requerimientos de ventilación mecánica ni estancia hospitalaria.

Se recomienda seguir las siguientes pautas de tratamiento con oxígeno, tanto en el ámbito pre como intrahospitalario:

- Titular oxígeno vía cánula nasal (iniciar con 2 litros por minuto) o máscara de Venturi (FiO_2

0,24-0,28) para mantener una $SpO_2 > 88\%$ o $PaO_2 > 60$ mmHg sin provocar acidosis respiratoria ($pH < 7,30$), evaluada con gasometría a los 30 minutos de iniciada la terapia. Usar aire comprimido y no oxígeno al realizar las nebulizaciones para evitar la elevación de la $PaCO_2$ y acidosis respiratoria en pacientes con hipercapnia previa. Actualmente existe un equipo ($FreeO_2$) que realiza ajustes automatizados en el flujo de oxígeno para limitar los episodios de hipo/hiperoxia disminuyendo así la estancia hospitalaria⁽⁵²³⁾.

- En aquellos pacientes que persisten con hipoxemia se puede considerar la administración de FiO_2 más altas, controlando que no provoquen hipercapnia y/o iniciar soporte ventilatorio.

Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI)

La VMNI es un método para proveer asistencia respiratoria sin necesidad de intubación endotraqueal. El uso de VMNI es más costo efectivo que el tratamiento estándar y en lugares donde existe un equipo profesional experimentado se puede llevar a cabo fuera de la UCI. Una revisión sistemática que compara VMNI *versus* tratamiento convencional en las E-EPOC muestra disminución de la mortalidad (46%), de la necesidad de intubación (65%), del tiempo de hospitalización (3,39 días menos), trabajo respiratorio, acidosis respiratoria y oxigenación en la primera hora de uso y menor número de complicaciones⁽⁵²⁴⁾.

La VMNI se recomienda como primera elección en las E-EPOC con insuficiencia respiratoria hipercápnica que no responden a terapia convencional y en centros donde existe esta modalidad ventilatoria y un equipo profesional experimentado⁽⁵²⁴⁾.

Los criterios de inclusión y sus contraindicaciones relativas se describen en la tabla 12. A pesar de estos criterios estandarizados y mayor experiencia en el uso de VMNI fuera de las unidades de cuidados intensivos, aún se reportan fallos en su utilización en 20-30% de los casos, lo cual está asociado a peores desenlaces^(525,526). Es primordial establecer criterios que predican el fallo del uso de VMNI (edad joven, niveles bajos de bicarbonato y $PaCO_2$ bajos con lactatos elevados al inicio de la VMNI, taquicardia, acidosis persistente y evidencia por ultrasonido de disfunción diafragmática a 1 hora del inicio de VMNI)⁽⁵²⁷⁾.

Es necesario evaluar los cambios de la frecuencia respiratoria, PCO_2 , pH, Glasgow a la hora y 2 horas después de iniciar la VMNI. Si el paciente no mejora, proceder a intubar y conectar a ventilación

Tabla 12.

Selección de pacientes para Ventilación Mecánica No Invasiva

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

mecánica invasiva⁽⁵²⁵⁾. El uso de estos criterios más estrictos para seleccionar candidatos para VMNI puede mejorar los resultados clínicos.

Una vez iniciada esta modalidad ventilatoria, se debe considerar el tiempo de retiro. Un estudio aleatorizado comparo el retiro inmediato *versus* 3 noches adicionales de VMNI una vez controlada la acidosis y con parámetros de estabilización presentes⁽⁵²⁸⁾. No se observaron diferencias entre las mismas, pero se requieren más estudios para clarificar la mejor modalidad de retiro de la VMNI en E-EPOC.

Si el paciente con E-EPOC requirió intubación, el uso de VMNI en el destete ha demostrado una reducción en mortalidad, fallo en destete, neumonía asociada a ventilación mecánica, duración de intubación, traqueostomía, re-intubación, estadía en cuidados intensivos y hospitalaria^(529,530).

La evidencia para el uso domiciliario de VMNI en pacientes que sufrieron insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda y permanecieron hipercápnicos después del evento agudo sigue creciendo. Estudios recientes concluyen que en pacientes que permanecen hipercápnicos (PaCO₂ >53 mmHg) 2-4 semanas después del evento agudo, se benefician con el uso combinado de VMNI titulada con presiones altas (I-PAP 24 cmH₂O y E-PAP de 4 cmH₂O) y oxigenoterapia ambulatoria estándar. El uso de VMNI en los fenotipos de exacerbadores frecuentes y EPOC con obesidad y síndrome de apneas obstructivas del sueño disminuye futuras exacerbaciones, readmisiones y mortalidad^(426,531,532).

Ventilación Mecánica Invasiva

Los criterios de intubación y ventilación mecánica invasiva se muestran en la tabla 13.

Tabla 13.

Criterios de intubación y ventilación invasiva

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

Criterios de alta hospitalaria

El alta hospitalaria se considerará cuando se ha producido la estabilidad clínica y gasométrica que le permita al paciente controlar su enfermedad en el domicilio, aunque persista hipoxemia leve y/o hipercapnia sin alteración del pH^(533,534). Siempre será recomendable una visita médica a las dos semanas siguientes al alta ya que en este período una cuarta parte de los pacientes puede presentar un empeoramiento con mayor riesgo de readmisiones^(422,504,505,535).

Rehabilitación pulmonar en E-EPOC

La rehabilitación pulmonar (RP) puede efectuarse con seguridad durante las E-EPOC graves en la medida que el estado del paciente lo permita⁽⁵³⁶⁻⁵³⁸⁾. Los resultados de algunos estudios sugieren que la RP es una intervención efectiva y segura para reducir los ingresos hospitalarios, la mortalidad y mejorar la calidad de vida en los pacientes con EPOC que han sufrido recientemente una exacerbación⁽⁵³⁹⁾.

Por la heterogeneidad en los estudios, existe controversia si la RP temprana intrahospitalaria *versus* la tardía (> 3 semanas post-exacerbación) presentan la misma seguridad y desenlaces deseados⁽⁵³⁸⁻⁵⁴³⁾. El entrenamiento de resistencia del cuádriceps, la estimulación eléctrica neuromuscular y la movilización precoz de los pacientes han demostrado que traen beneficios medibles en la fuerza del cuádriceps, caminata de 6 minutos, balance y calidad de vida⁽⁵⁴⁴⁻⁵⁴⁶⁾. Por consiguiente, la RP debe indicarse de acuerdo a las posibilidades de cada paciente, pero con mayor cautela en los estadios tempranos y de mayor gravedad de la exacerbación.

Comorbilidades en la EPOC

La comorbilidad es definida por la presencia de uno o más desórdenes o enfermedades concomitantes con la enfermedad de base, independientemente de que estén directamente relacionados con ella o con su historia natural^(281,282).

Los pacientes con EPOC presentan más comorbilidades que los controles pareados sin EPOC (aproximadamente 1,5 veces más)⁽⁵⁴⁷⁻⁵⁴⁹⁾ y es relevante definir el impacto que tienen en los desenlaces finales: mortalidad, exacerbaciones, calidad de vida, tratamientos adicionales, costos, etc. Esto nos conduce a desarrollar dos aspectos cruciales para entender la importancia de otras enfermedades en el paciente con EPOC: la frecuencia prevalencia y el impacto que tienen sobre los desenlaces.

Otro componente a considerar es la sintomatología, ya que algunas manifestaciones pueden ser características de la comorbilidad (por ejemplo, la epigastralgia urente en el reflujo gastroesofágico) o ser compartidas e incluso amplificadas con la EPOC (tos en el mismo caso del reflujo, disnea en la insuficiencia cardiaca, astenia en la depresión, etc.).

Al menos 9 de cada 10 pacientes con EPOC reportan una o más condiciones crónicas adicionales⁽⁵⁶⁰⁾. Su frecuencia es de 4 a 6^(224,550). No están relacionadas al grado de obstrucción en la vía aérea^(131,550). Por la frecuencia, impacto y diagnóstico diferencial complejo se hace énfasis en las patologías cardiovasculares y respiratorias.

Enfermedad cardiovascular

Es la más prevalente^(224,550), aunque presenta un sub-diagnóstico importante⁽⁵⁵¹⁾. La hipertensión arterial es la enfermedad crónica más reportada en pacientes con EPOC. La insuficiencia cardiaca representa un reto para el clínico, ya que el deterioro de la función cardiaca compromete la respiratoria y sus síntomas pueden ser muy parecidos a la E-EPOC⁽⁵⁵²⁾, por estos motivos es frecuente la necesidad de apoyo en biomarcadores (PNB) o

imágenes (ecocardiograma) para poder guiar la terapéutica. En un meta-análisis, el diagnóstico de cardiopatía isquémica se incrementa más de dos veces en pacientes con EPOC (OR 2,28; IC 95%: 1,76-2,96; $p < 0,0001$), el riesgo de arritmias casi se duplica (OR 1,94; IC 95%: 1,55-2,43; $p < 0,0001$) y las alteraciones de la circulación pulmonar aumentan 5,14 veces (IC 95%: 4,07-6,50; $p < 0,0001$)⁽²⁹³⁾. La presencia de hipertensión pulmonar en pacientes con EPOC no requiere tratamientos específicos, el control de la hipoxemia así como el tratamiento de la obstrucción en la vía aérea mejoran la sobrecarga de presión que existe en las cavidades derechas⁽⁵⁵³⁾.

La hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica y las arritmias, deben ser tratadas según las guías de cada una de esas condiciones.

En una cohorte de pacientes con EPOC, la prevalencia de enfermedad arterial periférica fue 8,8%, mayor que la encontrada en pacientes sin EPOC⁽⁵⁵⁴⁾.

Las exacerbaciones de la EPOC incrementan al doble el riesgo de eventos cardiovasculares en los 30 días siguientes, incluso, este riesgo se mantiene elevado hasta un año después de la exacerbación⁽⁵⁵⁴⁾.

Cáncer de pulmón

La EPOC y el cáncer (CA) de pulmón comparten factores de riesgo en común. Sin embargo, existe una interacción entre estas dos entidades más allá del tabaco; aproximadamente, 50% de los pacientes con CA de pulmón tienen EPOC, lo cual corresponde a una prevalencia 6 veces mayor comparado con un grupo control de fumadores sin EPOC⁽⁵⁵⁵⁾. La EPOC representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CA de pulmón, siendo más frecuente este CA en pacientes con obstrucción de la vía aérea, que en fumadores sin obstrucción^(556,557). El riesgo aumenta con el gra-

do de obstrucción (desde 38% en el grupo con menor obstrucción, hasta 136% en el de mayor), y es más acentuado en mujeres⁽⁵⁵⁶⁾. Este efecto bidireccional de riesgo incrementado entre ambas condiciones, sugiere la existencia de mecanismos comunes como predisposición genética, envejecimiento prematuro del pulmón, estrés oxidativo, alteraciones epigenéticas, etc.⁽⁵⁵⁸⁾. En pacientes con EPOC un IMC < 25 m/kg², la edad avanzada (> 60 años), un alto consumo de cigarrillos (> 60 paquetes/año) y la presencia de enfisema (evaluado por tomografía o difusión CO), representan factores de riesgo independientes para la aparición de CA⁽⁵⁵⁹⁻⁵⁶¹⁾.

Asma

La relación entre EPOC y asma ha conducido a plantear la superposición de ambas condiciones^(202,562,563). No existe una definición consensuada sobre los criterios diagnósticos y su prevalencia depende de varios factores como la edad de la población estudiada, el tipo de estudio (poblacional o cohorte), criterios de inclusión (exámenes de laboratorio y/o espirometría) y la definición de asma utilizada (historia médica, antecedente personal, espirometría, sibilancias, etc.).

