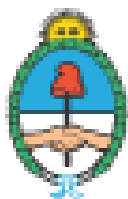


Ministerio de
Salud



Presidencia
de la Nación

Guía de Práctica Clínica Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

2015

Argentina

Recomendaciones basadas en la
evidencia científica.
Versión preliminar para revisión
externa.

Estrategia Nacional de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles.
Programa de Prevención y Control de las Enfermedades Respiratorias Crónicas del
Adulto.

Componente: Servicios de Salud

Autoridades Nacionales

Presidenta

Dra. Cristina FERNANDEZ DE KIRCHNER

Ministro de Salud

Dr. Daniel Gustavo GOLLAN

Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

Dr. Federico Roberto KASKI FULLONE

Subsecretario de Prevención y Control de Riesgos

Dr. Homero Federico GILES

Director Nacional de Prevención de Enfermedades y Riesgos

Dr. Jonatan KONFINO

Director de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Trasmisibles

Dr. Sebastián LASPIUR

CONSUL

La presente Guía ha recibido el aval de las siguientes instituciones, organismos y sociedades científicas:

(en proceso)

Academia Nacional de Medicina

Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC)

Asociación Argentina de Kinesiología (AAK)

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR)

Asociación Médica Argentina (AMA)

Asociación Argentina de Tabacología (AsAT)

Consejo Profesional de Kinesiología

Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Federación Argentina de Enfermería

Sociedad Argentina de Medicina (SAM)

Sociedad Argentina de Medicina Interna General (SAMIG)

Sociedad Argentina de Medicina Familiar Urbana y Rural (SAMFUR)

Unión Argentina Antitabáquica (UATA)

Universidad Austral, Facultad de Ciencias Biomédicas.

Equipo elaborador

El equipo elaborador fue conformado por un grupo interdisciplinario de profesionales de la Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles, que incluyó: expertos temáticos, metodológicos y profesionales potenciales usuarios de la Guía.

COORDINACIÓN GENERAL Y METODOLÓGICA

Alejandro José Videla. Médico. Especialista en Clínica Médica y Neumonología. Mg. en Efectividad Clínica por la Universidad de Buenos Aires (c). Médico de planta del servicio de Neumonología del Hospital Universitario Austral. Egresado del Programa MECOR- *Methods in Epidemiologic, Clinical and Operations Research* de la Sociedad Americana del Tórax. Coordinación GPC Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco.

Brunilda Casetta. Médica. Especialista en Medicina Familiar. Mg. en Efectividad Clínica por la Universidad de Buenos Aires (c). Médica de planta del servicio de Medicina Familiar del CEMIC-Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas. Docente del IUC-Instituto Universitario CEMIC. Coordinación GPC Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco.

Expertos en Neumonología

Alejandro José Videla. Especialista en Clínica Médica. Especialista en Neumonología por la Universidad de Buenos Aires. .

Carina Calabrese. Médica. Especialista en Neumonología. Coordinadora del Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Respiratorias Crónicas. Médica neumóloga del Centro Municipal de Diagnóstico y Prevención, Municipio de Almirante Brown.

Ileana Valeria Palma. Médica. Especialista en Clínica Médica y Neumonología. Instituto de Tisi-neumonología “Prof. Dr. Raúl Vaccarezza”, Universidad de Buenos Aires. Centro de Diagnóstico “Dr. Enrique Rossi”.

Expertos en Metodología

Alejandro José Videla. Médico. Mg. en Efectividad Clínica por la Universidad de Buenos Aires (c). Egresado del Programa MECOR- *Methods in Epidemiologic, Clinical and Operations Research* de la Sociedad Americana del Tórax.

María Lourdes Posadas-Martínez. Doctora en Medicina. Especialista en estadística para la salud. Maestría en metodología de la investigación científica. Miembro del Departamento de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

María Julieta Rodríguez Cámara. Médica Generalista. Especialista en Epidemiología. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de salud. Carrera de Doctorado.

Gastón Perman. Médico Clínico. Mg. en Salud Pública por la Universidad de Londres. Profesor adjunto de Salud Pública y Jefe de Programas Médicos del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Ileana Valeria Palma. Médica. Especialista en Estadística aplicada a Ciencias de la Salud, Universidad de Buenos Aires. Egresada Nivel II del Programa MECOR- *Methods in Epidemiologic, Clinical and Operations Research* de la Sociedad Americana del Tórax.

Potenciales usuarios:

Alejandra Alcuaz. Médica. Especialista en Medicina Familiar. Miembro de equipo elaborador GPC Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco.

Brunilda Casetta. Médica. Especialista en Medicina Familiar.

María Milena Korin. Psicóloga. Unidad de Proyectos Provinciales –Programa Redes. Secretaría de Salud Comunitaria. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Docente de las Universidades Barceló y UCES.

Panel Interdisciplinario de Consenso

Se conformó un panel interdisciplinario de consenso con treinta y dos miembros provenientes de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas, instituciones y regiones del país:

(Orden alfabético)

Miguel Ángel Bergna. Médico. Especialista en Neumonología. Jefe de Consultorios del Hospital del Tórax “Dr. Antonio A. Cetrángolo”. Director del departamento de EPOC de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) 2012- 2014.

María Cristina Borrajo. Médica. Especialista en Neumonología. Presidente de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (2015). Miembro de la sección enfermedades obstructivas de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

Mirta Miryam Castro. Médica. Especialista en Neumonología. Hospital Regional de Río Gallegos. Referente del Programa Provincial de Control de Tabaco de la Provincia de Santa Cruz.

Federico Daniel Colodenco. Médico. Especialista en Neumonología. Jefe de Alergia e Inmunología Hospital “María Ferrer”. Director de la Carrera de Especialistas en

Neumonología UBA. Presidente de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (2009).

Esteban Correa. Médico. Especialista en Medicina Familiar. Subjefe del servicio de Urgencias Médicas del Hospital Regional “Dr. Enrique Vera Barros”, Provincia de La Rioja. Docente de la Cátedra de Clínica Médica III – PFO- Carrera de Medicina, UNLaR. Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG).

Marta Cortiñaz. Lic. en Psicología. Miembro de la Asociación Argentina de Tabacología. Miembro de equipos interdisciplinarios de rehabilitación respiratoria y cesación tabáquica. Psicóloga de planta del Hospital del Tórax “Dr. Antonio A. Cetrángolo” 1987-2012.

Jorge J. A. Draghi. Médico. Especialista en Neumonología. Asesor de la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria de la Argentina (CONEAU). Jefe del Departamento de Neumonología del Hospital Regional Español de Bahía Blanca. Miembro del Comité Científico de la Sociedad de Tisiología y Neumonología de la provincia de Buenos Aires.

Andrés Echazarreta. Doctor en Medicina por la Universidad de Buenos Aires. Especialista consultor en Neumonología. Jefe del Servicio de Neumonología del Hospital “San Juan de Dios” de La Plata. Presidente Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (2013).

Juan Carlos Figueroa Casas. Médico. Especialista en Neumonología. Profesor Asociado de la Cátedra de Neumonología y Alergia. Director de la Carrera de Especialización de Posgrado en Neumonología. Universidad Nacional de Rosario. Presidente de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (1999). Ex-presidente de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Provincia de Santa Fe.

Mariano Fernández Acquier. Médico. Especialista en Neumonología. Hospital del Tórax “Dr. Antonio A. Cetrángolo”.

Gabriel García. Médico. Especialista en Neumonología. Miembro de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Jefe de servicio de Neumonología del Hospital Interzonal de Agudos “Prof. Dr. Rodolfo Rossi” de la Ciudad de La Plata.

Ricardo J. Gené. Médico. Especialista en Neumonología. Profesor Titular de Medicina de la Universidad Nacional de la Matanza.

Iván Guevara. Lic. en Kinesiología. Instituto Argentino del Diagnóstico y Tratamiento.

Eduardo Giugno. Médico. Especialista en Neumonología. Director del Hospital del Tórax “Dr. Antonio A. Cetrángolo”. Profesor Regular Adjunto de Neumología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Coordinador del estudio EPOCAR.

Pablo Jinich. Médico. Especialista en Medicina Familiar. Médico de planta del servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. Docente de Asma y EPOC del Curso Universitario de Medicina Ambulatoria PROFAM.

Karin Kopitowski. Médica. Especialista en Medicina Familiar. Jefa de Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. Profesora titular del Departamento Medicina Familiar. Instituto Universitario Hospital Italiano. Coordinadora del Comité de Ética de protocolos investigación Hospital Italiano de Buenos Aires

Ana María López. Médico. Especialista en Neumonología. Hospital Privado de Córdoba. Presidente de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (2002).

María Inés Medín. Médica. Especialista en Neumonología, Clínica Médica. Instituto de Tisiología "Prof. Dr. Raúl Vaccarezza". Staff Fundación Favaloro. Presidente de la Asociación Argentina de Tabacología (2014-2016).

Laura Masciantonio. Lic. en Kinesiología. Hospital Alemán (CABA) y Hospital Zonal General de Agudos "Dr. Arturo Oñativia".

Juan A. Mazzei. Doctor en Medicina. Especialista en Neumonología. Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina. Profesor Titular Consulto de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Presidente de la Fundación Argentina del Tórax.

Susana Nahabedian. Médica. Especialista en Clínica Médica y Neumonología. Jefa de Sala de Neumonología del Hospital Interzonal General de Agudos Evita. Docente adscripta y Asociada (UBA) Presidente de la Sociedad de Tisiología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires. Secretaria de la Unión Antitabáquica Argentina.

Salvador A. Pace. Médico. Especialista en Neumonología. Director Médico Asociado del Hospital del Tórax "Dr. Antonio A. Cetrángolo". Coordinador del área de tabaquismo del Hospital del Tórax "Dr. Antonio A. Cetrángolo". Miembro fundador de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

Silvia V. Rey. Lic. en Nutrición. Jefa de Medicina Preventiva y miembro del equipo de cesación tabáquica del Hospital del Tórax "Dr. Antonio A. Cetrángolo". Integrante del panel de consenso de la Guía Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco del Ministerio de Salud de la Nación.

Pablo Rodríguez. Médico. Especialista en Clínica Médica y Neumonología. Instituto Universitario CEMIC-Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas.

Ramón A. Rojas. Médico. Especialista en Medicina Respiratoria. Director Médico e Investigador del Centro Investigaciones en Patologías Respiratorias de Tucumán. Miembro del Capítulo Argentino del *American College of Chest Physicians*. Docente de la Cátedra de Patología y Clínica Médica de la Universidad Nacional de Tucumán. Presidente de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

Marcela Saadia Otero. Lic. en Kinesiología, especialidad cardio-respiratoria. Prof. Nacional de Educación Física. Jefa del Servicio de Kinesiología del Hospital de Rehabilitación Respiratoria "María Ferrer". Directora de la Carrera de Especialista en Kinesiología y

Fisiatría Intensivista (UBA-sede Ferrer). Directora Curso de Posgrado en Rehabilitación Respiratoria (UNSAM).

Pablo Sáez Scherbovsky. Médico. Especialista en Neumonología. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Jefe de Servicio de Neumonología de la Escuela de Medicina Nuclear de Mendoza.

Alejandro Salvado. Médico. Especialista en Neumonología. Hospital Británico de Buenos Aires.

Alejandro Schejtman. Médico. Especialista en Medicina Interna. Coordinador de la Internación del Sanatorio Finochietto. Miembro de la Sociedad Argentina de Medicina Interna General (SAMIG) y de la Sociedad Argentina de Medicina (SAM).

Daniel Schönfeld. Médico. Especialista en Clínica Médica y Neumonología. Consultor del Hospital Provincial de Puerto Madryn, Provincia de Chubut. Presidente Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (2014).

Ana Stok. Médica. Especialista en Neumonología. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria y directora del Instituto de Investigaciones en Patologías Respiratorias, Provincia de Tucumán.