La prevalencia de esta superposición varía entre 12 y 55% de los pacientes con EPOC. El estudio PLATINO en población general mostró una prevalencia de 1,8%⁽¹⁴⁸⁾ y el estudio PUMA en atención primaria, reportó una prevalencia de 5,3% si se tomaba en cuenta sólo el antecedente de asma como criterio diagnóstico, y 2,3% al usar criterios más restrictivos (presencia de sibilancias más respuesta al broncodilatador en la espirometría > 200 ml)⁽⁵⁶⁴⁾.

Aunque no existen criterios universales para definir superposición Asma - EPOC la misma es planteable en pacientes adultos con obstrucción fija de la vía aérea (FEV₁/FVC < 0,7) y exposición a factores de riesgo (tabaco, biomasa), que presenta una o más características de asma (respuesta aguda del FEV₁ al broncodilatador > 15% y 400 ml, eosinofilia ≥ 300 eosinófilos/μl).

Pregunta

¿Los pacientes con EPOC y antecedente de asma tienen diferentes desenlaces clínicos que los pacientes con EPOC sin antecedente de asma?

Justificación

Asma y EPOC son dos enfermedades de alta prevalencia que comparten características clínicas, por lo que se infiere que puedan tener una misma base biológica^(565,566).

Los resultados de los análisis de la literatura emergente sobre la influencia del antecedente de asma en los pacientes con EPOC en los diferentes desenlaces (función pulmonar, exacerbaciones, calidad de vida, uso de recursos de salud y mortalidad) son diversos y muchas veces controversiales^(567,568). Surge entonces la necesidad de analizar, de manera sistemática, el impacto clínico que tiene el diagnóstico previo de asma en un paciente con EPOC.

Selección de Búsqueda

Se capturaron 698 referencias (MeSh: 408; Tripdatabase: 290), seleccionando 7 estudios para responder la pregunta (4 estudios de cohorte^(208,569-571) y 3 transversales^(146,572,573)).

Resumen de la evidencia

Los 6 estudios que evalúan exacerbaciones en el grupo de pacientes con EPOC y antecedente de asma previa al diagnóstico de EPOC, coinciden en reportar un aumento significativo de las exacerbaciones en estos pacientes^(146,208,569,571,572). Los resultados de un estudio de cohorte muestran que el riesgo para ingresos hospitalarios debido a exacerbaciones de asma o EPOC fue mayor en los pacientes con superposición de asma-EPOC en particular con asma de inicio tardío (HR 39,5; IC95%: 25,9-60,1 en asma-EPOC con asma de inicio temprano y HR 83,5; IC 95%: 61,7-112,9 en asma-EPOC con asma de inicio tardío) y en solo EPOC (HR 23,8; IC 95%: 17,4-33,5) en comparación con individuos que nunca fumaron sin enfermedad pulmonar⁽²⁰⁸⁾. Resultados similares fueron reportados en otro estudio de cohorte, el cual muestra que, en una población de pacientes con EPOC diagnosticada por un médico, los antecedentes de asma se asociaron significativamente con mayor riesgo de hospitalizaciones debido a la EPOC y otras enfermedades respiratorias (HR 1,53 IC95%: 1,29-1,82, y HR 1,63 IC95%: 1,14-1,88, respectivamente)⁽⁵⁶⁹⁾.

Otros estudios en diferentes poblaciones, incluido uno en Latinoamérica, también reportan la

asociación de superposición asma-EPOC con mayor frecuencia de exacerbaciones^(146,572,573).

En relación al deterioro en la función pulmonar, los resultados de un estudio de cohorte indican que el antecedente de asma en pacientes con EPOC no afecta la tasa de declinación de la función pulmonar⁽⁵⁷¹⁾. Otro estudio de cohorte muestra que la tasa de declinación ajustada del FEV₁ en los pacientes con superposición asma - EPOC y asma de inicio temprano fue de 27,3 ml por año, similar a la de los fumadores sanos (20,9 ml; p=0,19). Sin embargo, la declinación del FEV₁ en asma-EPOC con asma de aparición tardía fue 49,6 ml por año, mayor que la declinación en el asma - EPOC con asma de inicio temprano, la declinación de solo EPOC (39,5 ml) por año, y la de fumadores sanos⁽¹⁴³⁾.

En cuanto a mortalidad, un estudio de cohorte mostró que en pacientes con EPOC diagnosticada por un médico, el antecedente de asma no se asoció con incremento en la mortalidad por todas las causas⁽⁵⁶⁹⁾. Otro estudio muestra que la esperanza de vida comparada con personas no fumadoras sanas fue: 9,3 años (5,4-13,1) menor en los participantes con superposición asma - EPOC con asma de inicio temprano, 12,8 años (11,1-14,6) menor en las personas con asma - EPOC con asma de inicio tardío, 10,1 años (8,6-11,5) menor en aquellos con solo EPOC (todos p < 0,0001)⁽²⁰⁸⁾.

En evaluación de calidad de vida dos estudios muestran resultados disímiles. En un estudio de corte transversal, la puntuación del SGRQ fue significativamente mayor (peor calidad de vida) para el grupo que presentó antecedente de asma en comparación con el grupo que no tuvo este antecedente (puntos del SGRQ 44,0 ± 21,9 vs. 38,6 ± 20,5; p= 0,0075, respectivamente)⁽¹⁴⁶⁾. Sin embargo, otro estudio de cohorte mostró que los pacientes con superposición asma - EPOC en comparación con sujetos con EPOC solo, presentaron una mejoría estadística pero no clínicamente significativa en la puntuación total de SGRQ (β -2,89 puntos; p= 0,007)⁽⁵⁷¹⁾.

Un estudio que analizó los costos comparativos entre pacientes con EPOC solo y aquellos con EPOC e historial de asma mostró que el diagnóstico previo de asma se asoció a un incremento de costo total (540,7 dólares canadienses adicionales, por paciente/año) explicado por aumento en el uso de medicamentos y servicios ambulatorios⁽⁵⁷⁰⁾.

Conclusiones y recomendaciones

Las evidencias indican que en los pacientes con EPOC el antecedente previo de asma condiciona

un aumento en las exacerbaciones, en las hospitalizaciones por exacerbaciones, el uso de recursos de salud, así como mayor declinación de la función pulmonar en los pacientes con coexistencia asma - EPOC relacionada con asma de aparición tardía.

EVIDENCIA ALTA de que los pacientes con EPOC y antecedente de asma tienen en comparación con los pacientes con EPOC sin antecedente de asma aumento en la frecuencia de exacerbaciones y del uso de recursos sanitarios. Los pacientes con superposición asma-EPOC con asma de aparición tardía presentan mayor deterioro de la función pulmonar.

EVIDENCIA MODERADA de que el antecedente de asma no incrementa la mortalidad. **RECOMENDACIÓN FUERTE** para la búsqueda activa del antecedente de asma en los pacientes con diagnóstico de EPOC.

Bronquiectasias

La prevalencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC varía entre 20,8 y 57,2%, con una relación positiva lineal según la gravedad de la obstrucción: mayor presencia de bronquiectasias en los más graves⁽⁵⁷⁴⁾. El meta-análisis de Ni et al.⁽⁵⁷⁵⁾ describe las características clínicas diferenciales de los pacientes con EPOC que tienen bronquiectasias mayor expectoración, más exacerbaciones, peor función pulmonar, biomarcadores inflamatorios elevados y colonización por microorganismos potencialmente patógenos.

Las bronquiectasias parecen incrementar la mortalidad^(574,576). Sin embargo, el hallazgo no es consistente en todos los estudios^(577,578). La calidad de vida está deteriorada por la presencia de bronquiectasias, casi el doble de los pacientes con EPOC y bronquiectasias tienen un valor de CAT > 10 comparado con los pacientes sin la comorbilidad⁽⁵⁷⁴⁾.

En relación al tratamiento del paciente con ambas condiciones, no hay ensayos clínicos que orienten este aspecto, ya que la presencia de bronquiectasias ha sido un criterio de exclusión usual. A pesar de esta limitante, el uso de esteroides inhalados debería evitarse en pacientes con infecciones respiratorias bajas recurrentes y/o colonización bacteriana; su uso a dosis baja puede considerarse en pacientes con eosinófilos séricos elevados y/o hiperreactividad bronquial⁽⁵⁷⁴⁾.

Los esquemas de macrólidos y el roflumilast

pueden ser alternativas adicionales a la terapia broncodilatadora⁽⁵⁷⁴⁾.

Apnea del sueño

La asociación entre las dos patologías es conocida como síndrome de superposición y no es más prevalente en la EPOC con relación a la población general, pero la presencia de las dos condiciones en un mismo paciente empeora la desaturación de oxígeno durante el sueño⁽⁵⁷⁹⁾. No obstante, otro estudio en EPOC moderado a grave (FEV₁ 41%) encontró mayor prevalencia de apnea obstructiva del sueño⁽⁵⁸⁰⁾. Es probable que algunos fenotipos de la EPOC, como la bronquitis crónica, tengan mayor asociación con apnea del sueño que otros como el predominio de enfisema⁽⁵⁸¹⁾. El tratamiento del síndrome de superposición debe incluir broncodilatadores de acción larga, oxígeno suplementario y ventilación no invasiva⁽⁵⁸²⁾.

Enfermedad psiquiátrica

En pacientes con EPOC la prevalencia de depresión es mayor comparada con la población control (23,1% vs. 16,8%)⁽⁵⁸³⁾. Similar tendencia, se describe con ansiedad (85% mayor). Ambas tienen un impacto negativo en varios desenlaces: mayor mortalidad^(224,583) más exacerbaciones, menor capacidad funcional y peor tolerancia al ejercicio^(582,584). No hay evidencia que indique tratamiento diferente de estas comorbilidades cuando están presentes en un paciente con EPOC. Intervenciones en el estilo de vida que involucran el ejercicio físico mejoran los síntomas de depresión y ansiedad⁽⁵⁸⁵⁾.

Reflujo gastro-esofágico (RGE)

Si bien se ha señalado que la prevalencia de síntomas compatibles con (RGE) en los pacientes con EPOC es similar a la población control⁽⁵⁸⁶⁾, hay estudios que muestran una mayor frecuencia de los mismos en estos pacientes^(587,588). Se ha reportado una prevalencia entre 26 y 29%^(589,590). El aspecto más relevante entre estas dos condiciones consiste en el aumento de las E-EPOC en pacientes con RGE, representando un factor de riesgo independiente^(589,591). También puede aumentar los síntomas respiratorios y deteriorar la calidad de vida⁽⁵⁸⁹⁾. El impacto del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones sobre la frecuencia de las exacerbaciones es controvertido^(589,591).

Comorbilidades en la EPOC y pronóstico de la enfermedad

Los desenlaces mejor evaluados para explorar el impacto de las comorbilidades en los pacientes con EPOC son calidad de vida^(220,592-594), exacerbaciones^(288,595,596) y mortalidad^(224,288,595).

Un estudio (COPDGene con validación externa en SPIROMICS) muestra que la presencia de 3 o más comorbilidades se relaciona con peor calidad de vida, más exacerbaciones, menor distancia recorrida en la C6M y más disnea⁽⁵⁹⁷⁾.

El índice de comorbilidad de la EPOC (COTE)⁽²²⁴⁾ (tabla 4, capítulo 3), muestra 12 patologías que se asocian significativamente a mortalidad y que reciben un puntaje según la fortaleza de la asociación. Una explicación detallada de las comorbilidades incluidas en este índice, así como de la escala de puntos se muestran en la sección de evaluación de comorbilidades del capítulo 3 (tabla 4). Otros índices como CODEX⁽⁵⁹⁸⁾, predice sobrevida y reingreso en pacientes internados por una E-EPOC.

En cuanto a las E-EPOC, estudios en atención primaria^(288,596) como en centros especializados⁽⁵⁹⁵⁾ evidencian una relación entre la presencia de comorbilidades y el aumento de E-EPOC. Las comorbilidades que presentan una asociación más fuerte con ≥ 2 exacerbaciones/año son cáncer de pulmón, insuficiencia cardiaca, enfermedad prostática y depresión, en ese orden⁽²⁸⁸⁾. Otro estudio muestra que las comorbilidades más relacionadas fueron insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, osteoporosis, enfermedad cerebrovascular y depresión/ansiedad⁽⁵⁹⁶⁾.

Las comorbilidades deterioran la calidad de vida de los pacientes en general⁽⁵⁹⁹⁾. En la EPOC la presencia de 1 o más comorbilidades impacta significativamente la calidad de vida⁽⁵⁹²⁾. En población afro-americana (GOLD 2-4)⁽⁶⁰⁰⁾, las patologías que se asociaron con una diferencia mayor a 4 puntos del Cuestionario de Saint George fueron apnea del sueño, enfermedad cerebrovascular y reflujo gastroesofágico. Se desarrolló el índice COMCOLD⁽⁵⁹³⁾ en el cual depresión, ansiedad, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía sintomática, fueron las comorbilidades asociadas a peor calidad de vida.

Referencias

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:557–82.
2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:324–35.
3. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155:179–91.
4. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, Rocker G, Balter M, Bailey P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J.* 2011;18:69–78.
5. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care.* 2006;18:167–76.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:395–400.
7. Glasziou P, Del Mar CH, Salisbury J. Evidence-based Medicine Workbook. Finding and applying the best evidence to improve patient care. BMJ Publishing Group; 2003.
8. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest.* 2006;129:174–81.
9. Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, Schiavi E, Rey MA, Jardim J, et al. Guía de práctica clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ALAT-2014: Preguntas y respuestas. *Arch Bronconeumol* 2015;51:403–16.
10. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1015–21.
11. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:44–52.
12. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med.* 2011;365:1184–92.
13. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23:932–46.
14. Hurd SS, Lenfant C. COPD: good lung health is the key. *Lancet.* 2005;366:1832–4.
15. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095–128.
16. Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Viegi G, Cruz a a, Khaltaev N, et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J.* 2010;36:995–1001.
17. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* 2007;370:765–73.
18. Ford ES, Mannino DM, Zhao G, Li C, Croft JB. Changes in mortality among US adults with COPD in two national cohorts recruited from 1971-1975 and 1988-1994. *Chest.* 2012;141:101–10.
19. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:457–94.
20. Ford ES, Croft JB, Mannino DM, Wheaton AG, Zhang X, Giles WH. COPD surveillance--United States, 1999-2011. *Chest.* 2013;144:284–305.
21. Gershon AS, Wang C, Wilton AS, Raut R, To T. Trends in chronic obstructive pulmonary disease prevalence, incidence, and mortality in ontario, Canada, 1996 to 2007: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2010;170:560–5.
22. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2000;160:1683–9.
23. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000;118:981–9.
24. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:753–60.
25. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007;370:741–50.
26. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest.* 2015;148:971–85.
27. Martínez CH, Mannino DM, Jaimes FA, Curtis JL, Han MK, Hansel NN, et al. Undiagnosed Obstructive Lung Disease in the United States. Associated Factors and Long-term Mortality. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:1788–95.
28. Llordés M, Jaén A, Almagro P, Heredia JL, Morera J, Soriano JB, et al. Prevalence, Risk Factors and Diagnostic Accuracy of COPD Among Smokers in Primary Care. *COPD.* 2015;12:404–12.
29. Labonté LE, Tan WC, Li PZ, Mancino P, Aaron SD, Benedetti A, et al. Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease Contributes to the Burden of Health Care Use. Data from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:285–98.
30. Casas Herrera A, Montes de Oca M, López Varela MV, Aguirre C, Schiavi E, Jardim JR, et al. COPD Underdiagnosis and Misdiagnosis in a High-Risk Primary Care Population in Four Latin American Countries. A Key to Enhance Disease Diagnosis: The PUMA Study. *PLoS One.* 2016;11:e0152266.
31. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366:1875–81.
32. Caballero A, Torres-duque CA, Jaramillo C, Sanabria F, Osorio P, Orduz C, et al. Prevalence of COPD in Five Colombian Cities Situated at Low, Medium and high altitude (PREPOCOL Study). *Chest.* 2008;133(2):343–49.
33. Echazarreta AL, Arias SJ, Del Olmo R, Giugno ER, Colodenco FD, Arce SC, et al. Prevalence of COPD in 6 Urban Clusters in Argentina: The EPOC.AR Study. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:260–9.
34. Jaganath D, Miranda JJ, Gilman RH, Wise RA, Diette GB, Miele CH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and variation in risk factors across four geographically diverse resource-limited settings in Peru. *Respir Res* 2015;16:40.
35. Pérez-Padilla R, Hallal PC, Vázquez-García JC, Muiño A, Márquez M, López MV, et al. Impact of bronchodilator use on the prevalence of COPD in population-based samples. *COPD.* 2007;4:113–20.
36. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, Lopez-Varela MV, Montes de Oca M, Muiño A, et al. Reliability of FEV1/FEV6 to Diagnose Airflow Ob-

- struction Compared with FEV1/FVC: The PLATINO Longitudinal Study. *PLoS One*. 2013;8:e67960.
37. Menezes AMB, Pérez-Padilla R, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, Muiño A, Valdivia G, et al. FEV1 is a Better Predictor of Mortality than FVC: The PLATINO Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9:e109732.
 38. Menezes AM, Lopez M V, Hallal PC, Muiño A, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Prevalence of smoking and incidence of initiation in the Latin American adult population: the PLATINO study. *BMC Public Health*. 2009;9:151.
 39. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*. 1991;303:671–5.
 40. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JHM, Grenier PA, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1539–49.
 41. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007;370:758–64.
 42. Lawlor DA. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:851–8.
 43. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373:111–22.
 44. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a meta-analysis. *Chest*. 2010;138:20–31.
 45. Po JYT, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011;66:232–9.
 46. Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, Smith WCS, Ayres JG. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65:221–8.
 47. Regalado J, Pérez-Padilla R, Sansores R, Páramo Ramirez JI, Brauer M, Paré P, et al. The effect of biomass burning on respiratory symptoms and lung function in rural Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:901–5.
 48. Lindberg A, Jonsson A-C, Rönmark E, Lundgren R, Larsson L-G, Lundbäck B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest*. 2005;127:1544–52.
 49. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139:752–63.
 50. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738–46.
 51. Jordan RE, Cheng KK, Miller MR, Adab P. Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease: cross-sectional analysis of data from the Health Survey for England. *BMJ Open* 2011;1:e000153.
 52. Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:122–9.
 53. Downs SH, Schindler C, Liu L-JS, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med*. 2007;357:2338–47.
 54. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J*. 1997;10:1064–71.
 55. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for the elderly in Detroit, Michigan. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:648–55.
 56. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1179–84.
 57. Miller MR, Jordan RE, Adab P. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2011;66:921–2.
 58. Lopez Varela M V, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muiño a, Perez-Padilla R, Tálamo C, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2010;36:1034–41.
 59. de Torres JP, Casanova C, Hernández C, Abreu J, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest*. 2005;128:2012–6.
 60. de Torres JP, Cote CG, López M V, Casanova C, Díaz O, Marin JM, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:528–35.
 61. Martínez FJ, Curtis JL, Sciruba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:243–52.
 62. Dransfield MT, Washko GR, Foreman MG, Estepar RSJ, Reilly J, Bailey WC. Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD. *Chest*. 2007;132:464–70.
 63. Celli B, Vestbo J, Jenkins CR, Jones PW, Ferguson GT, Calverley PM A, et al. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:317–22.
 64. Gonzalez A V, Suissa S, Ernst P. Gender differences in survival following hospitalisation for COPD. *Thorax*. 2011;66:38–42.
 65. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2645–53.
 66. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez M V, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007;30:1180–5.
 67. Amaral AFS, Coton S, Kato B, Tan WC, Studnicka M, Janson C, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J*. 2015;46:1104–12.
 68. Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. *Respiration* 2013;86:76–85.
 69. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2015;32:138–46.
 70. Chung K-P, Chen J-Y, Lee C-H, Wu H-D, Wang J-Y, Lee L-N, et al. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:549–56.
 71. Lee C-H, Lee M-C, Lin H-H, Shu C-C, Wang J-Y, Lee L-N, et al. Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012;7:e37978.
 72. Hwang Y II, Kim JH, Lee CY, Park S, Park YB, Jang SH, et al. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2014;6:471–6.
 73. Silverman EK, Miletich JP, Pierce JA, Sherman LA, Endicott SK, Broze GJ, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency. High prevalence in the St. Louis area determined by direct population screening. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:961–6.
 74. Campos M, Shmuel D, Walsh J. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency in the US. *Am J Med*. 2012;125:623–4.
 75. Lascano JE, Campos MA. The important role of primary care providers in the detection of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Postgrad Med*. 2017;129:889–95.
 76. Calle Rubio M, Soriano JB, López-Campos JL, Soler-Cataluña JJ, Alcázar Navarrete B, Rodríguez González-Moro JM, et al. Testing for alpha-1 antitrypsin in COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: A multilevel, cross-sectional analysis of the EPOCONSUL study. *PLoS One*. 2018;13:e0198777.
 77. Beletic A, Dudvarski-Ilic A, Milenkovic B, Nagorni-Obradovic L, Lujic M, Djordjevic V, et al. Is an integrative laboratory algorithm more effective in detecting alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with premature chronic obstructive pulmonary disease than AAT concentration based screening approach? *Biochem Medica*. 2014;24:293–8.
 78. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:693–718.
 79. 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. *Lancet Glob Heal*. 2018;6:e193–202.
 80. Madeddu G, Fois AG, Calia GM, Babudieri S, Soddu V, Becciu F, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? *Infection*. 2013;41:347–53.
 81. Kunisaki KM. Will expanded ART use reduce the burden of HIV-associated chronic lung disease? *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9:27–33.
 82. Costinuk C, Nitulescu R, Saneei Z, Wasef N, Salahuddin S, Wasef D, et al. Prevalence and predictors of airflow obstruction in an HIV tertiary care clinic in Montreal, Canada: a cross-sectional study. *HIV Med*. 2019;20:192–201.
 83. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:16–27.
 84. Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir Res*. 2006;7:73.
 85. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2011;378:1015–26.
 86. Barnes PJ. Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2014;35:71–86.
 87. Barnes PJ. The Cytokine Network in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;41:631–8.
 88. Caramori G, Di Stefano A, Casolari P, Kirkham PA, Padovani A, Chung KF, et al. Chemokines and chemokine receptors blockers as new drugs