Gonzalo Turon. Lic. en Kinesiología. Miembro de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

Colaboraciones o participaciones especiales:

Mario Acuña, Médico de Familia. Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG). **María Mercedes Kleinert,** Médica. Jefa del servicio de Neumonología del Hospital General de Agudos “Dr. Cosme Argerich”. **Hernando Sala,** Médico. Especialista en Neumonología. Hospital Nacional “Profesor Dr. Alejandro Posadas”. **Daniel Stecher,** Médico especialista en Infectología. Dirección Nacional de Control de Enfermedades Infecciosas (DiNaCEI). **Matías Tisi Baña,** Médico. Hospital Universitario Austral.

Agradecimiento a la **Biblioteca del Hospital Universitario Austral.**

Redacción

Alejandro J. Videla, Brunilda Casetta y Alejandra Alcuaz.

Revisores externos

La presente Guía completó su proceso de elaboración y pasa a revisión externa sus 41 recomendaciones que la componen conjuntamente con la evidencia que las sustenta y el proceso metodológico de elaboración.

A partir de este documento extenso, se prepararán versiones breves para facilitar su difusión y puesta en práctica. Correo electrónico de contacto: epocguianacional@gmail.com

Dr. Alvar Agustí

Médico. Director del Instituto del Tórax. Hospital *Universitari Clínic* de Barcelona. Universidad de Barcelona. España.

Dr. Gabriel Battistella

Médico especialista en Medicina Familiar. Director del Departamento de Medicina Familiar de la UBA. Presidente de la Sociedad Argentina de Medicina Familiar Urbana y Rural (SAMFUR).

Dr. Bartolomé R. Celli

Pulmonary Critical Care Medicine. Brigham and Women's Hospital. Professor of Medicine. Harvard Medical School. Boston. Massachusetts. Estados Unidos

Dr. Luis J. Nannini

Médico. Neumólogo del Hospital Escuela “Eva Perón” de Granadero Baigorria. Docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe. Miembro de la Colaboración Cochrane (*Airway group*).

Dr. Sergio Terrasa

Médico especialista en Medicina Familiar. Profesor en Medicina y Magister en Efectividad Clínica. Médico de Planta del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, y Miembro del Departamento de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires. Profesor Titular del Departamento de Salud Pública del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Director de la revista “Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria”.

NOTA ACLARATORIA: Las recomendaciones de la presente versión de la Guía son preliminares y se presentan para su revisión y discusión. No considerarlas como orientaciones definitivas para la práctica clínica cotidiana hasta que se haya completado el proceso de revisión externa.

Tabla de Contenidos

Abreviaturas

Definiciones

Acerca de esta Guía de Práctica Clínica:

Fundamentación, propósito y objetivos de la Guía
Metodología empleada para el desarrollo

- Recomendaciones
 - Tabla completa y recomendaciones claves
- Evidencia que sustenta las recomendaciones: diagnóstico
 - Espirometría para diagnóstico de obstrucción al flujo aéreo
 - CODE: Cuestionario para Detección de EPOC
 - Evaluación Multidimensional
- Evidencia que sustenta las recomendaciones: tratamiento
 - Tratamiento farmacológico inhalado
 - Tratamiento farmacológico oral:
 - Corticoides
 - Teofilina
 - Rehabilitación respiratoria, actividad física
 - Educación para el automanejo
 - Oxigenoterapia crónica
 - Vacunas: gripe y neumococo. Lisados bacterianos
- Evidencia que sustenta las recomendaciones: exacerbaciones
 - Tratamiento farmacológico inhalado agudo
 - Tratamiento farmacológico oral de la exacerbación:
 - Corticoides
 - Antibióticos
- Evidencia que sustenta las recomendaciones: situaciones especiales
 - Depresión: detección y manejo
 - Déficit de alfa 1 antitripsina: detección y manejo
- Estrategias para facilitar la aplicación
 - Intervenciones para ayudar a dejar de fumar:
 - Síntesis de evidencia cesación en EPOC
 - Intervención breve
 - Intervención motivacional
 - Espirometría: interpretación

Anexos metodológicos

- Anexo 1: preguntas clínicas PICO
- Anexo 2: valoración de los potenciales conflictos de intereses
- Anexo 3: búsqueda sistemática y análisis de la evidencia
- Anexo 4: elaboración de las recomendaciones. Sistema GRADE y apropiabilidad de las R
- Anexo 5: revisión externa
- Anexo 6: participación de los pacientes
- Anexo 7: plan de implementación de GPC de la Dirección de ENT

Anexos prácticos

- Anexo 8: algoritmo de detección y tratamiento del tabaquismo
- Anexo 9: CODE: Cuestionario para Detección de EPOC
- Anexo 10: Escala de evaluación de la disnea modificada del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (*Medical Research Council (mMRC)*)
- Anexo 11: orientación de cuándo interconsultar

Bibliografía

Abreviaturas

AAT: alfa1 antitripsina.

ABC: área bajo la curva.

ACP: *American College of Physician*. Sociedad Americana de Médicos.

AF: actividad física.

AGREE: *Appraisal of Guidelines Research Evaluation*.

ALAT: Asociación Latinoamericana del Tórax.

ATS: *American Thoracic Society*. Sociedad Americana del Tórax.

BD: broncodilatador/es.

BTS: *British Thoracic Society*. Sociedad Británica del Tórax.

CDC: *Centers for Disease Control*. Centro de Control de Enfermedades de EE.UU..
www.cdc.gov

CI: corticoides inhalados (ej, budesonida, fluticasona (propionato y furoato), mometasona, beclometasona, triamcinolona).

CS: corticoides sistémicos.

CVF: capacidad vital forzada.

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

DMO: densidad mineral ósea.

DM: diferencia de medias. **DME:** diferencia de medias estandarizadas (*standardized mean differences –SMD-*). **DMP:** diferencia de medias ponderadas (*weighted mean differences –WMD-*).

EA: efectos adversos.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

ENI: enfermedad neumocócica invasiva (meningitis, sepsis).

ENT: enfermedades no transmisibles (principalmente enfermedad cardiovascular, diabetes, respiratorias crónicas y neoplasias).

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FDA: *Food and Drug Administration*. Agencia regulatoria de alimentos y drogas de EE.UU..
www.fda.gov

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

GPC: guía de práctica clínica.

I²: índice de heterogeneidad de los estudios incluidos en un metanálisis.

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

HR: *Hazard ratio*. Índice de riesgo.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IMC: índice de masa corporal (peso/talla²).

ITD: índice transicional de disnea.

LABA: broncodilatadores $\beta 2$ adrenérgico de acción larga.

LABA/CI: asociación en un único inhalador de broncodilatadores $\beta 2$ adrenérgico de acción larga y corticoide inhalado.

LAMA: broncodilatadores antimuscarínicos de acción larga.

LIN: límite inferior de lo normal.

LR: *likelihood ratio*. Razón de verosimilitudes.

MA: metanálisis.

mcg: microgramos. La abreviatura μg se evita por posibles errores de comprensión en las dosis.

mmHg: milímetros de mercurio.

mMRC: escala de disnea modificada del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (*Medical Research Council*).

NAC: neumonía adquirida de la comunidad.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*. Organismo del Departamento de Salud en el Reino Unido.

NND: número necesario para dañar.

NNT: número necesario a tratar.

NNTB: número necesario a tratar para obtener el beneficio adicional de una sola persona.

OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria.

OMS: Organización Mundial de la Salud. www.who.org

OR: Odds Ratio. Razón de producto cruzado o razón de momios.

PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono.

PaO₂: presión arterial de oxígeno.

PC: preguntas clínicas con formato PICO (población, intervención, comparación y resultado (*outcome*)).

PEFR: tasa del Pico Flujo Espiratorio.

R: recomendación/es.

RHR: rehabilitación respiratoria.

RR: riesgo relativo.

RS: revisión sistemática.

RXT: radiografía de tórax.

SaO₂: saturación de oxígeno (oximetría de pulso).

SGRQ: cuestionario de Saint George para calidad de vida y síntomas en EPOC.

TB: tuberculosis.

TC: tomografía computada.

TEP: tromboembolismo pulmonar.

Ultra-LABA: broncodilatador β 2 adrenérgico de acción ultra larga de una sola aplicación al día.

VE: ventilación minuto.

VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

VN: vacuna neumococo. **VNP:** vacuna neumococo polisacárida (generalmente 23 serotipos). **VNC:** vacuna neumococo conjugada (generalmente 13 serotipos).

Definiciones

Aerosol: dispositivo presurizado que suministra dosis medida de medicación inhalada.

Actividad física: es cualquier movimiento corporal producido por la musculatura esquelética que resulta en gasto energético. Abarca el ejercicio (planeado, estructurado y repetido) y también las actividades que entrañan el movimiento corporal, que se realizan como parte de los momentos de juego, del trabajo, de formas de transporte activas, de las tareas domésticas y de las actividades recreativas. El deporte, junto a elementos lúdicos, introduce reglas de juego con límites espacio- temporales.

AGREE. *Appraisal of Guidelines Research Evaluation*: instrumento de valoración de calidad de GPC a través de seis áreas que suman 23 criterios: (1) alcance y objetivo; (2)

participación de los implicados; (3) rigor en la elaboración; (4) claridad y presentación; (5) aplicabilidad e (6) independencia editorial. www.agreecollaboration.org

Asociación (fármacos inhalados): hace referencia a un único dispositivo o cápsula (ej. LABA/CI). Pretende no solo mejorar la adherencia al tratamiento y reducir la cantidad de maniobras sino que también aportaría cierta sinergia entre las drogas asociadas (ej. salmeterol/fluticasona; formoterol/budesonida).

BODE: índice multidimensional que comprende medidas de IMC, obstrucción del flujo aéreo (VEF_1 % predicho), disnea (mMRC) y la tolerancia al ejercicio (distancia recorrida en 6 min). **BODEx:** sustituye test de caminata por la presencia de exacerbaciones.

Broncodilatadores: son medicamentos que aumentan el calibre de los bronquios y bronquiolos provocando una disminución en la resistencia de la vía aérea y aumentando el flujo de aire, habitualmente mediante una modificación del tono muscular de las paredes bronquiales. **Asociación:** hace referencia a un único dispositivo o cápsula con dos grupos distintos de medicaciones, no necesariamente ambas broncodilatadores (ej. LABA/CI). **Doble broncodilatación:** hace referencia a un único dispositivo o cápsula con dos broncodilatadores de distinto mecanismo de acción, β_2 adrenérgicos y antimuscarínicos (ej. ultra-LABA/LAMA). Ambas opciones pretenden no solo mejorar la adherencia al tratamiento y reducir la cantidad de maniobras sino que en algunos casos aportarían cierta sinergia entre las drogas asociadas.

Broncodilatadores antimuscarínicos: inhiben los receptores muscarínicos de la vía aérea. Los nervios colinérgicos (nervio Vago; acetilcolina como neurotransmisor) constituyen la vía broncoconstrictora dominante en las vías aéreas y normalmente generan un pequeño aumento del tono del músculo para mantener las vías aéreas permeables, evitando su colapso durante la espiración. No obstante, un tono vagal excesivo puede ser responsable de al menos parte de la obstrucción de la vía aérea que se observa en algunos pacientes. Los fármacos anticolinérgicos bloquean de forma competitiva el efecto de la acetilcolina sobre los receptores de la musculatura lisa del árbol bronquial (de distribución predominantemente central -bronquios grandes y medianos-). El tono colinérgico es mayor en EPOC que en asma por lo que son más útiles para el tratamiento de la primera enfermedad. Esta familia comprende de acción corta (ej. ipratropio) y de acción larga (LAMA: tiotropio, glicopirronio).

Broncodilatadores β_2 adrenérgicos: la mayoría de los receptores adrenérgicos de las vías aéreas son β_2 , a predominio de las vías aéreas más pequeñas (en los alvéolos también hay receptores β_1). Los broncodilatadores β_2 estimulan los receptores adrenérgicos y así relajan la musculatura lisa, inhiben la liberación de mediadores de las células cebadas (mastocitos) e incrementa la depuración mucociliar. Además causan vasoconstricción inhibiendo así la secreción de las glándulas submucosas. La familia de BD β_2 adrenérgicos comprende los de acción corta (rápida acción y vida corta) y los de acción larga (LABA: 12 hs, ej. salmeterol, formoterol) y ultra-LABA de acción ultra larga (24

hs, ej. Indacaterol, vilanterol). Asociación LABA/CI: broncodilatador $\beta 2$ adrenérgico de acción larga combinado con un corticoide en un único dispositivo (ej. salmeterol/fluticasona; formoterol/budesonida). Doble broncodilatación ultra-LABA/LAMA: broncodilatador $\beta 2$ adrenérgico de acción ultra larga combinado con un broncodilatador antimuscarínico de acción larga,

Bronquitis crónica: presencia de tos y producción de esputo regular durante al menos tres meses en al menos dos años consecutivos en ausencia de cualquier otra condición que pueda explicarla.

Calidad de la evidencia: indica hasta qué punto podemos confiar en que el estimador del efecto es correcto. En la guía se señala como alta, moderada o baja.

Capacidad Vital Forzada (CVF): volumen máximo de aire que se exhala de forma forzada y rápida tras una inspiración máxima en la maniobra de la espirometría.

Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS): algunas escalas para su evaluación en EPOC son: **CCQ:** *Clinical COPD Questionnaire*; **CRQ:** *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (diferencia mínima clínicamente significativa ante intervenciones de tratamiento es más de 0,5 puntos por criterio o 10 puntos del total); **SGRQ:** *Saint George's Respiratory Questionnaire* (diferencia mínima clínicamente significativa ante intervenciones de tratamiento es la disminución en 4 puntos).

Cuestionario de Saint George para calidad de vida y síntomas en EPOC (SGRQ): Ferrer y col. validaron el instrumento al castellano (INER).² Consta de tres dominios: síntomas, actividad e impacto. Un cambio clínicamente significativo se asume a partir de la reducción en -4 unidades.

Curvas de Kaplan Meier: análisis de tiempo al evento (o de supervivencia).

Disnea: sensación subjetiva de falta de aire. Puede evaluarse mediante escalas como Borg, análoga visual y mMRC.

Doble broncodilatación (fármacos inhalados): hace referencia a un único dispositivo o cápsula (ej. ultra-LABA/LAMA) y se expresa con una barra en la presente Guía. Pretende no sólo mejorar la adherencia al tratamiento y reducir la cantidad de maniobras sino que también aportaría cierta sinergia entre las drogas asociadas.

Ejercicio: es la AF planeada, estructurada y repetida, que se realiza para mejorar o mantener uno o más aspectos de la aptitud física.

Ejercicio aeróbico: es el tipo de ejercicio para el cual, el organismo utiliza principalmente oxígeno para su metabolismo energético. Comprende ejercicios en los cuales se pone a

trabajar más del 70% de la masa muscular. Constituyen el centro de la recomendación de la AF y a ellos se refieren principalmente los beneficios de realizarla.

Ejercicio de fortalecimiento: su fin es mejorar la condición física (generar fuerza y resistencia). Para ello se utiliza una carga o contra resistencia (tensión más elevada que a la que se está acostumbrado) y se trabaja en base a series de repeticiones.³

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): enfermedad respiratoria prevenible y tratable caracterizada por una **limitación al flujo aéreo persistente**, donde la obstrucción puede presentar algún grado de reversibilidad –pero nunca normalizarse-, asociada a una anormal respuesta inflamatoria de los pulmones a partículas nocivas y gases, principalmente derivados del humo de tabaco. La obstrucción se define por la relación VEF_1/CVF menor al 70% y la gravedad por el porcentaje del VEF_1 postbroncodilatador respecto del predicho: leve igual o mayor al 80% (GOLD 1); moderado: entre el 50 y el 79 %, (GOLD 2); severa: entre 30 y 49% (GOLD 3); muy severa: menor al 30 % (GOLD 4).

Ensayo clínico aleatorizado (ECA): es una evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica que, en su aplicación a seres humanos, pretende valorar su eficacia y seguridad. La aleatorización significa que los casos son distribuidos al azar en cada brazo del estudio para conseguir grupos comparables u homogéneos y evitar sesgos.

Escala de disnea modificada del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (mMRC. Medical Research Council): escala unidimensional de severidad de la disnea y su limitación funcional. Tomamos aquí la versión en castellano incluida en el estudio EPOC.AR, autoadministrada. Valoración:

- grado 0: sólo me falta el aire cuando hago ejercicio intenso;
- grado 1: me falta el aire cuando camino rápido en llano o subo una pendiente ligera;
- grado 2: camino más despacio que otras personas de mi misma edad cuando camino en llano debido a que me falta el aire o tengo que detenerme a recuperar el aliento cuando camino en llano a mi propio paso;
- grado 3: tengo que detenerme a recuperar aliento después de caminar unos 100 metros o después de unos pocos minutos de caminar en llano;
- grado 4: me falta demasiado el aire como para salir de mi casa o me falta el aire para vestirme o desvestirme.

Exacerbación (o reagudización): es un empeoramiento de los síntomas por encima de la variación cotidiana, que requiere una conducta terapéutica específica por parte del equipo de salud (o del paciente en su automanejo). El diagnóstico es clínico sobre la base de cambios agudos en los síntomas, principalmente disnea basal, tos y/o producción de esputo que son atribuidos al EPOC de base y no a comorbilidades u otros diagnósticos diferenciales. La valoración clínica de la gravedad en leve, moderada o severa, se relaciona

con el ámbito de manejo (ambulatorio o internación) y conductas diagnósticas o terapéutica (ej. indicación de corticoides orales).

Flujo Espiratorio Pico (PFER): máximo flujo de aire que una persona elimina en una maniobra forzada. Puede medirse como parte de la espirometría o mediante dispositivos de bajo costo para monitoreo, que habitualmente se utilizan en el seguimiento y diagnóstico del asma.

Fuerza de una recomendación: significa hasta qué punto podemos confiar en que poner en práctica una recomendación conllevará más beneficios que riesgos. **RECOMENDACIÓN FUERTE/RECOMENDADO:** el beneficio es claramente superior a los riesgos y costos, o viceversa; se aplica a la mayoría de los pacientes; la mayoría de las personas querrían recibir la intervención; puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones. **RECOMENDACIÓN OPCIONAL/CONDICIONAL:** se balancea con menor margen los riesgos y beneficios (ej. fármacos), o la evidencia no lo muestra con consistencia (ej. Intervención); la mejor acción puede variar según circunstancias o valores del paciente o la sociedad; implica ayudar a los pacientes a tomar una decisión consistente con sus valores; la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención pero muchos podrían no aceptarla; al instituir políticas plantear la discusión con la participación de todos los interesados

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): organización no gubernamental que busca generar una red de individuos y organizaciones dedicada a mejorar el conocimiento y la atención de pacientes con EPOC a través de la colaboración con agencias profesionales de salud, organizaciones y fundaciones de pacientes, agencias gubernamentales, proveedores de salud, etc. Fue iniciada en 1997 en colaboración con el *National Heart, Lung and Blood Institute* y los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. y la OMS. Su principal esfuerzo es la generación de una guía de manejo basada en la evidencia.

Guía de Práctica Clínica (GPC): conjunto de enunciados desarrollados en forma sistemática para asistir al profesional, al paciente y a los gestores en salud, acerca de las decisiones de la atención médica apropiada para circunstancias clínicas específicas.⁴ Este tipo de documentos pueden tratar sobre promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y cuidados crónicos de determinadas patologías, y buscan incidir en el nivel asistencial donde la actividad es más frecuente.

I²: índice que refleja la heterogeneidad de los estudios incluidos en un metanálisis. Un I²=0 significa que las variaciones en la magnitud del efecto dependen sólo de factores vinculados al tamaño de la muestra de los distintos estudios. Un I² = 50 significa que 50% de la variación depende de verdadera heterogeneidad en los estudios, lo que limita la validez de las conclusiones.

Índice de riesgo (HR: hazard ratio): medida que expresa el efecto de una variable en cuanto al riesgo de aparición de un evento a lo largo del tiempo. Se lo considera una estimación del riesgo relativo (relación de la probabilidad de que ocurra un evento en el grupo expuesto a la variable contra el grupo no expuesto).

Índice transicional de disnea (ITD): escala que evalúa los cambios de la disnea en el tiempo. Éstos se cuantifican entre -3 y +3. La suma resultante aporta una puntuación global que oscila entre -9 (gran deterioro de la disnea) y +9 (gran mejoría de la disnea), siendo 0 indicativo de ausencia de cambio. Una variación de la puntuación en una unidad se considera clínicamente significativa.

Inhalador de polvo seco: dispositivo manual que envía una dosis de medicamento en forma de polvo al inhalar. Algunos sistemas en el mercado son el turbuhaler® (activado por la inhalación), el handihaler®, diskus® y brezeehaler® (con ruptura manual de la dosis), etc.

Intervalo de confianza del 95% (IC95%): expresión estadística del grado de incertidumbre asociada con una estimación muestral. El IC95% incluye los valores máximos y mínimos de la estimación que arrojarían el 95% de múltiples muestras probabilísticas de la misma población.

Limitación al flujo aéreo: comprende dos mecanismos patogénicos, la obstrucción bronquial y la pérdida de retracción elástica del pulmón debido a enfisema. La espirometría diagnóstica se informa como obstrucción, por lo cual es como se nombra a la limitación al flujo aéreo en este documento.

Likelihood ratio o razón de verosimilitudes (LR): grado de probabilidad de que cuando el test sea positivo provenga de un enfermo (verdadero positivo) o que provenga de un sano (falso positivo). LR (+) 12 significa que es 12 veces más probable que un test positivo provenga de un enfermo que de un sano.

Metanálisis (MA): estudio que combina los resultados de varios estudios independientes (generalmente ECA) para obtener una estimación más precisa de un efecto.

Network metanálisis: es una técnica de metanálisis que pretende determinar la eficacia de un fármaco frente a otro aunque no existan estudios que establezcan comparaciones directas entre los dos fármacos en cuestión. Por producir comparaciones indirectas, el grado de confianza en las conclusiones del meta-análisis es inferior al de los meta-análisis basados en comparaciones directas.

Número necesario para dañar (NND): Se interpreta de la misma manera que el NNT.

Número necesario a tratar (NNT): es una medida específica para cada droga que se calcula como 1/reducción del riesgo absoluto (RRA). Un NNT de 10 se interpreta como que se necesita tratar a diez pacientes para obtener un resultado favorable.

Número necesario a tratar para obtener el beneficio adicional de una sola persona (NNTB): nace de incorporar al NNT los IC95% de su estimación, y es positivo cuando no existe posibilidad de daño. Si un IC95% incorpora valores negativos el NNT se informa con un NNTB y un NNTD (número necesario a tratar para obtener un daño adicional en una sola persona).

Odds Ratio (OR): razón de producto cruzado o razón de momios. Medida de magnitud de asociación estadística entre un fenómeno, variable o intervención y su consecuencia.

Reporta la chance que tiene un individuo del grupo expuesto de tener el evento comparado a un individuo del grupo control. Sugiere relación de causalidad y se considera significativo en valores mayores o menores a 1, y cuando los valores del intervalo de confianza del 95% no cruzan el 1 (en el caso de OR >1). Resulta una buena aproximación al RR especialmente cuando se trata de estudios caso-control (en los cuales no se puede estimar riesgos) o a partir de modelos matemáticos multivariados como la regresión logística y como medida para resumir una revisión sistemática u otros estudios comparativos de tratamiento, diagnóstico, pronóstico o etiología.

Pruebas de caminata de 6 minutos: es una prueba funcional consistente en medir la distancia máxima que puede recorrer un sujeto durante 6 minutos. Evalúa las respuestas globales e integradas de todos los sistemas involucrados en el ejercicio, incluyendo los sistemas cardiovascular y respiratorio, la circulación sistémica y periférica, sangre, unidades neuromusculares y metabolismo muscular.⁵ La diferencia mínima significativa para evaluar una intervención de tratamiento, es un aumento en 54 metros..