- for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Med Chem*. 2013;20:4317–49.
89. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev*. 2004;56:515–48.
 90. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:335–49.
 91. Eltboli O, Bafadhel M, Hollins F, Wright A, Hargadon B, Kulkarni N, et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med*. 2014;14:112.
 92. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Beriman L, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1511–7.
 93. Leigh R, Pizzichini MMM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J*. 2006;27:964–71.
 94. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:965–74.
 95. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:662–71.
 96. Lee S. COPD Heterogeneity and Personalized Treatment. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017.
 97. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2445–54.
 98. Cortijo J, Mata M, Milara J, Donet E, Gavalda A, Miralpeix M, et al. Aclidinium inhibits cholinergic and tobacco smoke-induced MUC5AC in human airways. *Eur Respir J*. 2011;37:244–54.
 99. Iwase N, Sasaki T, Oshiro T, Tamada T, Nara M, Sasamori K, et al. Differential effect of epidermal growth factor on serous and mucous cells in porcine airway submucosal gland. *Respir Physiol Neurobiol*. 2002;132:307–19.
 100. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:381–90.
 101. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2009;33:1165–85.
 102. Macnee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2007;28:479–513.
 103. Pinto-Plata V, Casanova C, Müllerova H, de Torres JP, Corado H, Varo N, et al. Inflammatory and repair serum biomarker pattern: association to clinical outcomes in COPD. *Respir Res*. 2012;13:71.
 104. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1065–72.
 105. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, O'Shaughnessy T, Ram FSF, Qiu Y, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J*. 2007;30:467–71.
 106. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J*. 2008;32:844–53.
 107. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:3–10.
 108. Agustí A, Celli B. Natural history of COPD: Gaps and opportunities. *ERJ Open Res*. 2017;3(4): 00117–2017.
 109. Celli BR, Agustí A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res*. 2018;4:00132–2017.
 110. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:329–32.
 111. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax*. 2004;59:120–5.
 112. Martinez CH, Murray S, Barr RG, Bleeker E, Bowler RP, Christenson SA, et al. Respiratory Symptoms Items from the COPD Assessment Test Identify Ever-Smokers with Preserved Lung Function at Higher Risk for Poor Respiratory Outcomes. An Analysis of the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study Cohort. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:636–642.
 113. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, de Oca MM, Lopez MV, Jardim JR, Muño A, et al. Outcomes for symptomatic non-obstructed individuals and individuals with mild (GOLD stage 1) COPD in a population based cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3549–61.
 114. Woodruff PG, Barr RG, Bleeker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374:1811–21.
 115. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013;8:e62985.
 116. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:32–9.
 117. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax*. 2009;64:894–900.
 118. 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;193:662–72.
 119. Soriano JB, Polverino F, Cosío BG. What is early COPD and why is it important? *Eur Respir J*. 2018;52:1801448.
 120. Murphy DE, Panos RJ. Diagnosis of COPD and clinical course in patients with unrecognized airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:199–208.
 121. Lu M, Yao W, Zhong N, Zhou Y, Wang C, Chen P, et al. Asymptomatic patients of chronic obstructive pulmonary disease in China. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123:1494–9.
 122. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Prognosis of asymptomatic and symptomatic, undiagnosed COPD in the general population in Denmark: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):426–34.
 123. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Tálamo C, Halbert RJ, Moreno D, Lopez MV, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:29–35.
 124. Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, Siafakas N, van der Molen T. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. *Prim Care Respir J*. 2011;20:257–68.
 125. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67:957–63.
 126. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128–38.
 127. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013;11:181.
 128. Bhatt SP, Soler X, Wang X, Murray S, Anzueto AR, Beaty TH, et al. Association between Functional Small Airway Disease and FEV1 Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:178–84.
 129. Perez-Padilla R, Fernandez-Plata R, De Oca MM, Lopez-Varela MV, Jardim JR, Muño A, et al. Lung function decline in subjects with and without COPD in a population-based cohort in Latin-America. *PLoS ONE*. 2012;7(5): e0177032.
 130. Agustí A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122.
 131. O'Donnell DE, Guenette JA, Maltais F, Webb KA. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest*. 2012;141:753–62.
 132. Mahler DA, Ward J, Waterman LA, Baird JC. Longitudinal changes in patient-reported dyspnea in patients with COPD. *COPD*. 2012;9:522–7.
 133. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Quintana-Carrillo RH, Velázquez-Unsal M, Hernandez-Zenteno RJ, Sánchez-Romero C, et al. FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:996–1002.
 134. Siafakas N, Corlateanu A, Fouka E. Phenotyping Before Starting Treatment in COPD? *COPD*. 2017;14:367–74.
 135. Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE, MacNee W, MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV1. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11 Spec Iss:3–12.
 136. Calle Rubio M, Casamor R, Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2373–83.
 137. Alcázar-Navarrete B, Trigueros JA, Riesco JA, Campuzano A, Pérez J. Geographic variations of the prevalence and distribution of COPD phenotypes in Spain: "the ESPIRAL-ES study." *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;Volume 13:1115–24.

138. Hernández Vázquez J, Ali García I, Jiménez-García R, Álvaro Meca A, López de Andrés A, Matesanz Ruiz C, et al. COPD phenotypes: differences in survival. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2245–51.
139. Mirza S, Benzo R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1104–12.
140. Pinto LM, Alghamdi M, Benedetti A, Zaihra T, Landry T, Bourbeau J. Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: a systematic review. *Respir Res* 2015;16:50.
141. Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, Bredenbröker D, Brose M, Goehring U-M, et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. *Chest* 2013;143:1302–11.
142. Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:454–62.
143. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598–604.
144. Dirksen A, MacNee W. The search for distinct and clinically useful phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1045–6.
145. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12:127.
146. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med* 2013;107:1053–60.
147. Menezes AMB, De Oca MM, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype : COPD-Asthma. *Chest* 2014;145:297–304.
148. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011;140:626–33.
149. Lu M, Yao W, Zhong N, Zhou Y, Wang C, Chen P, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in the absence of chronic bronchitis in China. *Respirology* 2010;15:1072–8.
150. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2012;40:28–36.
151. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson J-A, Nilsson PM, Löfdahl C-G. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res* 2005;6:98.
152. Burgel P-R, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009;135:975–82.
153. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016;47:410–9.
154. Fingleton J, Hardy J, Beasley R. Treatable traits of chronic airways disease. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:24–31.
155. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clin Proc* 2018;93:1488–502.
156. Parkes G. Asymptomatic COPD and NICE guidelines. *Br J Gen Pract* 2011;61:294–5.
157. Riley CM, Sciruba FC. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *JAMA* 2019;321:786–97.
158. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, Sin DD, Loves RH, MacNeil J, et al. Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:306–14.
159. Schermer TR, Robberts B, Crockett AJ, Thoonen BP, Lucas A, Grootens J, et al. Should the diagnosis of COPD be based on a single spirometry test? *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16059.
160. Haroon S, Adab P, Riley RD, Fitzmaurice D, Jordan RE. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the TargetCOPD score. *Eur Respir J*. 2017;49:1602191.
161. Jordan RE, Adab P, Sitch A, Enocson A, Blissett D, Jowett S, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:720–30.
162. Kaplan A, Thomas M. Screening for COPD: the gap between logic and evidence. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160113.
163. López Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, Casas A, Stirbulov R, Di Boscio V, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology*. 2016;21:1227–34.
164. Han MK, Steenrod AW, Bacci ED, Leidy NK, Mannino DM, Thomashow BM, et al. Identifying Patients with Undiagnosed COPD in Primary Care Settings: Insight from Screening Tools and Epidemiologic Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2015;2:103–21.
165. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski RA, Whitlock EP. Screening for chronic obstructive pulmonary disease evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2016;315:1378–93.
166. Bergna MA, García GR, Alchapar R, Altieri H, Casas JCF, Larrateguy L, et al. Development of a simple binary response questionnaire to identify airflow obstruction in a smoking population in Argentina. *Eur Respir Rev*. 2015;24:320–6.
167. Pérez-Padilla R, Regalado J, Vedal S, Paré P, Chapela R, Sansores R, et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:701–6.
168. van der Molen HF, de Groene GJ, Hulshof CTJ, Frings-Dresen MHW. Association between Work and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *J Clin Med*. 2018;7(10):335.
169. Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, Carsin A-E, Antó JM, Bentouhami H, et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2018;73:1008–15.
170. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res*. 2014;15:122.
171. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37:264–72.
172. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:581–6.
173. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest*. 1993;104:254–8.
174. Gallego MC, Samaniego J, Alonso J, Sánchez A, Carrizo S, Marín JM. [Dyspnea in COPD: relation to the MRC scale with dyspnea induced by walking and cardiopulmonary stress testing. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:112–6.
175. Serrano J, De Jesús-Berrios Y, Santos RA, Dexter D, Nazario CM, Montalvo F. Adaptation of the Medical Research Council Dyspnea Scale and the Oxygen Cost Diagram for its use in Puerto Rico. *P R Health Sci J* 2007;26:135–40.
176. Mahler DA, Ward J, Waterman LA, McCusker C, Zuwallack R, Baird JC. Patient-reported dyspnea in COPD reliability and association with stage of disease. *Chest* 2009;136:1473–9.
177. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Analysis of longitudinal changes in dyspnea of patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational study. *Respir Res* 2012;13:85.
178. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2007;101:146–53.
179. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434–40.
180. Cho S-H, Lin H-C, Ghoshal AG, Bin Abdul Muttalif AR, Thanaviratananich S, Bagga S, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:131–40.
181. Roche N, Chavannes NH, Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir Res* 2013;14:112.
182. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2011;105:1118–28.
183. Novosad SA, Barker AF. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:133–9.
184. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:79–83.
185. Rutten EPA, Calverley PMA, Casaburi R, Agusti A, Bakke P, Celli B, et al. Changes in Body Composition in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Do They Influence Patient-Related Outcomes? *Ann Nutr Metab* 2013;63:239–47.
186. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EFM, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604–11.
187. Holleman DR, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995;273:313–9.
188. 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):13.

189. van Dijk W, Tan W, Li P, Guo B, Li S, Benedetti A, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015;13:41-8.
190. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* 2008;63:1046-51.
191. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
192. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
193. Anthonisen NR, Lindgren PG, Tashkin DP, Kanner RE, Scanlon PD, Connett JE. Bronchodilator response in the lung health study over 11 yrs. *Eur Respir J* 2005;26:45-51.
194. Ben Saad H, Préfaut C, Tabka Z, Zbidi A, Hayot M. The forgotten message from gold: FVC is a primary clinical outcome measure of bronchodilator reversibility in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:767-73.
195. Price DB, Yawn BP, Jones RCM. Improving the differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Mayo Clin Proc* 2010;85:1122-9.
196. Price D, Brusselle G. Challenges of COPD diagnosis. *Expert Opin Med Diagn* 2013;7:543-56.
197. Miravittles M, Andreu I, Romero Y, Sitjar S, Altés A, Anton E. Difficulties in differential diagnosis of COPD and asthma in primary care. *Br J Gen Pract* 2012;62:e68-75.
198. Postma DS, Reddel HK, ten Hacken NHT, van den Berge M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences. *Clin Chest Med* 2014;35:143-56.
199. Abramson MJ, Perret JL, Dharmage SC, McDonald VM, McDonald CF. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:945-62.
200. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017;53:443-9.
201. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64:728-35.
202. Siafakas N, Bizymi N, Mathioudakis A, Corlateanu A. Early versus mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respir Med*. 2018;140:127-31.
203. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009;374:721-32.
204. Vanfleteren LEGW. Asymptomatic COPD, until you take it to exertion. *Thorax* 2016;71:781-2.
205. Mehta V, Desai N, Patel S. When pulmonary function test is available, should we wait for the COPD symptoms to develop? *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10:OE08-OE12.
206. US Preventive Services Task Force (USPSTF) AL, Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Davidson KW, Epling JW, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;315:1372-7.
207. Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: A prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:454-62.
208. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest*. 2002;121:370-6.
209. Saha A, Barma P, Biswas A, Ghosh S, Malik T, Mitra M, et al. A study of correlation between body mass index and GOLD staging of chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Assoc Chest Physicians*. 2013;1:58.
210. Divo M, Cabrera C, Casanova C, Marin J, Pinto-Plata V, de-Torres J, et al. Comorbidity Distribution, Clinical Expression and Survival in COPD Patients with Different Body Mass Index. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;1:229-38.
211. Wu Z, Yang D, Ge Z, Yan M, Wu N, Liu Y. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research. *J Thorac Dis* 2018;10:5086-99.
212. Mete B, Pehlivan E, Gülbaş G, Günen H. Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3307-12.
213. Montes de Oca M, Laucho-Contreras ME. Is It Time to Change the Definition of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? What Do We Need to Add? *Med Sci (Basel)* 2018;6:50.
214. Celli BR. Dissecting COPD exacerbations: time to rethink our definition. *Eur Respir J* 2017;50:1701432.
215. Halpin DM, Miravittles M, Metzdorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2891-908.
216. Pavord ID, Jones PW, Burgel P-R, Rabe KF, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11 Spec Iss:21-30.
217. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
218. Smith M, Wrobel J. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:871-88.
219. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:575-91.
220. Trinkmann F, Saur J, Borggrete M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med*. 2019;8:69.
221. Garvey C, Criner GJ. Impact of Comorbidities on the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med*. 2018;131:23-9.
222. Chen W, FitzGerald JM, Sin DD, Sadatsafavi M. Excess economic burden of comorbidities in COPD: a 15-year population-based study. *Eur Respir J*. 2017;50:1700393.
223. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:155-61.
224. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648-54.
225. Karloh M, Mayer AF, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD assessment test: What do we know so far? A systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into gold stages. *Chest*. 2016;149:413-25.
226. Amalakanti S, Pentakota MR. Pulse Oximetry Overestimates Oxygen Saturation in COPD. *Respir Care*. 2016;61:423-7.
227. Dalbak LG, Straand J, Melbye H. Should pulse oximetry be included in GPs' assessment of patients with obstructive lung disease? *Scand J Prim Health Care*. 2015;33:305-10.
228. Washko GR. The role and potential of imaging in COPD. *Med Clin North Am*. 2012;96:729-43.
229. Miniati M, Monti S, Stolk J, Mirarchi G, Falaschi F, Rabinovich R, et al. Value of chest radiography in phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008;31:509-15.
230. Hatipoğlu U, Stoller JK. Supplemental oxygen in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: evidence from Nocturnal Oxygen Treatment Trial to Long-term Oxygen Treatment Trial. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24:179-86.
231. Ekström M, Ringbaek T. Which patients with moderate hypoxemia benefit from long-term oxygen therapy? Ways forward. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:231-5.
232. Punekar YS, Riley JH, Lloyd E, Driessen M, Singh SJ. Systematic review of the association between exercise tests and patient-reported outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2487-506.
233. Casas A, Vilaro J, Rabinovich R, Mayer A, Barberà JA, Rodríguez-Roisin R, et al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest*. 2005;128:55-61.
234. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, Vestbo J, Calverley PMA, Pinto-Plata V, et al. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2010;104:849-57.
235. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barberà JA, Rodríguez-Roisin R, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;20:564-9.
236. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, Polkey MI, Sciruba F, Casaburi R, et al. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1483-93.
237. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest*. 2007;132:1778-85.
238. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011;37:150-6.
239. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*. 2008;134:746-52.
240. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe

- COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:28–33.
241. Thomsen L, Shaker S, Dirksen A, Pedersen J, Tal-Singer R, Bakke P, et al. Correlation Between Emphysema and Lung Function in Healthy Smokers and Smokers With COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2015;2:204–13.
 242. González-García M, Maldonado Gomez D, Torres-Duque CA, Barrero M, Jaramillo Villegas C, Pérez JM, et al. Tomographic and functional findings in severe COPD: comparison between the wood smoke-related and smoking-related disease. *J Bras Pneumol*. 2013;39:147–54.
 243. González M, Páez S, Jaramillo C, Barrero M MD. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por humo de leña en mujeres. Comparación con la EPOC por cigarrillo. *Acta Med Colomb*. 2004;29:17–25.
 244. Camp PG, Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Alva LF, McDougall JE, Sin DD, et al. COPD phenotypes in biomass smoke- versus tobacco smoke-exposed Mexican women. *Eur Respir J*. 2014;43:725–34.
 245. Torres-Duque CA, García-Rodríguez MC, González-García M. Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease Caused by Wood Smoke a Different Phenotype or a Different Entity? *Arch Bronconeumol*. 2016;52:425–31.
 246. Ramírez-Venegas A, Torres-Duque CA, Guzmán-Bouilloud NE, González-García M, Sansores RH. Small airway disease in COPD associated to biomass exposure. *Rev Invest Clin*. 2019;71:70–8.
 247. Moreira MA, Barbosa MA, Queiroz MC, Antonelli M, Teixeira K, Torres PP, et al. Pulmonary changes on HRCT scans in nonsmoking females with COPD due to wood smoke exposure. *J Bras Pneumol* 2013;39:155–63.
 248. Nambu A, Zach J, Schroeder J, Jin G, Kim SS, Kim Y-I, et al. Quantitative computed tomography measurements to evaluate airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship to physiological measurements, clinical index and visual assessment of airway disease. *Eur J Radiol*. 2016;85:2144–51.
 249. Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor H-U, Bankier AA, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015;277:192–205.
 250. Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, Wilson CG, Curran-Everett D, Stinson DS, et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201:W460-70.
 251. Xie X, de Jong PA, Oudkerk M, Wang Y, Ten Hacken NHT, Miao J, et al. Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012;22:2085–93.
 252. Diaz AA, Pinto-Plata V, Hernández C, Peña J, Ramos C, Díaz JC, et al. Emphysema and DLCO predict a clinically important difference for 6MWD decline in COPD. *Respir Med*. 2015;109:882–9.
 253. Farkhooy A, Janson C, Arnardóttir RH, Emtner M, Hedenström H, Malinovsky A. Impaired Carbon Monoxide Diffusing Capacity is the strongest lung function predictor of decline in 12 minute-walking distance in COPD; a 5-year follow-up study. *COPD*. 2015;12:240–8.
 254. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsumo Y, Kaneko T. Minimum clinically important difference in diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide among patients with severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2015;12:31–7.
 255. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Eagan TML, Thorsen E, Pillai SG, et al. Quantitative computed tomography measures of emphysema and airway wall thickness are related to respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:353–9.
 256. Grydeland TB, Thorsen E, Dirksen A, Jensen R, Coxson HO, Pillai SG, et al. Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to D(L)CO. *Respir Med* 2011;105:343–51.
 257. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005–12.
 258. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: the COCOMICS study. *Eur Respir J*. 2013;42:323–32.
 259. Nonato NL, Díaz O, Nascimento OA, Dreyse J, Jardim JR, Lisboa C. Behavior of Quality of Life (SGRQ) in COPD Patients According to BODE Scores. *Arch Bronconeumol* 2015;51:315–21.
 260. Singh S, Daga MK, Hira HS, Kumar L, Mawari G. Correlation of chronic obstructive pulmonary disease assessment test and clinical chronic obstructive pulmonary disease questionnaire score with BODE index in patients of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India* 2018;35:494–8.
 261. Liu S-F, Tseng C-W, Tu M-L, Wang C-C, Tseng C-C, Chin C-H, et al. The clinical COPD questionnaire correlated with BODE index-A cross-sectional study. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:361535.
 262. Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, Ferrari R, Di Lorenzo VAP, Marott JM, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2019;74:439–46.
 263. Valvi D, Mannino DM, Müllerova H, Tal-Singer R. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:173–82.
 264. de Moraes MR, da Costa AC, Corrêa K de S, Junqueira-Kipnis AP, Raba-hi MF. Interleukin-6 and interleukin-8 blood levels' poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:735–43.
 265. Leeming DJ, Byrjalsen I, Sand JMB, Bihlet AR, Lange P. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators R, et al. Biomarkers of collagen turnover are related to annual change in FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease within the ECLIPSE study. *BMC Pulm Med* 2017;17(1):164.
 266. Rønnow SR, Sand JMB, Langholm LL, Manon-Jensen T, Karsdal MA, Tal-Singer R, et al. Type IV collagen turnover is predictive of mortality in COPD: a comparison to fibrinogen in a prospective analysis of the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2019;20(1):63.
 267. Chen Y-WR, Leung JM, Sin DD. A Systematic Review of Diagnostic Biomarkers of COPD Exacerbation. *PLoS One* 2016;11:e0158843.
 268. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1185–9.
 269. Lari SM, Ghobadi H, Attaran D, Mahmoodpour A, Shadkam O, Rostami M. COPD assessment test (CAT): simple tool for evaluating quality of life of chemical warfare patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J* 2014;8:116–23.
 270. Jo YS, Yoon H II, Kim DK, Yoo C-G, Lee C-H. Comparison of COPD Assessment Test and Clinical COPD Questionnaire to predict the risk of exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:101–7.
 271. Chuang M-L, Lin I-F, Lee C-Y. Clinical assessment tests in evaluating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(47):e5471.
 272. Wilke S, Smid DE, Spruit MA, Janssen DJA, Muris JWM, van der Molen T, et al. The 2014 Updated GOLD Strategy: A Comparison of the Various Scenarios. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;1:212–20.
 273. Munari PT AB, Gulart AA, dos Santos K, Venâncio PT RS, Karloh M, Mayer AF. Modified Medical Research Council Dyspnea Scale in GOLD Classification Better Reflects Physical Activities of Daily Living. *Respir Care*. 2018;63(1):77-85.
 274. Kim S, Oh J, Kim Y-I, Ban H-J, Kwon Y-S, Oh I-J, et al. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med*. 2013;13:35.
 275. Rhee CK, Kim JW, Hwang Y II, Lee JH, Jung KS, Lee MG, et al. Discrepancies between modified medical research council dyspnea score and COPD assessment test score in patients with COPD. *Int J COPD*. 2015;10:1623-31.
 276. Mittal R, Chhabra SK. GOLD Classification of COPD: Discordance in Criteria for Symptoms and Exacerbation Risk Assessment. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* 2017;14:1–6.
 277. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Bank N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013;42:647–54.
 278. Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, De Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B, et al. Differential effect of modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for symptoms evaluation within the new GOLD staging and mortality in COPD. *Chest* 2015;148:159–68.
 279. de Torres JP, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B, et al. Clinical Application of the COPD Assessment Test. *Chest* 2014;146:111–22.
 280. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245–57.
 281. Carlin BW. COPD and associated comorbidities: a review of current diagnosis and treatment. *Postgrad Med* 2012;124:225–40.
 282. Patel ARC, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:647–62.
 283. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005–11.
 284. Burgel P-R, Escamilla R, Perez T, Carré P, Caillaud D, Chanez P, et al. Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life. *Respir Med* 2013;107:233–41.
 285. López Varela MV, Montes de Oca M, Halbert R, Muiño A, Tálamo C, Pérez-Padilla R, et al. Comorbidities and health status in individuals with and without COPD in five latin american cities: the PLATINO study. *Arch Bronconeumol* 2013;49:468–74.
 286. Sievi NA, Senn O, Brack T, Brutsche MH, Frey M, Irani S, et al. Impact of comorbidities on physical activity in COPD. *Respirology* 2015;20:413–8.
 287. Westerik JAM, Metting EI, van Boven JFM, Tiersma W, Kocks JWH,