Prueba de caminata de Shuttle test: prueba de caminata de carga progresiva o prueba de lanzadera. Prueba máxima que consiste en recorrer tramos de 10 metros a una velocidad creciente cada minuto (guiado), hasta alcanzar la máxima velocidad tolerada por el paciente, registrándose la distancia recorrida.⁶ La diferencia mínima clínicamente significativa de cambio ante intervenciones de tratamiento es de menos de 4 tramos.

Razón de tasas (rate ratio): razón de la incidencia acumulada de eventos del grupo tratado sobre el grupo control.

Rehabilitación respiratoria (RHR): un programa interdisciplinario y multicomponente de actividad física reglada y supervisada. Su componente principal lo constituyen los ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento -ya sea en intervalos o continuos- con eventual asociación de educación para el cambio comportamental y apoyo psicológico, entre otros.

Riesgo de exacerbación: la unidad de análisis es la persona respecto a padecer una exacerbación/periodo.

Riesgo relativo (RR): razón de la tasa de eventos de expuestos sobre no expuestos.

Revisión sistemática (RS): resumen de la literatura clínica a través de una evaluación y valoración de todos los trabajos de investigación sobre un tema clínico para un periodo determinado. Los investigadores utilizan un método organizado de recolección, orden y evaluación del conjunto de la literatura sobre un tópico determinado. Típicamente incluye una descripción de los hallazgos de la colección de estudios y puede incluir un metanálisis.

Tasa de exacerbación: la unidad de análisis es el número de exacerbaciones por paciente/año.

Tos crónica: presencia de tos en la mayoría de los días de 3 meses de evolución o bien tos que requiere varias consultas.⁷ Esta suele ser el primer síntoma de la EPOC.

Inicialmente suele ser intermitente, luego es diaria e incluso dura todo el día a predominio matinal. Puede ser improductiva. Ejemplos de causas de tos crónica intratorácica: asma, cáncer de pulmón, tuberculosis, bronquiectasias, falla cardíaca izquierda, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis quística, tos idiopática. Ejemplos de causas de tos crónica extratorácica: rinitis alérgica crónica, síndrome tusígeno de la vía aérea superior, reflujo gastroesofágico, medicaciones.

Ventilación minuto (VE): volumen de aire inhalado o exhalado por una persona durante un minuto. Es el producto del volumen movilizado en cada respiración (volumen corriente) por el número de respiraciones por minuto.

Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁): volumen espirado durante el primer segundo de la maniobra espirométrica. En las recomendaciones siempre nos referiremos como porcentaje del predicho y post broncodilatador. **VEF₁ en el valle:** diferencia entre valor mínimo basal del VEF₁ al inicio y al final del efecto de la droga (también llamado TROUGH VEF₁). La diferencia mínima significativa de cambio ante intervenciones de tratamiento es de 110 a 130 ml.⁸

Guía de Práctica Clínica Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Fundamentación

La Guía de Práctica Clínica (GPC) Nacional de diagnóstico y tratamiento de la EPOC, es impulsada y realizada por el Ministerio de Salud de la Nación en el marco de la Estrategia Nacional de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, con el propósito de contribuir a disminuir la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con EPOC, facilitando al equipo de salud las herramientas necesarias para detectar adecuadamente la enfermedad e instituir su tratamiento en el ámbito ambulatorio.

Las enfermedades respiratorias crónicas son responsables del 9% de las defunciones (2010). Los datos locales disponibles indican elevada prevalencia de síntomas respiratorios en la población y elevado consumo de tabaco -en continuo descenso-. La mortalidad registrada en certificados de defunción entre 1980 y 1988 mostró un aumento de la tasa atribuida a la EPOC.

En 2013 se registraron 2.596 muertes de adultos con EPOC de entre 40 a 74 años en Argentina, 12,8% más que en 2012 (2.301 muertes); y la tasa de mortalidad para 2013, ajustada por edad y sexo, fue 20,25 por 100.000 habitantes, 9,6% más que en 2012.

La tendencia de la mortalidad por EPOC de 40 a 74 años tuvo dos períodos: aumentó 3,7% anual entre 1980 y 1995, y se mantuvo estable entre 1995 y 2013. La tendencia fue diferente en el grupo de edad productiva, en el que inició un lento descenso a partir de 1991 y entre los adultos mayores, en los que se mantuvo estable desde 1995.

La EPOC se caracteriza por establecerse de manera paulatina, con alta frecuencia de subdetección y diagnóstico tardío, lo cual conduce a mayor carga de morbimortalidad por internaciones y tratamiento inadecuado. Si bien existen otras enfermedades respiratorias crónicas, la mayor carga de prevalencia y morbimortalidad es atribuible a las enfermedades obstructivas. Dentro de sus comorbilidades se señalan las cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, arritmias, enfermedad coronaria), el cáncer de pulmón y la osteoporosis.

Ante esta problemática, se creó el Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Respiratorias Crónicas (Res. 645/14) con el objetivo de contribuir a la reducción de la morbimortalidad de las mismas en los adultos del país.

El factor de riesgo más fuertemente ligado al desarrollo a esta enfermedad obstructiva es el tabaquismo. La Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles cuenta con la GPC Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco⁹, actualizada a través de un riguroso proceso de elaboración, para orientar al equipo de salud en las estrategias efectivas para la cesación.

¿Por qué y para qué una GPC?

Una GPC es un conjunto de recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática y basadas en la mejor evidencia científica disponible, cuyo propósito es facilitar al equipo de salud y a los pacientes a tomar decisiones respecto a los cuidados de salud más apropiados para circunstancias clínicas específicas.¹⁰ Su objetivo es intentar minimizar la variabilidad inadecuada de la práctica y en consecuencia mejorar los resultados clínicos obtenidos. La variabilidad inadecuada en la práctica clínica se refiere a evaluar o tratar de distinta manera a personas con condiciones similares, dando como efecto la sobre o la subutilización de recursos y por exponer a pacientes similares a evaluaciones o tratamientos de variada y distinta eficacia o a riesgos o costos innecesarios.

Las GPC constituyen verdaderas herramientas de mejoramiento de la calidad de atención cuando su elaboración es resultado de un proceso interdisciplinario, con rigurosidad metodológica e independencia editorial, y con consenso interno y externo posterior a su elaboración. Así una GPC colabora en reducir el uso de intervenciones innecesarias, ineficaces o dañinas, facilitar el tratamiento de los pacientes con el máximo beneficio y disminuir al mínimo el riesgo de daño, a la vez que orientan sin sustituir el juicio clínico del profesional actuante en cada caso.¹¹

Objetivos

El **objetivo** es proveer al equipo de salud, una guía de diagnóstico y terapéutica clínica, tanto farmacológica como no farmacológica, con recomendaciones basadas en evidencia de la mejor calidad disponible y adaptada al marco local.

Los **usuarios** de la Guía son todos los integrantes del equipo de salud y responsables de la atención de personas con EPOC (médicos, kinesiólogos, nutricionistas, psicólogos, enfermeros, educadores para la salud y otros); estudiantes de grado de todas las carreras vinculadas a la salud; proveedores, administradores y financiadores de servicios de salud; responsables de equipos de atención de la EPOC, y funcionarios de la salud pública.

El **enfoque principal** es tanto el primer nivel de atención como la especialidad neumonológica en la atención ambulatoria. Se seleccionaron las preguntas clínicas relevantes excluyéndose los temas específicos de los centros de alta complejidad (ej. internaciones, evaluación para trasplante pulmonar, cirugía de reducción volumétrica, fármacos en fases experimentales, etc.). La GPC se orientará a la atención de pacientes estables y a quienes cursan exacerbaciones o empeoramientos agudos de la enfermedad de manejo ambulatorio (excluye ventilación no invasiva y otras terapias de uso en internación). Incluye la detección de la comorbilidad depresión y del déficit de alfa 1 antitripsina. No aborda otras comorbilidades ni diagnósticos diferenciales.

Los **beneficiarios** (población diana) de estas recomendaciones son todas las personas adultas que sufren EPOC en todos los estadios de la enfermedad y los fumadores en riesgo de padecerlo.

El enfoque es **interdisciplinario** acorde a la complejidad del tema y está concebida como una Guía de salud pública que prioriza los recursos disponibles, acorde a la organización del sistema de salud argentino.

Metodología empleada para el desarrollo de la Guía

La presente Guía, se realizó mediante el mecanismo de adaptación de guías, que se enmarca en los estándares metodológicos del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica.¹²

Una vez establecidos los alcances y objetivos, se elaboraron las preguntas clínicas relevantes, utilizando el esquema paciente/problema, intervención, comparación, outcome/resultado (PICO). Las mismas fueron priorizadas mediante la aplicación de una matriz de criterios ponderados (Anexo 1).

El panel de consenso se conformó con representación de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas y regiones del país, quienes firmaron una declaración para la valoración de potenciales conflictos de intereses (Anexo 2).

La búsqueda sistemática se realizó en forma independiente por dos expertos en metodología con período de búsqueda desde 2009. La calidad de veinticinco GPC identificadas, fue ponderada por dos evaluadores para los veintitrés criterios de la Colaboración AGREE.¹³ Las nueve GPC seleccionadas fueron analizadas en su pertinencia con una escala de concordancia respecto a la población, el ámbito y el tipo de intervenciones entre las GPC seleccionadas y la propia en elaboración¹⁴ (Anexo 3).

Se complementó la evidencia, con la búsqueda de Revisiones Sistemáticas (RS) con período de búsqueda 2009-2015, que fueron analizados con los criterios del CEBM-Centre for Evidence-Based Medicine (Anexo 4).

Se extrajo en tablas de evidencias el contenido de los documentos seleccionados (GPC, RS y MA) para cada pregunta clínica y se inició el proceso de redacción de las recomendaciones.

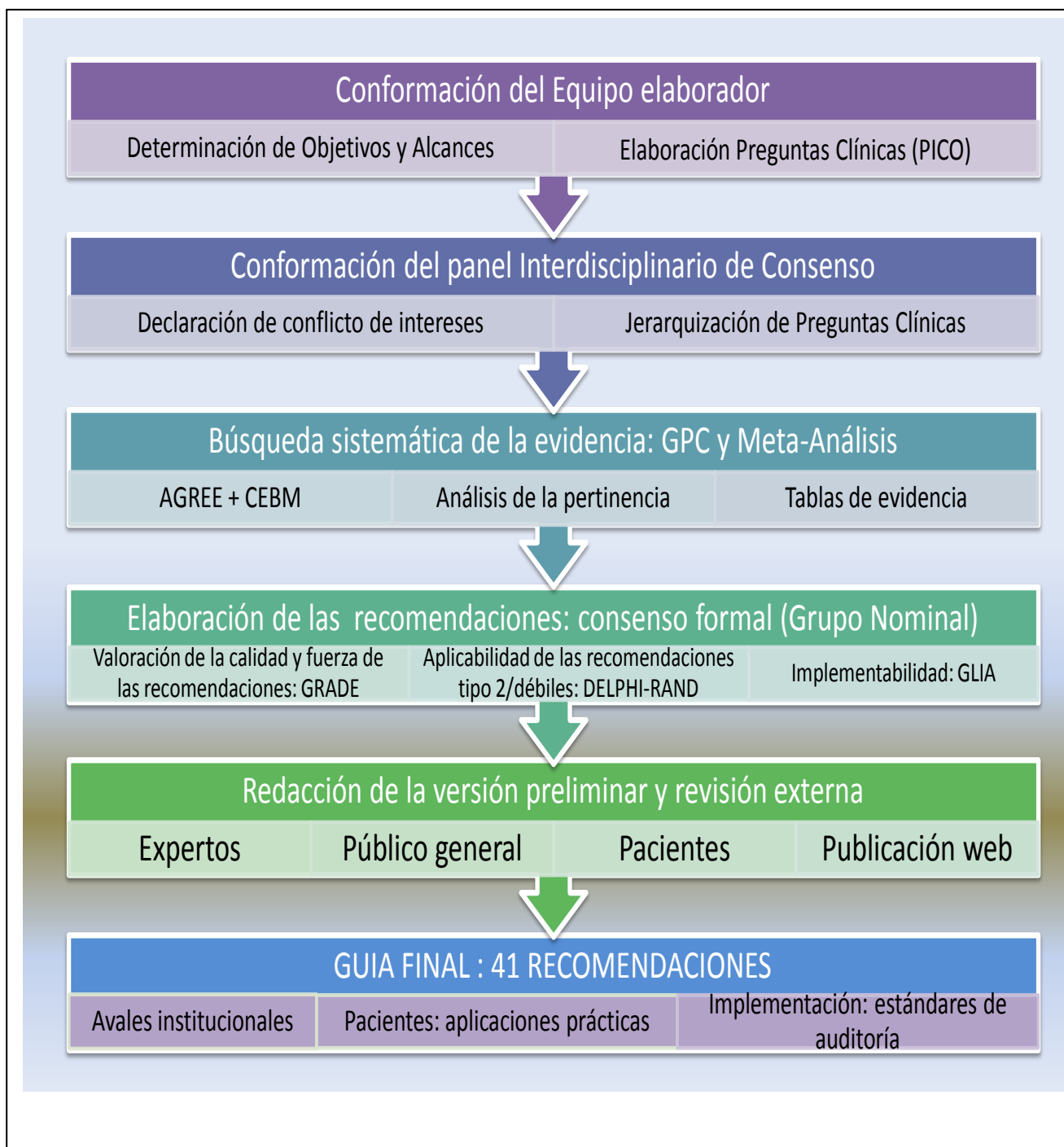
Se implementó el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) para análisis de cada recomendación en cuanto a: la calidad de la evidencia que la sustenta; el balance entre beneficios y riesgos; la aceptación de los pacientes y el impacto en los recursos. A través de esta evaluación quedó conformada la fuerza de las recomendaciones¹⁵ (Anexo 5).