- Schermer TR. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respir Res.* 2017;18:31.
288. Raheerison C, Ouaalaya E-H, Bernady A, Casteigt J, Nocent-Eijnani C, Falque L, et al. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulm Med.* 2018;18:117.
289. Greulich T, Weist BJD, Koczulla AR, Janciauskiene S, Klemmer A, Lux W, et al. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respir Med.* 2017;132:132–8.
290. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest.* 2005;128:2068–75.
291. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen H V, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med.* 2000;160:2653–8.
292. 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. *Lancet Respir Med.* 2015;3:631–9.
293. de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Divo M, Zulueta JJ, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax.* 2014;69:799–804.
294. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, Martínez-Cambor P, Soriano JB, Agustí AGN, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med.* 2009;103:373–8.
295. Wang T, Tan J-Y, Xiao LD, Deng R. Effectiveness of disease-specific self-management education on health outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns.* 2017;100:1432–46.
296. Jiménez Ruiz CA, Buljubasich D, Riesco Miranda JA, Acuña Izcaray A, de Granda Orive JI, Chatkin JM, et al. Preguntas y respuestas relacionadas con tabaquismo en pacientes con EPOC. Aplicación de metodología con formato PICO. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:622–8.
297. Jiménez-Ruiz CA, Solano-Reina S, Signes-Costa J, de Higes-Martínez E, Granda-Orive JI, Lorza-Blasco JJ, et al. Budgetary impact analysis on funding smoking-cessation drugs in patients with COPD in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2027–36.
298. Ellerbeck EF, Nollen N, Hutcheson TD, Phadnis M, Fitzgerald SA, Vacek J, et al. Effect of Long-term Nicotine Replacement Therapy vs Standard Smoking Cessation for Smokers With Chronic Lung Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1:e181843.
299. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J.* 2014;44:1504–20.
300. Akner G, Larsson K. Undernutrition state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A critical appraisal on diagnostics and treatment. *Respir Med.* 2016;117:81–91.
301. Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, ZuWallack R, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J.* 2014;44:1521–37.
302. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, De Battle J, Rabinovich RA, Raste Y, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: A systematic review. *Thorax.* 2014;69:731–9.
303. Van Buul AR, Kasteleyn MJ, Chavannes NH, Taube C. Association between morning symptoms and physical activity in COPD: A systematic review. *Eur Respir Res.* 2017;26:160033.
304. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax.* 2011;66:585–90.
305. Beeh KM, Beier J. The short, the long and the “ultra-long”: why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther.* 2010;27:150–9.
306. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 22(9):CD009552
307. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 19(3):CD006101.
308. Abdul Aziz MI, Tan LE, Wu DB-C, Pearce F, Chua GSW, Lin L, et al. 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.
309. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD009285.
310. Wise R a, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med.* 2013;369:1491–501.
311. Ismaila AS, Huisman EL, Punekar YS, Karabis A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2495–517.
312. Walsh A, Perrem LM, Elshafi M, Khashan AS, Henry M, Ni Chroinin M. Statins versus placebo for people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD011959.
313. Wedzicha JA, Agustí A, Donaldson G, Chuecos F, Lamarca R, Garcia Gil E. Effect of Acclidinium Bromide on Exacerbations in Patients with Moderate-to-Severe COPD: A Pooled Analysis of Five Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Studies. *COPD.* 2016;13:669–76.
314. Jones PW, Leidy NK, Hareendran A, Lamarca R, Chuecos F, Garcia Gil E. The effect of acclidinium bromide on daily respiratory symptoms of COPD, measured using the Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS: COPD) diary: pooled analysis of two 6-month Phase III studies. *Respir Res.* 2016;17:61.
315. Zou Y, Xiao J, Yang DH, Li J, Chen Q. Efficacy and Safety of an Acclidinium Bromide Treatment for 12 Weeks or Longer in Patients with Moderate-To-Severe COPD: A Meta-Analysis. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016;13:499–508.
316. Tashkin DP, Gross NJ. Inhaled glycopyrrolate for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1873–88.
317. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37:204–11.
318. Decramer ML, Hanania NA, Lötvall JO, Yawn BP. The safety of long-acting β_2 -agonists in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:53–64.
319. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, Shim J-J, Crim C, Sanford L, et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β_2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest.* 2012;142:119–27.
320. Girodet P-O, Jasnot J-Y, Le Gros V, Decuyperre L, Cao W, Devouassoux G. Efficacy and safety of indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease aged over 65 years: A pooled analysis. *Respir Med.* 2017;128:92–101.
321. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD010139.
322. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, Sachs P, Tetzlaff K, Hamilton A, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat® in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *COPD.* 2015;12:484–93.
323. Halpin DM, Vogelmeier C, Pieper MP, Metzdorf N, Richard F, Anzueto A. Effect of tiotropium on COPD exacerbations: A systematic review. *Respir Med.* 2016;114:1–8.
324. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG. β_2 -agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:690–6.
325. Kew KM, Mavergames C, Walters JAE. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD010177.
326. Koch A, Watz H, Maleki-Yazdi MR, Bothner U, Tetzlaff K, Voß F, et al. Comprehensive assessment of the safety of olodaterol 5µg in the Respimat® device for maintenance treatment of COPD: comparison with the long-acting β_2 -agonist formoterol. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27:60.
327. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:97–105.
328. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8:479–501.
329. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest.* 2006;130:1695–703.
330. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The Safety of Tiotropium — The FDA’s Conclusions. *N Engl J Med.* 2010;363:1097–9.
331. Verhaghe KMC, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brusselle GGO, Sturkenboom MCJM. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2013;42:606–15.
332. Ram FS, Jardim JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2005;99:135–44.
333. Ram FS, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4):CD003902.
334. Molfino NA, Zhang P. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1:261–6.
335. Hirano T, Yamagata T, Gohda M, Yamagata Y, Ichikawa T, Yanagisawa S, et al. Inhibition of reactive nitrogen species production in COPD air-

- ways: comparison of inhaled corticosteroid and oral theophylline. *Thorax* 2006;61:761–6.
336. Culpitt SV, de Matos C, Russell RE, Donnelly LE, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1371–6.
 337. Kobayashi M, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Shibuya E, Tanino Y, Tanino M, et al. Effect of low-dose theophylline on airway inflammation in COPD. *Respirology*. 2004;9:249–54.
 338. Barnes PJ. Theophylline for COPD. *Thorax* 2006;61:742–4.
 339. Devereux G, Cotton S, Fielding S, McMeekin N, Barnes PJ, Briggs A, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD. *JAMA*. 2018;320:1548.
 340. Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, Troy S, Qiu Y, Zhu J, et al. Antiinflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:976–82.
 341. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD002309.
 342. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
 343. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R. Combined corticosteroid and long-acting beta β -agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD003794.
 344. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029–36.
 345. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (3):CD010115.
 346. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, Wark PA, Simpson JL, Jones PW, et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1495–504.
 347. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:523–5.
 348. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:435–42.
 349. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6:117–26.
 350. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919–29.
 351. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:1076–84.
 352. 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*. 2018;378:1671–80.
 353. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, Herth FJF, Thach C, Fogel R, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1189–97.
 354. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:390–8.
 355. Chapman KR, Hurst JR, Frent S-M, Larbig M, Fogel R, Guerin T, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:329–39.
 356. Calverley PM, Tetzlaff K, Vogelmeier C, Fabbri LM, Magnussen H, Wouters EFM, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1219–21.
 357. Zhou Y, Zhong N, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:923–35.
 358. Calverley PM, Anderson JA, Brook RD, Crim C, Gallot N, Kilbride S, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:47–55.
 359. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3:CD010844.
 360. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD012620.
 361. Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, Singh D, Altman P, Bader G, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:907–22.
 362. Barrecheguren M, Monteagudo M, Miravittles M. Population-based study of LAMA monotherapy effectiveness compared with LABA/LAMA as initial treatment for COPD in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018;28:36.
 363. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775–89.
 364. Ficker JH, Rabe KF, Welte T. Role of dual bronchodilators in COPD: A review of the current evidence for indacaterol/glycopyrronium. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;45:19–33.
 365. Price DB, Østrem A, Thomas M, Welte T. Dual bronchodilation in COPD: lung function and patient-reported outcomes – a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 12:141–68.
 366. Cohen JS, Miles MC, Donohue JF, Ohar JA. Dual therapy strategies for COPD: the scientific rationale for LAMA + LABA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:785–97.
 367. Miravittles M, Urrutia G, Mathioudakis AG, Ancochea J. Efficacy and safety of tiotropium and olodaterol in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2017;18:196.
 368. Rodrigo GJ, Neffen H. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD. *Chest*. 2015;148:397–407.
 369. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*. 2016;71:15–25.
 370. Derom E, Brusselle G, Joos G. Efficacy of tiotropium–olodaterol fixed-dose combination in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:3163–77.
 371. Lopez-Campos JL, Calero-Acuña C, Márquez-Martín E, Quintana Gallego E, Carrasco-Hernández L, Abad Arranz M, et al. Double bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease: a crude analysis from a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1867–76.
 372. Banerji D, Mahler DA, Hanania NA. Efficacy and safety of LABA/LAMA fixed-dose combinations approved in the US for the management of COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10:767–80.
 373. Anzueto A, Miravittles M. The Role of Fixed-Dose Dual Bronchodilator Therapy in Treating COPD. *Am J Med*. 2018;131:608–22.
 374. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD007891.
 375. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:19–26.
 376. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-rodríguez J a. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25:40–7.
 377. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2:CD012066.
 378. Sliwka A, Jankowski M, Gross-Sondej I, Storman M, Nowobilski R, Balla MM. Once-daily long-acting beta β -agonists/inhaled corticosteroids combined inhalers versus inhaled long-acting muscarinic antagonists for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD012355.
 379. Malerba M, Nardin M, Santini G, Mores N, Radaeli A, Montuschi P. Single-inhaler triple therapy utilizing the once-daily combination of fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol in the management of COPD: the current evidence base and future prospects. *Ther Adv Respir Dis* 2018; 12: 1–12
 380. Calverley PM, Magnussen H, Miravittles M, Wedzicha JA. Triple Therapy in COPD: What We Know and What We Don't. *COPD*. 2017;14:648–62.

381. Rojas-Reyes MX Imen., García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (6):CD008532.
382. Kwak MS, Kim E, Jin Jang Eun, Jung Kim H, Lee C-H. The efficacy and safety of triple inhaled treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis using Bayesian methods. *Int J COPD* 2015;10:2365–76.
383. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRIL-OGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963–73.
384. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:438–46.
385. Casas Herrera A, Montes de Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Mendoza L, et al. Respiratory medication used in COPD patients from seven Latin American countries: the LASSYC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;Volume 13:1545–56.
386. Price D, West D, Brussels G, Gruffydd-Jones K, Jones R, Miravittles M, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:889–904.
387. Burgel P-R, Deslée G, Jebrak G, Brinchault G, Caillaud D, Chanez P, et al. Real-life use of inhaled corticosteroids in COPD patients versus the GOLD proposals: a paradigm shift in GOLD 2011? *Eur Respir J* 2014;43:1201–3.
388. White P, Thornton H, Pinnock H, Georgopoulou S, Booth HP. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids--implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One*. 2013;8:e75221.
389. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, Barr RG, Bleeker ER, Bowler RP, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5:619–26.
390. Wilkie M, Finch S, Schembri S. Inhaled Corticosteroids for Chronic Obstructive Pulmonary Disease--The Shifting Treatment Paradigm. *COPD*. 2015;12:582–90.
391. Calzetta L, Matera MG, Braido F, Contoli M, Corsico A, Di Marco F, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;45:148–58.
392. Kunz LIZ, Ten Hacken N, Lapperre TS, Timens W, Kerstjens HAM, Van Schadowijk A, et al. Airway inflammation in COPD after long-term withdrawal of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2017;49: 1700848.
393. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 5:CD001287
394. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): Opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:74–9.
395. Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD009764.
396. 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;12:1–64.
397. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980;93:391–8.
398. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1:681–6.
399. Dilektasli AG, Porszasz J, Stringer WW, Casaburi R. Physiologic Effects of Oxygen Supplementation During Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2019;40:385–95.
400. Branson RD. Oxygen Therapy in COPD. *Respir Care*. 2018;63:734–48.
401. Ahmadi Z, Sundh J, Bornefalk-Hermansson A, Ekström M. Long-Term Oxygen Therapy 24 vs 15 h/day and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One*. 2016;11:e0163293.
402. Ameer F, Carson K V, Usmani ZA, Smith BJ. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (6):CD000238.
403. Drummond MB, Blackford AL, Benditt JO, Make BJ, Sciruba FC, McCormack MC, et al. Continuous oxygen use in nonhypoxemic emphysema patients identifies a high-risk subset of patients: retrospective analysis of the National Emphysema Treatment Trial. *Chest*. 2008;134:497–506.
404. Nonoyama ML, Brooks D, Guyatt GH, Goldstein RS. Effect of oxygen on health quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease with transient exertional hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:343–9.
405. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group, Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375:1617–27.
406. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, Clark K, Herndon JE, Marcello J, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:784–93.
407. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD003793.
408. Wouters EF, Wouters BBREF, Augustin IML, Houben-Wilke S, Vanfleteren LEGW, Franssen FME. Personalised pulmonary rehabilitation in COPD. *Eur Respir Rev*. 2018;27:170125.
409. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, McNamara RJ, Spencer LM, Jenkins SC, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology*. 2017;22:800–19.
410. Jenkins AR, Gowler H, Curtis F, Holden NS, Bridle C, Jones AW. Efficacy of supervised maintenance exercise following pulmonary rehabilitation on health care use: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:257–73.
411. Wuytack F, Devane D, Stovold E, McDonnell M, Casey M, McDonnell TJ, et al. Comparison of outpatient and home-based exercise training programmes for COPD: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2018;23:272–83.
412. Troosters T, Tabin N, Langer D, Burtin C, Chatwin M, Clini EM, et al. Introduction of the harmonised respiratory physiotherapy curriculum. *Breathe (Sheffield, England)* 2019;15:110–5.
413. Valipour A, Slebos D-J, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1073–82.
414. van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, Carson K V, Smith BJ. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD012158.
415. van Agteren JE, Carson K V, Tiong LU, Smith BJ. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD001001.
416. van Geffen WH, Slebos D-J, Herth FJ, Kemp S V, Weder W, Shah PL. Surgical and endoscopic interventions that reduce lung volume for emphysema: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7:313–24.
417. Slebos D-J, Klooster K, Koegelenberg CFN, Theron J, Styen D, Valipour A, et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. *Thorax* 2015;70:411–9.
418. Valipour A, Asadi S, Pison C, Jondot M, Kessler R, Bennedid K, et al. Long-term safety of bilateral targeted lung denervation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2163–72.
419. Ahya VN, Diamond JM. Lung Transplantation. *Med Clin North Am*. 2019;103:425–33.
420. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J*. 2005;25:1025–31.
421. Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2003;21:58–67.
422. Gloeckl R, Andrianopoulos V, Stegemann A, Oversohl J, Schneeberger T, Schoenheit-Kenn U, et al. High-pressure non-invasive ventilation during exercise in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: A randomized, controlled, cross-over trial. *Respirology*. 2019;24:254–61.
423. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Vonk JM, Zijlstra JG, Kerstjens HAM, et al. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2011;12:112.
424. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:538–44.
425. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler 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*. 2014;2:698–705.
426. van der Leest S, Duiverman ML. High-intensity non-invasive ventilation in stable hypercapnic COPD: Evidence of efficacy and practical advice. *Respirology*. 2019;24:318–28.
427. Ertan Yazar E, Ozlu T, Sariaydin M, Taylan M, Ekici A, Aydin D, et al. Prospective cross-sectional multicenter study on domiciliary noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:2367–74.