El consenso formal se trabajó con la técnica de Grupo Nominal en una reunión plenaria. En el caso de las recomendaciones opcionales/condicionales, se usó la técnica Delphi-RAND para evaluar su apropiabilidad.¹⁶

Las recomendaciones claves, fueron seleccionadas por consenso formal por el equipo elaborador (se señalan con un asterisco (*) junto a la numeración). De ellas, se tomarán las que servirán de seguimiento de la implementación.

El proceso se completa con la revisión externa por expertos y público general con especial interés en pacientes con EPOC. El equipo elaborador realizó la evaluación de los factores intrínsecos a la redacción y elaboración, para evaluar facilitadores o barreras para su aplicación con el instrumento GLIA (*GuideLine Implementability Appraisal*).¹⁷

Figura1: Proceso de elaboración de la Guía



Diagnóstico y manejo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

La EPOC se define como una enfermedad respiratoria prevenible y tratable caracterizada por una **limitación al flujo aéreo persistente**, donde la obstrucción puede presentar algún grado de reversibilidad –pero nunca normalizarse-, asociada a una anormal respuesta inflamatoria de los pulmones a partículas nocivas y gases, principalmente derivados del humo de tabaco.

Sus manifestaciones clínicas más relevante son la disnea (por lo general progresiva), tos crónica y producción de esputo. La EPOC se caracteriza en su desarrollo por la **presencia de exacerbaciones y por la frecuente asociación de comorbilidades** que pueden contribuir a su gravedad.

La EPOC comprende la **bronquitis crónica obstructiva** caracterizada por tos productiva crónica de tres meses de evolución durante dos años consecutivos (previa exclusión de otras causas de tos crónica) **y el enfisema** definido por el agrandamiento anormal de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal acompañado de destrucción de las paredes y sin fibrosis evidente. Estas dos condiciones pueden presentarse solas o combinadas en un paciente, pero el diagnóstico de EPOC requiere de la demostración de obstrucción al flujo aéreo mediante espirometría (VEF_1/CVF menor a 0,70 post broncodilatadores).

Las **sibilancias, dificultad para respirar (disnea), tos crónica, o limitación en el ejercicio**, cuando es debido a la enfermedad del sistema respiratorio, en la mayoría de los casos corresponde a EPOC sintomática. Algunos pacientes pueden negar limitación en el ejercicio pero restringen sus actividades por debajo de lo habitual para alguien de su edad y estado de salud, para que no le causen síntomas.

La EPOC es una enfermedad subdiagnosticada. Resultados de estudios en Latinoamérica reportan una prevalencia global del 13,4%, con un 87,5% de subdiagnóstico, la mayoría de estadios leves.^{18,19}

Por esta razón, esta guía se enfoca en las herramientas de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad basándose en la estrategia de la atención primaria de la salud, que favorece el diagnóstico temprano de estas y otras condiciones, al facilitar no sólo el acceso a los dispositivos de atención sanitaria sino también la atención longitudinal de la población.

Cómo ayudar a las personas a dejar de fumar

El Ministerio de Salud de la Nación, desarrolló la GPC Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco,⁹ que comprendió recomendaciones para colaborar en el aumento

de la sobrevivencia y de calidad de vida específica de la EPOC. Esta GPC en función de la evidencia disponible **recomienda fuertemente las terapias comportamentales y farmacológica en la cesación tabáquica de pacientes con EPOC ya que son efectivos.**

En su aplicación, la Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles, desarrolló materiales y capacitaciones para facilitar la implementación de la GPC de Tratamientos de la Adicción al Tabaco, entre otros:

- ✓ Algoritmos (ver anexo).
- ✓ Guía breve.
- ✓ Guías de lectura rápida para poblaciones o etapas particulares (embarazo, internados, EPOC, padecimientos mentales, padecimientos oncológicos, VIH).
- ✓ Manual de autoayuda para dejar de fumar.
- ✓ Curso autoadministrado de inscripción abierta de Abordaje Integral de Tratamiento del Tabaquismo en www.capacitacionsumar.msal.gov.ar

Estos materiales están accesibles para su descarga en www.msal.gov.ar/ent y www.msal.gov.ar/tabaco

Para ayuda u orientación de tratamiento, recomendamos la línea del Ministerio de Salud de la Nación 0800-999-3040.

Las claves del abordaje del tratamiento del tabaquismo

Identificación del fumador y consejo antitabáquico

- ✓ Se recomienda **interrogar a toda persona que consulta** al sistema de atención de la salud sobre su consumo de tabaco y registrarlo sistemáticamente (en un lugar visible de la Historia Clínica) ya que esto aumenta la tasa de intervención por parte del equipo de salud.
- ✓ Se recomienda a todos los profesionales médicos y de enfermería **brindar un breve consejo de varios minutos para dejar de fumar a todas las personas que fuman**, porque incrementa las tasas de cesación.

Una vez identificado el fumador, el consejo claro, firme y personalizado, constituye una estrategia asequible y eficaz. Los fumadores reconocen que esta intervención del profesional de la salud tiene una fuerte influencia en su decisión de dejar de fumar. La efectividad del consejo fue evaluada especialmente en profesionales médicos y de enfermería sin embargo es razonable extrapolar la eficacia al consejo impartido por

otros miembros del equipo de salud. Esta acción demanda poco tiempo e implementada masivamente, genera un gran impacto sanitario.

Aumentar la motivación para dejar de fumar

✓

Se recomienda al equipo de salud utilizar la **entrevista motivacional** como estilo de atención para estimular el abandono y también durante todas las etapas del tratamiento. Este enfoque aumenta tanto el número de intentos de abandono como la tasa de cesación.

Se trata de un estilo de comunicación directivo y centrado en la persona, que se emplea para despertar un cambio al ayudar a la persona a explorar y resolver su ambivalencia.

Intensidad y modalidades de las intervenciones para dejar de fumar

✓

Se recomienda que las **intervenciones breves** sean brindadas especialmente por profesionales médicos y de enfermería en el primer nivel de atención, con extensión a todo el equipo de salud y ámbitos de atención, ya que son efectivas.

Las intervenciones breves comprenden: averiguar el estatus tabáquico, aconsejar la cesación, asistir y evaluar si está listo para dejar, ayudar con herramientas conductuales y farmacológicas; y acompañar con el seguimiento. Estas intervenciones están integradas a la atención habitual sin importar el motivo de consulta.

Las intervenciones breves de hasta tres minutos por cada contacto aumentan significativamente las posibilidades de abstinencia. Y si el tiempo de contacto es entre tres y 10 minutos aumentan aun más la efectividad. Por ello, se recomienda que todo fumador reciba al menos una intervención breve para dejar de fumar.

✓

Se recomienda **ofrecer tratamiento farmacológico junto con la consejería** para la modificación del comportamiento ya que la combinación es más efectiva que cada una de las intervenciones por separado.

La suma de las dos estrategias aumenta cerca de un 40% las probabilidades de cesación cuando se las compara con el uso de medicación sola y se acerca a duplicar las probabilidades de abstinencia cuando se las compara con el uso de consejería para la modificación del comportamiento en forma aislada.

Como parte de la consejería para la modificación del comportamiento se recomienda utilizar los componentes psicoterapéuticos de demostrada eficacia: 1) Desarrollo de habilidades, resolución de problemas y técnicas de afrontamiento del estrés; 2) Brindar acompañamiento y estímulo; 3) Apoyo social.

Dentro de las estrategias más cercanas a la cesación, se sugiere -entre otras-:

- el identificar el apoyo social
- hacer pública la decisión del cambio (anunciar que va a dejar de fumar)
- poner una fecha para el abandono (día D) Durante los primeros seis meses de cesación
- recomendar a la persona a estar atenta y combatir los impulsos de recaída
- registrar los beneficios de no fumar e incorporar conductas más saludables.

Se dispone de drogas efectivas y con adecuado perfil de seguridad para dejar de fumar: Terapia de Reemplazo Nicotínico (parches, chicles, comprimidos dispersables, y spray nasal) y bupropión. Se recomiendan estas drogas como tratamiento farmacológico de primera línea del intento de abandono. Vareniclina es una droga efectiva para la cesación en EPOC, cuyo perfil de seguridad cardíaco y psicológico se encuentra en evaluación.

No se recomienda

No se recomienda el uso de tratamientos farmacológicos con insuficiente evidencia de efectividad (benzodiacepinas, betabloqueantes, citisina, acetato de plata, cannabinoides) o con evidencia de ineficacia (inhibidores de la recaptación de serotonina, naltrexona, mecamilamina).

No se recomienda el uso de propuestas con insuficiente evidencia de efectividad: cigarrillo electrónico, glucosa, acupuntura tradicional, electroestimulación, bioinformación/biofeedback, privación sensorial; o evidencia de ineficacia: laser, hipnosis. Las terapias aversivas son efectivas pero se desaconseja su uso por ocasionar alta exposición al humo de tabaco.

Los dispositivos electrónicos para fumar (cigarrillo electrónico) están prohibidos por la ANMAT en todo el territorio nacional para su importación, venta y publicidad.



Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de la EPOC

Aquí se presentan todas las recomendaciones. Las claves se señalan con un asterisco (*).

RECOMENDACIÓN FUERTE/RECOMIENDA/TIPO 1: el beneficio es claramente superior a los riesgos y costos; se aplica a la mayoría de los pacientes; la mayoría de las personas querrían recibir la intervención; puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.

RECOMENDACIÓN OPCIONAL/CONDICIONAL/DEBIL/TIPO 2: se balancea con menor margen los riesgos y beneficios (ej. fármacos), o la evidencia no lo muestra con consistencia (ej. intervención); la mejor acción puede variar según circunstancias o valores del paciente o la sociedad; implica ayudar a los pacientes a tomar una decisión consistente con sus valores; la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención pero muchos podrían no aceptarla; al instituir políticas plantear la discusión con la participación de todos los interesados.