428. Dretzke J, Blissett D, Dave C, Mukherjee R, Price M, Bayliss S, et al. The cost-effectiveness of domiciliary non-invasive ventilation in patients with end-stage chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015;19:1-246.
429. Duiverman ML. Noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD: what is the evidence? *ERJ Open Res*. 2018;4:00012-2018.
430. Maddocks M, Lovell N, Booth S, Man WD-C, Higginson J. Palliative care and management of troublesome symptoms for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017;390:988-1002.
431. Almagro P, Yun S, Sangil A, Rodríguez-Carballeira M, Marine M, Landete P, et al. Palliative care and prognosis in COPD: a systematic review with a validation cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1721-9.
432. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD011008.
433. Ekström M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1079-92.
434. Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N, Li PZ, Smith BM, Bourbeau J, et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. *Eur Respir J* 2017;50:1701235.
435. Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ*. 2014;348:g445.
436. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
437. Lopez-Campos JL, Agustí A. Heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a two-axes classification proposal. *Lancet Respir Med*. 2015;3:729-34.
438. Aaron SD, Donaldson G, Whitmore GA, Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax*. 2012;67:238-43.
439. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Boland M, Briggs AH, Borg S, Jansson S-A, et al. Prediction models for exacerbations in different COPD patient populations: comparing results of five large data sources. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3183-94.
440. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, Quint JK. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:464-71.
441. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Mamary AJ, et al. Pulmonary Arterial Enlargement and Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2012;367:913-21.
442. Rho JY, Lynch DA, Suh YJ, Nah JW, Zach JA, Schroeder JD, et al. CT measurements of central pulmonary vasculature as predictors of severe exacerbation in COPD. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9542.
443. Papaioannou AI, Bartzioakas K, Papiris S, Loukides S, Kostikas K. Duration of Hospitalization and Lung Function Deterioration as Predictors of Future Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:698-700.
444. Papaioannou AI, Bartzioakas K, Loukides S, Tsirikia S, Karakontaki F, Haniotou A, et al. Cardiovascular comorbidities in hospitalised COPD patients: a determinant of future risk? *Eur Respir J*. 2015;46:846-9.
445. Keene JD, Jacobson S, Kechris K, Kinney GL, Foreman MG, Doerschuk CM, et al. Biomarkers Predictive of Exacerbations in the SPIROMICS and COPD Gene Cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:473-81.
446. McGarvey L, Lee AJ, Roberts J, Gruffydd-Jones K, McKnight E, Haughney J. Characterisation of the frequent exacerbator phenotype in COPD patients in a large UK primary care population. *Respir Med*. 2015;109:228-37.
447. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med*. 2017;5:747-59.
448. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5:956-67.
449. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J*. 2011;37:508-15.
450. McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;132:1748-55.
451. Connors AF, Dawson N V, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-67.
452. Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;7:276-84.
453. Spencer S, Calverley PMA, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:698-702.
454. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59:387-95.
455. Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik a, Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-52.
456. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:653-61.
457. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MPMH. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2004;98:883-91.
458. O'Reilly JF, Williams AE, Rice L. Health status impairment and costs associated with COPD exacerbation managed in hospital. *Int J Clin Pract*. 2007;61:1112-20.
459. Jones P, Higenbottam T. Quantifying of severity of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: adaptations to the definition to allow quantification. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:597-601.
460. Effing TW, Kerstjens HAM, Monnikhof EM, van der Valk PDLPM, Wouters EFM, Postma DS, et al. Definitions of exacerbations: does it really matter in clinical trials on COPD? *Chest*. 2009;136:918-23.
461. Au DH, Bryson CL, Chien JW, Sun H, Udris EM, Evans LE, et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med*. 2009;24:457-63.
462. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PMA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009;64:939-43.
463. Casas A, Troosters T, Garcia-Aymerich J, Roca J, Hernández C, Alonso A, et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J*. 2006;28:123-30.
464. Bourbeau J, Nault D. Self-management strategies in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2007;28:617-28, vii.
465. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-González C, Cosío BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017;50:1701162.
466. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:2037-2047.e10.
467. Cazzola M, Rogliani P, Novelli L, Matera MG. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:2489-99.
468. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, Louis R, Rakic J, Boeck L, et al. Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1136-46.
469. Oba Y, Lone NA. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2013;7:13-24.
470. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015;24:451-61.
471. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, et al. Effect of erdoesteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017;50:1700711.
472. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD009764.
473. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Prophylactic Use of Macrolide Antibiotics for the Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0121257.
474. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1139-47.
475. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:689-98.
476. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha J a, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2010;11:10.
477. Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Re-*

- spir Crit Care Med. 2018;198:1151-64.
478. Kemp SV, Slebos D-J, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1535-43.
 479. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355-65.
 480. Balkrishnan R, Christensen DB. Inhaled corticosteroid use and associated outcomes in elderly patients with moderate to severe chronic pulmonary disease. *Clin Ther*. 2000;22:452-69.
 481. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3079-91.
 482. Romieu I, Gouveia N, Cifuentes LA, de Leon AP, Junger W, Vera J, et al. Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *Res Rep Health Eff Inst*. 2012;5-86.
 483. Moore E, Chatzidiakou L, Kuku M-O, Jones RL, Smeeth L, Beevers S, et al. Global Associations between Air Pollutants and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations. A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:1814-27.
 484. Pfeffer PE, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA. Increased Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations of Likely Viral Etiology Follow Elevated Ambient Nitrogen Oxides. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:581-91.
 485. Ryan M, Suaya JA, Chapman JD, Stason WB, Shepard DS, Parks Thomas C. Incidence and Cost of Pneumonia in Older Adults with COPD in the United States. *PLoS One*. 2013;8:e75887.
 486. Steer J, Norman EM, Afolabi OA, Gibson GJ, Bourke SC. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2012;67:117-21.
 487. Søgaard M, Madsen M, Løkke A, Hilberg O, Sørensen HT, Thomsen RW. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:455-65.
 488. Boixeda R, Bacca S, Elias L, Capdevila JA, Vilà X, Mauri M, et al. La neumonía como comorbilidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Diferencias entre la exacerbación aguda de la EPOC y la neumonía en los pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:514-20.
 489. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, de Mast Q, van der Ven AJAM, Heijdra YF. Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD. *Chest*. 2017;151:544-54.
 490. Pourmand A, Robinson H, Mazer-Amirshahi M, Pines JM. Pulmonary Embolism Among Patients With Acute Exacerbation Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications For Emergency Medicine. *J Emerg Med*. 2018;55:339-46.
 491. Malo de Molina R, Aguado S, Arellano C, Valle M, Ussetti P. Ischemic Heart Disease during Acute Exacerbations of COPD. *Med Sci (Basel)*. 2018;6:83.
 492. Calle Rubio M, Chacón BM, Rodríguez Hermosa JL. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2010;46 Suppl 7:21-5.
 493. McCurdy BR. Hospital-at-home programs for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12:1-65.
 494. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TAR, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1298-303.
 495. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Leven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26:1138-80.
 496. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest*. 2013;144:1571-7.
 497. Walters J, Wang W, Morley C, Soltani A. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 ;3:CD006897
 498. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens H A M, van den Berg JWK. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007;132:1741-7.
 499. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2223-31.
 500. Singh JM, Palda V a, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2013;162:2527-36.
 501. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:420-8.
 502. Anzueto A, Miravittles M, Ewig S, Legnani D, Heldner S, Stauch K. Identifying patients at risk of late recovery (≥ 8 days) from acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD. *Respir Med*. 2012;106:1258-67.
 503. Sala E, Alegre L, Carrera M, Ibars M, Orriols FJ, Blanco ML, et al. Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalized because of an exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2001;17:1138-42.
 504. Sin DD, Bell NR, Svenson LW, Man SFP. The impact of follow-up physician visits on emergency readmissions for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Am J Med*. 2002;112:120-5.
 505. Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1965-72.
 506. Cazzola M, Matera MG. Long-acting beta(2) agonists as potential option in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003;16:197-201.
 507. Di Marco F, Verga M, Santus P, Morelli N, Cazzola M, Centanni S. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir Med*. 2006;100:1925-32.
 508. Drescher GS, Carnathan BJ, Imus S, Colice GL. Incorporating tiotropium into a respiratory therapist-directed bronchodilator protocol for managing in-patients with COPD exacerbations decreases bronchodilator costs. *Respir Care*. 2008;53:1678-84.
 509. Segreti A, Fiori E, Calzetta L, Sabatini M, Segreti V, Rogliani P, et al. The effect of indacaterol during an acute exacerbation of COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26:630-4.
 510. Amin AN, Bollu V, Stensland MD, Netzer L, Ganapathy V. Treatment patterns for patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75:359-66.
 511. 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*. 2016:CD011826.
 512. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160073.
 513. Vollenweider DJ, Jarrett H, Ca S, Ma P. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12:CD010257.
 514. Stolbrink M, Amiry J, Blakey JD. Does antibiotic treatment duration affect the outcomes of exacerbations of asthma and COPD? A systematic review. *Chron Respir Dis*. 2018;15:225-40.
 515. Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena Caamaño M, et al. Antimicrobial treatment of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: 2007 consensus statement. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:100-8.
 516. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:698-703.
 517. Gunen H, Hacieviyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:660-7.
 518. Ding Z, Li X, Lu Y, Rong G, Yang R, Zhang R, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2016;121:39-47.
 519. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2:CD002168.
 520. Austin M, Wood-Baker R. Oxygen therapy in the pre-hospital setting for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD005534.
 521. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5462.
 522. Lellouche F, Bouchard P-A, Roberge M, Simard S, L'Her E, Maltais F, et al. Automated oxygen titration and weaning with FreeO2 in patients with acute exacerbation of COPD: a pilot randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1983-90.
 523. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud K V, 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*. 2017;7:CD004104.
 524. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2005;25:348-55.