Nº	FUERZA	TABLA DE RECOMENDACIONES GPC NACIONAL DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA EPOC
DIAGNÓSTICO: REALIZAR DETECCIÓN DE CASOS CONFORME A SINTOMAS Y RIESGO. ESPIROMETRIA: DIAGNOSTICAR OBSTRUCCIÓN AL FLUJO AÉREO CUANDO LA RELACIÓN VEF ₁ /CVF ES MENOR DE 0,70 POSTBRONCODILATADOR		
Niveles de severidad de la obstrucción según VEF ₁ postbroncodilatador: - Leve: VEF₁ igual o mayor al 80% - Moderada: VEF₁ mayor al 50 y menor al 80% - Severa: VEF₁ menor al 50%		
1 (*)	FUERTE	Se recomienda realizar espirometría pre y post broncodilatadores para detección de casos de EPOC en personas: ▪ Ante la presencia de algún síntoma respiratorio crónico como tos o expectoración de 3 meses; disnea o sibilancias (auscultadas o autoreportadas) tanto en fumadores o exfumadores. ▪ Ante carga tabáquica mayor a 40 paquetes/año (aun en quienes no presentan síntomas respiratorios) tanto en fumadores o exfumadores.

		COMENTARIO R1: el principal factor de riesgo es el tabaquismo actual o previo, asociado aproximadamente al 85% de los casos de EPOC. La espirometría es el estudio de referencia y permite tanto diagnosticar obstrucción al flujo aéreo cuando la relación VEF_1/CVF es menor de 0,70 – post BD-, como evaluar su severidad y establecer diagnósticos diferenciales (en especial con el asma y las enfermedades intersticiales del pulmón). La búsqueda de casos se apoya en jerarquizar los síntomas respiratorios crónicos y no considerar como normal en aquel que fuma o ha fumado ni la tos ni los “episodios de bronquitis” y valorar su presencia como indicadores de efectos nocivos del tabaquismo en vía aérea y parénquima pulmonar. Se define como carga tabáquica la cantidad de años de tabaquismo multiplicados por el número de paquetes de 20 cigarrillos fumados por día. El Punto de corte de carga tabáquica de 40 paquetes/año indica buen rédito diagnóstico (<i>Likelihood Ratio</i> (LR): 12 IC95% 2,7-50); y la combinación de tabaquismo mayor de 55 paquetes/año con sibilancias auscultadas y autoreportadas prácticamente asegura la presencia de obstrucción (LR: 156). No se realiza rastreo poblacional, a pesar de que existen numerosas publicidades en medios masivos de comunicación que alientan a la población general a realizar rastreo de esta enfermedad, medida que claramente no está indicada.
2	OPCIONAL/ CONDICIONAL	Se sugiere considerar la utilización del cuestionario CODE cuando se busque priorizar la realización de la espirometría en aquellas personas con mayor posibilidad de tener EPOC. COMENTARIO R2: el cuestionario CODE es autoadministrado y está validado en nuestra población. Las preguntas (con respuestas SI/NO) son: 1. género masculino; 2. edad mayor o igual a 50 años; 3. haber fumado 30 o más paquetes/año; 4. falta de aire al subir pendientes leves o caminar apurado; 5. tos la mayoría de los días por más de 2 años; y 6. flema la mayoría de los días por más de 2 años. EL PUNTO DE CORTE SUGERIDO: 4 RESPUESTAS POSITIVAS. La respuesta negativa a todas las preguntas excluye obstrucción aérea contribuyendo a un uso racional de recursos (especificidad 100%). Su uso podría ser de interés en contextos con dificultades de accesibilidad.

3	OPCIONAL/ CONDICIONAL	Se sugiere realizar espirometría pre y post broncodilatadores para la detección de casos de EPOC en personas con algún síntoma respiratorio crónico (tos o expectoración de 3 meses; disnea o sibilancias) asociados a exposición ambiental o antecedentes como: - Exposición al humo de biomasa o exposición laboral a polvo y partículas, o fumador pasivo de más de 20 hs semanales. - Antecedentes personales de: tuberculosis, infecciones respiratorias bajas a repetición en la infancia, historia de asma no controlado. - Antecedentes familiares de: EPOC severa o déficit de alfa 1 antitripsina.	
		COMENTARIO R3: el humo de biomasa se genera por combustión de materiales orgánicos (braseros a carbón, leña, heces animales secas, pasto seco, quema de cosechas). Las exposiciones ocupacionales crónicas incluyen: polvos (minería de carbón y de materiales duros, construcción de túneles, fabricación de materiales de la construcción, cemento, hierro y acero, y otras), gases (exposición a diesel, otros gases y vapores irritantes, reparación de automóviles) y otras exposiciones (trabajadores en planta de cereales, cuidado de animales de granja, industria textil, plásticos, caucho y fabricación de cuero; peluquería y cosmetología). En caso de que la espirometría revele probable restricción, considerar el diagnóstico de neumoconiosis.	
Orientación para la interpretación de la espirometría			
Patrones	VEF1/CVF	CVF	VEF1
Obstructivo	Disminuido	Normal	Normal o disminuido
Restrictivo	Normal	Disminuido	Disminuido
Mixto	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Tomando en cuenta el porcentaje del predicho, se considera normal: • CVF mayor o igual ($\geq$) al 80% del predicho • VEF₁ mayor o igual ($\geq$) al 80% del predicho • VEF₁ / CVF mayor o igual ($\geq$) al 70% del predicho			

EVALUACIÓN MULTIDIMENSIONAL DE LAS PERSONAS CON EPOC

La discapacidad en la EPOC estaría parcialmente reflejada con el VEF_1 . Una evaluación más completa de la gravedad incluye además del grado de obstrucción del flujo aéreo y la discapacidad: la frecuencia de las exacerbaciones, las comorbilidades y otros factores pronósticos. Sin embargo los índices pronósticos no están claramente vinculados a la toma de decisiones para las intervenciones de manejo de la enfermedad.

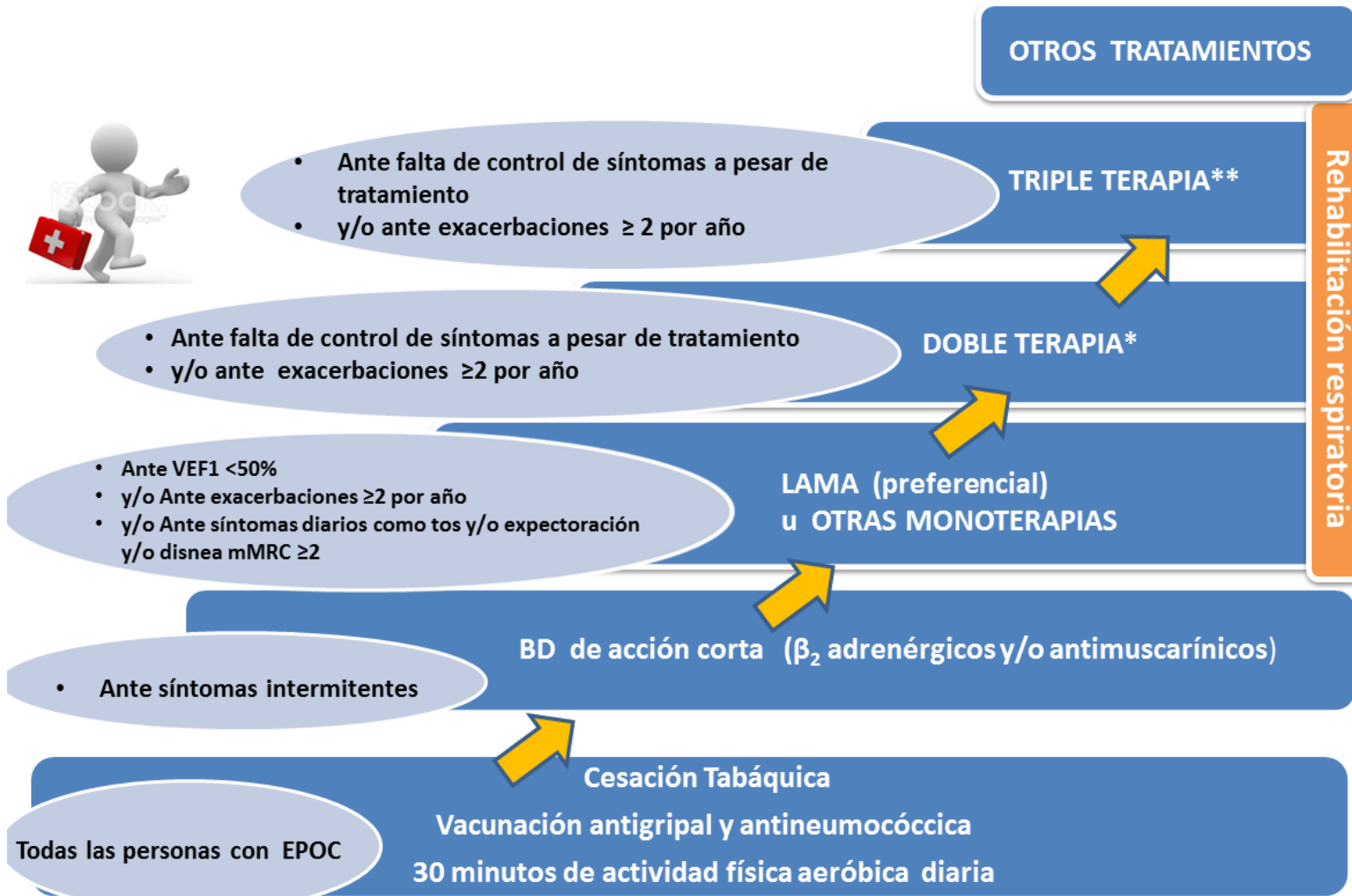
4	OPCIONAL CONDICIONA	Se sugiere considerar en personas con EPOC (principalmente con obstrucción severa) la utilización de índices multidimensionales que incluyan factores de pronóstico, cuando: los procedimientos diagnósticos que requieran sean de fácil acceso, los índices estén validados en nuestra población y su resultado permita aplicar intervenciones específicas.
---	------------------------	---

COMENTARIO R4: la EPOC es una condición que requiere una evaluación omnicomprendensiva y cuya mortalidad está claramente asociada a la presencia de comorbilidades (tumores, arritmia, cor pulmonale, hipertensión pulmonar, depresión/ansiedad y otras) y a la historia de exacerbaciones (una sola hospitalización se asocia a 50% de mortalidad a 5 años). El factor más estratégico es evaluar si el paciente sigue fumando, dado que existen intervenciones concretas de cesación, lo cual cambiará el pronóstico y el bienestar.

Entre los factores individuales consistentemente asociados a desenlaces desfavorables de la EPOC destacan el VEF_1 , la edad, la hipoxia y la disnea. Los índices multidimensionales integran diversos factores e intentan predecir resultados desfavorables como mortalidad global y por causa respiratoria; internaciones por todas las causas y por causa respiratoria; y exacerbaciones. Entre los más divulgados se cuentan: **BODE** (IMC, grado de obstrucción por VEF_1 , magnitud de la disnea y distancia caminada a los 6 minutos, validado en población que excluyó enfermedad cardiovascular); **BODEx** (sustituye test de caminata por la presencia de exacerbaciones, validado sólo en hombres ancianos); **los subgrupos del GOLD** (A, B, C y D, no validados formalmente) o **los fenotipos de la guía GesEPOC** (no agudizadores, agudizadores con enfisema o con bronquitis crónica, o mixtos con asma, no validados formalmente). Existe sólo consenso de expertos acerca de la selección de intervenciones terapéuticas según sus resultados. Su utilidad actual sería como evaluación complementaria pronóstica, o bien para estudios de investigación. Se requiere que sean validados en nuestra población (ya que fueron validados en poblaciones específicas, mayormente con obstrucción severa: VEF_1 media ponderada 44%).

Otras variables pronósticas individuales que requieren evaluación de la accesibilidad según el caso son: el estudio de la difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}), estudio de la determinación de la capacidad pulmonar total (CPT o TLC), el cociente entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total; como también las determinaciones de laboratorio: PCR, TNF-alfa; evaluación de estrés oxidativo entre otros. Otro factor influyente es una pobre condición socioeconómica.

Algoritmo de tratamiento de la EPOC estable



(*) LAMA + LABA ó U-LABA/LAMA ó LABA/CI ó U-LABA/CI. (**) LAMA + LABA /CI ó U-LABA/CI ó LAMA/U-LABA + CI . Cuando se hace referencia a un único dispositivo o cápsula se expresa por una barra.

MANEJO DE LA EPOC ESTABLE

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC: INHALADOS

Los objetivos en el manejo de la EPOC incluyen: la reducción a la exposición de factores de riesgo (en especial el tabaquismo activo y pasivo); mejorar la función pulmonar, la tolerancia al ejercicio y calidad de vida; y la disminución de las exacerbaciones y la mortalidad. Si bien la obstrucción bronquial no es totalmente reversible, los broncodilatadores constituyen la piedra angular del tratamiento, disminuyendo el tono de la vía aérea y la hiperinsuflación pulmonar dinámica y estática que es responsable de la disnea.

En la elección de los fármacos, tener en cuenta la respuesta sintomática y preferencias de la persona, el potencial del medicamento para reducir las exacerbaciones, sus efectos secundarios y el costo. Para las estrategias efectivas para ayudar a dejar de fumar ver GPC Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco www.msal.gov.ar/ent

ASPECTOS GENERALES

NO TRATAR ASINTOMÁTICOS. NO HAY PREDICTORES DE RESPUESTA.

5

FUERTE

No se recomienda que personas con EPOC con VEF 1 mayor al 50%, **sin síntomas ni exacerbaciones** reciban tratamiento inhalado ya que no previene el desarrollo de los síntomas ni enlentece el declive de la función pulmonar.

		COMENTARIO R5: asegurar que una persona esté asintomática puede resultar complejo, ya que los pacientes subvaloran o se acostumbran a los síntomas. Se define como ASINTOMÁTICO quien no presenta tos o expectoración crónicas, y una puntuación de la escala de disnea del mMRC de 0 (sólo me falta el aire cuando hago ejercicio intenso) o 1 (me falta el aire cuando camino rápido en llano o subo una pendiente ligera). Se consideran SINTOMÁTICOS por la misma escala a partir del grado 2: camino más despacio que otras personas de mi misma edad cuando camino en llano debido a que me falta el aire o tengo que detenerme a recuperar el aliento cuando camino en llano a mi propio paso; grado 3: tengo que detenerme a recuperar aliento después de caminar unos 100 metros o después de unos pocos minutos de caminar en llano; grado 4: me falta demasiado el aire como para salir de mi casa o me falta el aire para vestirme o desvestirme.
6	FUERTE	No se recomienda utilizar corticoides orales para identificar quienes son los pacientes con EPOC que se beneficiarían con corticoides inhalados (CI), ya que la ausencia de reversibilidad tras un curso corto de corticoides orales no predice la respuesta a los corticoides inhalados. COMENTARIO R6: la respuesta a CI no se asocia a sexo, estado tabáquico, reversibilidad de la obstrucción al salbutamol en la espirometría o determinación de la hiperreactividad bronquial.
PERSONAS CON EPOC CON OBSTRUCCION LEVE: VEF 1 IGUAL O MAYOR AL 80% DEL PREDICHO (POST BRONCODILATADORES)		
MANEJO DE LOS SINTOMAS DISNEA DE REPOSO O AL EJERCICIO, TOS PERSISTENTE, SIBILANCIAS Y PRODUCCIÓN DE ESPUTO		
7	OPCIONAL/ CONDICIONAL	En personas con EPOC con obstrucción leve (VEF₁ igual o mayor al 80%), se sugiere el manejo sintomático de la disnea y de la intolerancia al ejercicio con broncodilatadores β2 adrenérgicos y/o antimuscarínicos de acción corta por vía inhalatoria ya sea a demanda o como tratamiento continuo ya que son fármacos eficaces para el rápido manejo de estos síntomas.

		COMENTARIO R7: ejemplos y dosis de broncodilatadores de acción corta: antimuscarínicos: ipratropio a dosis de 40 mcg (2 inhalaciones de 20 mcg) cada 6 hs u 8 hs; β_2 adrenérgico: salbutamol a dosis de 200 mcg (2 inhalaciones de 100 mcg) cada 6 hs u 8 hs. Combinaciones de ipratropio y salbutamol 20/100 mcg (2 inhalaciones cada 6 u 8 hs). Existe alguna evidencia de que el tratamiento combinado (β_2 + antimuscarínicos) tendría un efecto broncodilatador mayor.
8 (*)	FUERTE	No se recomienda el uso de corticoides inhalados en personas con EPOC y obstrucción leve (VEF ₁ igual o mayor al 80%) ya que no generan beneficios ni en la reducción de la tasa de exacerbaciones, ni enlentece la declinación de la función pulmonar, ni en la mejora de síntomas o en la disminución de la mortalidad.
PERSONAS CON EPOC CON OBSTRUCCION MODERADA: VEF₁ IGUAL O MAYOR AL 50 % Y MENOR AL 80 % DEL PREDICHO (POST BRONCODILATADORES)		
ABORDAJE INICIAL: SINTOMAS DISNEA DE REPOSO O AL EJERCICIO, TOS PERSISTENTE, SIBILANCIAS Y PRODUCCIÓN DE ESPUTO.		
IMPORTANTE: no utilizar conjuntamente ultra-LABA con otros LABA o con combinaciones que contienen LABA (ej. LABA/CI).		
9	OPCIONAL/ CONDICIONAL	En personas con EPOC con obstrucción moderada (VEF 1 igual o mayor al 50% y menor al 80%), se sugiere considerar el manejo de la disnea y de la intolerancia al ejercicio con broncodilatadores inhalados β_2 adrenérgico y/o antimuscarínico de acción corta (a demanda o como tratamiento continuo) por ser fármacos eficaces para el control rápido de estos síntomas. COMENTARIO R9: ejemplos y dosis de broncodilatadores de acción corta: antimuscarínicos: ipratropio a dosis de 40 mcg (2 inhalaciones de 20 mcg) cada 6 hs u 8 hs; β_2 adrenérgico: salbutamol a dosis de 200 mcg (2 inhalaciones de 100 mcg) cada 6 hs u 8 hs. Combinaciones de ipratropio y salbutamol 20/100 mcg (2 inhalaciones cada 6 u 8 hs). Existe alguna evidencia de que el tratamiento combinado (β_2 + antimuscarínicos) tendría un efecto broncodilatador mayor.

10	OPCIONAL/ CONDICIONAL	En personas con EPOC con obstrucción moderada (VEF₁ igual o mayor 50% y menor al 80%), que presentan síntomas no controlados a pesar de usar broncodilatadores de acción corta, se sugiere indicar el uso reglado de un broncodilatador de acción larga LAMA (como opción preferencial), o bien LABA o ultra-LABA, para manejo de los síntomas. COMENTARIOS R10: los síntomas incluyen disnea de reposo o al ejercicio, tos persistente, sibilancias y producción de esputo. En algunos casos, es necesario utilizar la escala mMRC para evaluar el impacto de la disnea en la vida diaria. Valorar si hay otros factores que contribuyan a la falta de control como tabaquismo activo, mal uso de inhaladores, presencia de desencadenantes ambientales, etc. No existe un tiempo establecido para definir la falta de respuesta, parece razonable dejar dos o tres meses de observación. Recordar que los anticolinérgicos pueden exacerbar la hipertensión ocular o el glaucoma de ángulo cerrado ó los síntomas de la hiperplasia prostática, por lo que es necesario una estrecha vigilancia de estos pacientes. LAMA: BD de larga acción antimuscarínicos (ej. tiotropio, glicopirronio). LABA: BD β₂ adrenérgicos de 12 hs de duración (ej. salmeterol, formoterol). Ultra-LABA: β₂ adrenérgico de 24 hs de duración (ej. indacaterol, vilanterol). LABA/CI: asociación en un único inhalador de un BD de larga acción β₂ adrenérgicos con un corticoide (ej. formoterol/budesonida, salmeterol/fluticasona). Ultra-LABA/CI: asociación en un único inhalador de un BD de larga acción β₂ adrenérgicos con un corticoide (ej. vilanterol/fluticasona) (ver tabla de nombres de drogas y dosis).
----	--------------------------	---

REDUCCIÓN DE LA TASA DE EXACERBACIONES

Una exacerbación es un empeoramiento sostenido de síntomas más marcado que la variación diaria habitual, que se inicia de forma aguda y que requiere tratamiento específico de crisis (y eventualmente un cambio en el tratamiento de base). El diagnóstico es clínico sobre la base de cambios agudos en los síntomas, principalmente disnea basal, tos y/o producción de esputo que son atribuidos al EPOC de base y no a comorbilidades u otros diagnósticos diferenciales (ej. neumonía o TEP).

IMPORTANTE: no utilizar conjuntamente ultra-LABA con otros LABA o con combinaciones que contienen LABA (ej. LABA/CI).

11	OPCIONAL/ CONDICIONAL	En personas con EPOC con obstrucción moderada (VEF₁ igual o mayor 50% y menor al 80%) que presentan como antecedente dos o más exacerbaciones por año, se sugiere considerar el uso reglado de monoterapia con broncodilatadores de acción larga LAMA (como opción preferencial) o bien LABA, con el objetivo de reducir las exacerbaciones. COMENTARIO R11: los LAMA aportan mayor control de las exacerbaciones, aunque la evidencia es en parte una extrapolación de estudios en poblaciones de mayor severidad. Si el paciente presenta además bronquitis crónica se podrían beneficiar particularmente con LAMA. LAMA: BD de larga acción antimuscarínicos (ej. tiotropio, glicopirronio). LABA: BD β2 adrenérgicos de 12 hs de duración (ej. salmeterol, formoterol). Ultra-LABA: β2 adrenérgico de 24 hs de duración (ej. indacaterol, vilanterol). LABA/CI: asociación en un único inhalador de un BD de larga acción β2 adrenérgicos con un corticoide (ej. formoterol/budesonida, salmeterol/fluticasona). Ultra-LABA/CI: asociación en un único inhalador de un BD de larga acción β2 adrenérgicos con un corticoide (ej. vilanterol/fluticasona) (ver tabla de nombres de drogas y dosis).
INTENSIFICACION EN EL SUBGRUPO CON VEF₁ IGUAL O MENOR DEL 60% DEL PREDICHO POSTBRONCODILATADORES ANTE SINTOMAS NO CONTROLADOS O PRESENCIA DE EXACERBACIONES.		
12	OPCIONAL/ CONDICIONAL	En pacientes con EPOC con obstrucción moderada –subgrupo con VEF₁ igual o menor al 60%–, que a pesar de monoterapia con broncodilatadores LABA o LAMA presentan dos o más exacerbaciones por año o síntomas no controlados, se sugiere considerar intensificación del tratamiento con algunas de las siguientes intervenciones efectivas: - sumar broncodilatación LAMA + LABA - rotar a la asociación LABA/CI - rotar a doble broncodilatación con la asociación ultra-LABA/LAMA Para mejor control de los síntomas y reducción de las exacerbaciones.

COMENTARIO R12: la evidencia actual no permite definir cuál de las opciones preferir y se requiere más investigación en el tema. El uso de dos medicamentos asociados en el mismo inhalador permite utilizar dosis menores y potencialmente mejorar la adherencia. Los LABA y los LAMA tienen efecto en la reducción de exacerbaciones y el control de síntomas. Este efecto es más claro para LAMA, que además podría ser especialmente útil en pacientes con bronquitis crónica porque disminuye la producción de moco. El uso de dos broncodilatadores asociados produce beneficios modestos en calidad de vida y función pulmonar comparado con uno cada por separado.

La evidencia para la asociación LABA/CI proviene de subgrupos de mayor severidad y podrían ser útiles en pacientes con superposición con asma, teniendo en cuenta un mayor riesgo de candidiasis oral y neumonías.

Existe evidencia de valor incierto acerca de distinto riesgo de neumonía para las distintas combinaciones de LABA/CI (menor para formoterol/budesonida que para salmeterol/fluticasona) que proviene de comparaciones indirectas. Una comparación indirecta (Network metanálisis) sugiere mayor eficacia para disminución de exacerbaciones de LABA/CI sobre otros BD de acción larga.

Los ultra-LABA ofrecen inicio de acción más rápido con una duración de acción de 24 hs. La asociación ultra-LABA/LAMA en un mismo dispositivo, ha probado ser más eficaz que cada uno de los componentes por separado tanto en la función pulmonar, como para control de síntomas y reducción de exacerbaciones, aunque la significación clínica de esta eficacia es incierta.