525. Corrêa TD, Sanches PR, de Moraes LC, Scarin FC, Silva E, Barbas CSV. Performance of noninvasive ventilation in acute respiratory failure in critically ill patients: a prospective, observational, cohort study. *BMC Pulm Med.* 2015;15:144.
526. Marchionni A, Castaniere I, Tonelli R, Fantini R, Fontana M, Tabbi L, et al. Ultrasound-assessed diaphragmatic impairment is a predictor of outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease undergoing noninvasive ventilation. *Crit Care.* 2018;22:109.
527. Sellares J, Ferrer M, Anton A, Loureiro H, Bencosme C, Alonso R, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2017;50:1601448.
528. Burns KE, Meade MO, Premji A, Adhikari NK. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: A Cochrane systematic review. *CMAJ* 2014;186:E112-22
529. Yeung J, Couper K, Ryan EG, Gates S, Hart N, Perkins GD. Non-invasive ventilation as a strategy for weaning from invasive mechanical ventilation: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2018;44:2192-204.
530. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death after an Acute COPD Exacerbation. *JAMA.* 2017;317(21):2177-2186.
531. Suraj KP, Jyothi E, Rakhi R. Role of Domiciliary Noninvasive Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Requiring Repeated Admissions with Acute Type II Respiratory Failure: A Prospective Cohort Study. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22:397-401.
532. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, Bushell D, Parker S, et al. Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2000;55:907-12.
533. Postma DS. When can an exacerbation of COPD be treated at home? *Lancet.* 1998;351:1827-8.
534. Utens CM, Goossens LM, van Schayck OC, Rutten-van Mölken MP, van Litsenburg W, Janssen A, et al. Patient preference and satisfaction in hospital-at-home and usual hospital care for COPD exacerbations: results of a randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2013;50:1537-49.
535. Eaton T, Young P, Fergusson W, Moodie L, Zeng I, O'Kane F, et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. *Respirology.* 2009;14:230-8.
536. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1072-7.
537. Puhan M a, Spaar A, Frey M, Turk A, Brändli O, Ritscher D, et al. Early versus late pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute exacerbations: a randomized trial. *Respiration.* 2012;83:499-506.
538. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;8:CD005305
539. Tang CY, Blackstock FC, Clarence M, Taylor NF. Early rehabilitation exercise program for inpatients during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2012;32:163-9.
540. 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.
541. Spruit MA, Singh SJ, Rochester CL, Greening NJ, Franssen FME, Pitta F, et al. Pulmonary rehabilitation for patients with COPD during and after an exacerbation-related hospitalisation: back to the future? *Eur Respir J.* 2018;51:1701312.
542. Greening NJ, Williams JEA, Hussain SF, Harvey-Dunstan TC, Bankart MJ, Chaplin EJ, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ.* 2014;349:g4315-g4315.
543. Chaplin EJL, Houchen L, Greening NJ, Harvey-Dunstan T, Morgan MD, Steiner MC, et al. Neuromuscular stimulation of quadriceps in patients hospitalised during an exacerbation of COPD: a comparison of low (35 Hz) and high (50 Hz) frequencies. *Physiother Res Int.* 2013;18:148-56.
544. Alahmari AD, Patel AR, Kowlessar BS, Mackay AJ, Singh R, Wedzicha JA, et al. Daily activity during stability and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2014;14:98.
545. Borges RC, Carvalho CR. Impact of resistance training in chronic obstructive pulmonary disease patients during periods of acute exacerbation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95:1638-45.
546. van Manen JG, Bindels PJ, IJzermans CJ, van der Zee JS, Bottema BJ, Schadé E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:287-93.
547. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of Comorbidities in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration.* 2010;80:112-9.
548. Schnell K, Weiss CO, Lee T, Krishnan JA, Leff B, Wolff JL, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med.* 2012;12:26.
549. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VPM, Bruijnzeel PLB, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:728-35.
550. Macchia A, Rodríguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J.* 2012;39:51-8.
551. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med.* 2016;4:138-48.
552. Harari S, Elia D, Humbert M. Pulmonary Hypertension in Parenchymal Lung Diseases. *Chest.* 2018;153:217-23.
553. Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, Franssen FME, Gläser S, Holle R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:189-97.
554. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:51-7.
555. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J.* 2009;34:380-6.
556. Wasswa-Kintu S. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2005;60:570-5.
557. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med.* 2003;163:1475-80.
558. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;90:121-7.
559. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of Radiographic Emphysema and Airflow Obstruction with Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:738-44.
560. de Torres JP, Marin JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung Cancer in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:913-9.
561. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, Weissfeld JL, Berto J, Campo A, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:285-91.
562. McDonald VM, Gibson PG. "To define is to limit": perspectives on asthma-COPD overlap syndrome and personalised medicine. *Eur Respir J.* 2017;49:1700336.
563. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J.* 2016;48:664-73.
564. Montes de Oca M, Victorina Lopez Varela M, Laicho-Contreras ME, Casas A, Schiavi E, Mora JC. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) in primary care of four Latin America countries: the PUMA study. *BMC Pulm Med.* 2017;17:69.
565. Soler X, Ramsdell JW. Are Asthma and COPD a Continuum of the Same Disease? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:489-95.
566. Vanfleteren LE, Kocks JW, Stone IS, Breyer-Kohansal R, Greulich T, Lacedonia D, et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? *Thorax.* 2014;69:72-9.
567. Diaz AA, Hardin ME, Come CE, San José Estépar R, Ross JC, Kurugol S, et al. Childhood-onset asthma in smokers. association between CT measures of airway size, lung function, and chronic airflow obstruction. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:1371-8.
568. Laicho-Contreras M, de Oca MM, Owen CA. Asthma COPD Overlap Syndrome: An Approach to A Real-World Endotype in Obstructive Lung Disease? *Curr Pharm Des.* 2016;22:6273-82.
569. Kendzerska T, To TM, Aaron SD, Loughheed MD, Sadatsafavi M, FitzGerald JM, et al. The impact of a history of asthma on long-term outcomes of people with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease: A population study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:835-43.
570. Sadatsafavi M, Tavakoli H, Kendzerska T, Gershon A, To T, Aaron SD, et al. History of asthma in patients with chronic obstructive pulmonary

- disease a comparative study of economic burden. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(2):188-96
571. Hayden LP, Hardin ME, Qiu W, Lynch DA, Strand MJ, van Beek EJ, et al. Asthma Is a Risk Factor for Respiratory Exacerbations Without Increased Rate of Lung Function Decline: Five-Year Follow-up in Adult Smokers From the COPD Gene Study. *Chest*. 2018;153:368-77.
572. Montes de Oca M, Aguirre C, Lopez Varela MV, Laucho-Contreras ME, Casas A, Surmont F. Exacerbations and health care resource utilization in patients with airflow limitation diseases attending a primary care setting: the PUMA study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:3059-67.
573. Park J, Kim EK, Kim MA, Kim TH, Chang JH, Ryu YJ, et al. Increased Risk of Exacerbation in Asthma Predominant Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. *Tuberc Respir Dis*. 2018;81:289-98.
574. de la Rosa D, Martínez-García MA, Oliveira C, Giron R et al. Anual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016;13(4):361-371
575. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;1465.
576. Jairam PM, van der Graaf Y, Lammers J-WJ, Mali WPTM, de Jong PA, PROVIDI Study group. Incidental findings on chest CT imaging are associated with increased COPD exacerbations and mortality. *Thorax*. 2015;70:725-31.
577. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, et al. COPD-related Bronchiectasis; Independent Impact on Disease Course and Outcomes. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;11:605-14.
578. Tan WC, Hague CJ, Leipsic J, Bourbeau J, Zheng L, Li PZ, et al. Findings on Thoracic Computed Tomography Scans and Respiratory Outcomes in Persons with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11:e0166745.
579. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and Sleep-disordered Breathing in Adults with Predominantly Mild Obstructive Airway Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:7-14.
580. Soler X, Gaio E, Powell FL, Ramsdell JW, Loredo JS, Malhotra A, et al. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:150414075541005.
581. Krachman SL, Tiwari R, Vega ME, Yu D, Soler X, Jaffe F, et al. Effect of Emphysema Severity on the Apnea-Hypopnea Index in Smokers with Obstructive Sleep Apnea. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:1129-35.
582. Machado M-CL, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira M-VC, Leitão FS, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:132-7.
583. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional Associations Between Clinically Relevant Depression or Anxiety and COPD. *Chest*. 2013;144:766-77.
584. Doyle T, Palmer S, Johnson J, Babyak MA, Smith P, Mabe S, et al. Association of anxiety and depression with pulmonary-specific symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Psychiatry Med*. 2013;45:189-202.
585. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, Kenning C, Knopp J, Garrett C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e60532.
586. Bor S, Kitapcioglu G, Solak ZA, Ertlav M, Erdinc M. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:309-13.
587. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest*. 2001;119:1043-8.
588. Casanova C, Baudet JS, del Valle Velasco M, Martin JM, Aguirre-Jaime A, de Torres JP, et al. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:841-5.
589. Martínez CH, Okajima Y, Murray S, Washko GR, Martínez FJ, Silverman EK, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPD Gene cohort. *Respir Res*. 2014;15:62.
590. Benson VS, Müllerová H, Vestbo J, Wedzicha JA, Patel A, Hurst JR, et al. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2015;109:1147-54.
591. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2015;20:101-7.
592. Wijnhoven HAH, Kriegsman DMW, Hesselink AE, de Haan M, Schellevis FG. The influence of co-morbidity on health-related quality of life in asthma and COPD patients. *Respir Med*. 2003;97:468-75.
593. Frei A, Muggensturm P, Putcha N, Siebeling L, Zoller M, Boyd CM, et al. Five comorbidities reflected the health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the newly developed COMCOLD index. *J Clin Epidemiol*. 2014;67:904-11.
594. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, Petroiani A, Ceccarelli D, Graziani E, et al. Comorbidity, Hospitalization, and Mortality in COPD: Results from a Longitudinal Study. *Lung*. 2010;188:321-9.
595. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and Short-term Prognosis in Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of COPD. *Chest*. 2012;142:1126-33.
596. Stållberg B, Janson C, Larsson K, Johansson G, Kostikas K, Gruenberg J-B, et al. Real-world retrospective cohort study ARCTIC shows burden of comorbidities in Swedish COPD versus non-COPD patients. *Npj Prim Care Respir Med*. 2018;28:33.
597. Putcha N, Puhan MA, Drummond MB, Han MK, Regan EA, Hanania NA, et al. A simplified score to quantify comorbidity in COPD. *PLoS One*. 2014;9:e114438.
598. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz MB, Barreiro B, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest*. 2014;145:972-80.
599. Martínez Velilla NI, Gaminde Inda I de. Índices de comorbilidad y multimorbilidad en el paciente anciano. *Med Clin*. 2011;136:441-6.
600. Putcha N, Han MK, Martínez CH, Foreman MG, Anzueto AR, Casaburi R, et al. Comorbidities of COPD have a major impact on clinical outcomes, particularly in African Americans. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2014;1:105-14.