No hay asociación demostrada para osteoporosis salvo con triamcinolona y en los restantes CI es controversial. Un estudio no mostró asociación entre la fluticasona 1000 mcg/día sola o en combinación con LABA para alteraciones de la densitometría ósea con riesgo de fractura a 3 años. No hay evidencia concluyente de que suspender CI tenga efecto similar recaída para exacerbaciones. Es de buena práctica indicar gárgaras enjuague post aplicación.

LAMA: BD de larga acción antimuscarínicos (ej. tiotropio, glicopirronio). LABA: BD β 2 adrenérgicos de 12 hs de duración (ej. salmeterol, formoterol). Ultra-LABA: β 2 adrenérgico de 24 hs de duración (ej. indacaterol, vilanterol). LABA/CI: asociación en un único inhalador de un BD de larga acción β 2 adrenérgicos con un corticoide (ej. formoterol/budesonida, salmeterol/fluticasona). Ultra-LABA/CI: asociación en un único inhalador de un BD de larga acción β 2 adrenérgicos con un corticoide (ej. vilanterol/fluticasona) (ver tabla de nombres de drogas y dosis).

PERSONAS CON EPOC CON OBSTRUCCION SEVERA:
VEF₁ MENOR AL 50 % DEL PREDICHO POST BRONCODILATADORES

13 (*)	FUERTE	En personas con EPOC con obstrucción severa (VEF₁ menor al 50%) se recomienda iniciar tratamiento con el uso reglado de broncodilatadores de acción prolongada, para manejo de los síntomas, mejora de la calidad de vida y disminución del riesgo de exacerbaciones, siendo la opción preferencial: - monoterapia con broncodilatación LAMA y las opciones alternativas: - monoterapia con broncodilatador ultra-LABA - doble broncodilatación con la asociación ultra-LABA/LAMA - sumar broncodilatación LAMA + LABA - monoterapia con LABA - asociación LABA/CI especialmente ante coexistencia de asma La elección del esquema depende del contexto clínico, la disponibilidad y perfil de efectos adversos, según cada paciente. COMENTARIO 13: los LABA y los LAMA tienen efecto demostrado en obstrucción severa en la reducción de exacerbaciones y el control de síntomas. Este efecto es más claro para LAMA, que además podría ser especialmente útil en pacientes con bronquitis crónica porque colabora en la reducción de moco. El uso de dos broncodilatadores asociados produce beneficios modestos en calidad de vida y función pulmonar contra cada uno de los componentes por separado. La asociación LABA/CI probó tempranamente ser eficaz en este grupo, pero su mayor riesgo de neumonías hace que sean precedidos por LAMA como propuesta preferencial (aunque comparaciones indirectas sugieren una eficacia levemente mayor de la asociación). Con respecto a dicho efecto adverso, la evidencia es insuficiente para la elección de la asociación LABA/CI (ej.: budesonida/formoterol y salmeterol/fluticasona) ya que sólo se cuenta con comparaciones indirectas. Una comparación indirecta (Network metanálisis) sugiere mayor eficacia para disminución de exacerbaciones de LABA/CI sobre otros BD de acción larga. Los ultra-LABA ofrecen inicio de acción más rápido y se usan cada 24 hs. La asociación ultra-LABA/LAMA en un mismo dispositivo, ha probado ser más eficaz en este subgrupo que cada uno de los componentes por separado en reducción de las exacerbaciones leves a moderadas, así como otros resultados clínicos, pero no para exacerbaciones severas. LAMA: BD de larga acción antimuscarínicos (ej. tiotropio, glicopirronio). LABA: BD β2 adrenérgicos de 12 hs de duración (ej. salmeterol, formoterol). Ultra-LABA: β2 adrenérgico de 24 hs de duración (ej. indacaterol, vilanterol). LABA/CI: asociación en un único inhalador de un BD de larga acción β2 adrenérgicos con un corticoide (ej. formoterol/budesonida, salmeterol/fluticasona). Ultra-LABA/CI: asociación en un único inhalador de un BD de larga acción β2 adrenérgicos con
-------------------	---------------	--

		un corticoide (ej. vilanterol/fluticasona) (ver tabla de nombres de drogas y dosis).
14	FUERTE	En personas con EPOC con obstrucción severa (VEF 1 menor al 50%), se recomienda utilizar broncodilatadores inhalados $\beta 2$ adrenérgicos y/o antimuscarínicos de acción corta: - como rescate, siendo el tratamiento de base BD de acción larga - como tratamiento, de base cuando los BD de acción larga no estén disponibles para el manejo de la disnea y de la intolerancia al ejercicio por ser fármacos eficaces para el rápido manejo de estos síntomas teniendo en cuenta que no reducen las exacerbaciones.
		COMENTARIO R14: ejemplos y dosis de broncodilatadores de acción corta: antimuscarínicos: ipratropio a dosis de 40 mcg (2 inhalaciones de 20 mcg) cada 6 hs u 8 hs; $\beta 2$ adrenérgico: salbutamol a dosis de 200 mcg (2 inhalaciones de 100 mcg) cada 6 hs u 8 hs. Combinaciones de ipratropio y salbutamol 20/100 mcg (2 inhalaciones cada 6 u 8 hs). Existe alguna evidencia de que el tratamiento combinado ($\beta 2$ + antimuscarínicos) tendría un efecto broncodilatador mayor.
REDUCCIÓN DE LA TASA DE EXACERBACIONES Una exacerbación es un empeoramiento sostenido de síntomas más marcado que la variación diaria habitual, que se inicia de forma aguda y que requiere tratamiento específico de crisis (y eventualmente un cambio en el tratamiento de base). El diagnóstico es clínico sobre la base de cambios agudos en los síntomas, principalmente disnea basal, tos y/o producción de esputo que son atribuidos al EPOC de base y no a comorbilidades u otros diagnósticos diferenciales (ej. neumonía o TEP).		
15	FUERTE	En personas con EPOC y obstrucción severa (VEF 1 menor al 50%) con antecedentes de dos o más exacerbaciones por año se recomienda iniciar tratamiento reglado con las opciones preferenciales para reducción de las exacerbaciones: - monoterapia broncodilatadora con LAMA - monoterapia broncodilatadora con ultra-LABA - asociación LABA/CI - doble broncodilatación con la asociación ultra-LABA/LAMA o bien con la opción alternativa LABA. La elección del esquema depende del contexto clínico, de la disponibilidad de las opciones, de la respuesta individual de cada paciente y del perfil de efectos adversos. El uso de corticoides puede asociarse a riesgo de neumonía y otros eventos frecuentes pero de menor relevancia (ej.

		candidiasis oral). COMENTARIO R15: los LABA y los LAMA tienen efecto demostrado en obstrucción severa en la reducción de exacerbaciones y el control de síntomas. Este efecto es más claro para LAMA, que además podría ser especialmente útil en pacientes con bronquitis crónica porque colabora en la reducción de moco. El uso de dos broncodilatadores asociados produce beneficios modestos en calidad de vida y función pulmonar contra cada uno de los componentes por separado. La asociación LABA/CI probó tempranamente ser eficaz en este grupo, pero su mayor riesgo de neumonías hace que sean precedidos por LAMA como propuesta preferencial (aunque comparaciones indirectas sugieren una eficacia levemente mayor de la asociación). Con respecto a dicho efecto adverso, la evidencia es insuficiente para la elección de la asociación LABA/CI (ej. formoterol/budesonida y salmeterol/fluticasona) ya que sólo se cuenta con comparaciones indirectas. Una comparación indirecta (Network metanálisis) sugiere mayor eficacia para disminución de exacerbaciones de LABA/CI sobre otros BD de acción larga. Los ultra-LABA ofrecen inicio de acción más rápido y se usan cada 24 hs. La asociación ultra-LABA/LAMA en un mismo dispositivo, ha probado ser más eficaz en este subgrupo que cada uno de los componentes por separado en reducción de las exacerbaciones leves a moderadas, así como otros resultados clínicos, pero no para exacerbaciones severas. LAMA: BD de larga acción antimuscarínicos (ej. tiotropio, glicopirronio). LABA: BD β_2 adrenérgicos de 12 hs de duración (ej. salmeterol, formoterol). Ultra-LABA: β_2 adrenérgico de 24 hs de duración (ej. indacaterol, vilanterol). LABA/CI: asociación en un único inhalador de un BD de larga acción β_2 adrenérgicos con un corticoide (ej. formoterol/budesonida, salmeterol/fluticasona). Ultra-LABA/CI: asociación en un único inhalador de un BD de larga acción β_2 adrenérgicos con un corticoide (ej. vilanterol/fluticasona) (ver tabla de nombres de drogas y dosis).
INTENSIFICACION CON VEF₁ MENOR DEL 50% PREDICHO POSTBRONCODILATADORES: ANTE SINTOMAS NO CONTROLADOS O PRESENCIA DE EXACERBACIONES.		
16	OPCIONAL/ CONDICIONAL	En personas con EPOC con obstrucción severa (VEF1 menor al 50%) que a pesar del tratamiento con un broncodilatador de acción larga LAMA o LABA, presentan dos o más exacerbaciones por año o síntomas no controlados se sugiere intensificar el tratamiento: - rotar a doble broncodilatación con la asociación ultra-

		LABA/LAMA - sumar broncodilatación LAMA + LABA - rotar a la asociación LABA/CI para manejo de los síntomas, mejora de la calidad de vida y disminución del riesgo de exacerbaciones. La elección del esquema depende del contexto clínico, de la disponibilidad de las opciones, de la respuesta individual de cada paciente y del perfil de efectos adversos. El uso de corticoides puede asociarse a riesgo de neumonía y otros eventos frecuentes pero de menor relevancia (ej. candidiasis oral). COMENTARIO R16: los síntomas incluyen disnea de reposo o al ejercicio, tos persistente, sibilancias y producción de esputo. LAMA: BD de larga acción antimuscarínicos (ej. tiotropio, glicopirronio). LABA: BD $\beta 2$ adrenérgicos de 12 hs de duración (ej. salmeterol, formoterol). Ultra-LABA: $\beta 2$ adrenérgico de 24 hs de duración (ej. indacaterol, vilanterol). LABA/CI: asociación en un único inhalador de un BD de larga acción $\beta 2$ adrenérgicos con un corticoide (ej. formoterol/budesonida, salmeterol/fluticasona). Ultra-LABA/CI: asociación en un único inhalador de un BD de larga acción $\beta 2$ adrenérgicos con un corticoide (ej. vilanterol/fluticasona) (ver tabla de nombres de drogas y dosis).		
17	OPCIONAL/ CONDICIONAL	En personas con EPOC con obstrucción severa (VEF_1 menor al 50 %) que ya reciben doble tratamiento broncodilatador inhalado: LABA/CI, ultra-LABA/LAMA o bien LABA + LAMA; y persisten sintomáticos o presentan dos o más exacerbaciones por año se sugiere considerar el uso reglado de triple terapia: LABA/CI + LAMA ya que se podría obtener un pequeño beneficio tanto en la reducción de exacerbaciones, mejoría de la calidad de vida y disminución de los síntomas pero con un aumento de los costos.		
Fármacos inhalados Medicamentos de acción corta: monodrogas				
Broncodilatadores $\beta 2$ Adrenérgicos				
Droga	Dispositivo	mcg por aplicación	Indicaciones	Dosis máxima
Salbutamol	Aerosol	100	2 inhalaciones a demanda	4 inhalaciones c/6 hs
	Sol. para nebulizar al 0.5%	1 gota=250 mcg	10-20 gotas en 2,5 ml de sol. fisiológica a	1 nebulización c/6 hs

			demanda	
Fenoterol	Aerosol	100	2 inhalaciones a demanda	4 inhalaciones c/6 hs
	Sol. para nebulizar al 0.5%	1 gota=250 mcg	10-20 gotas en 2,5 ml de sol. fisiológica a demanda	1 nebulización c/6 hs
Efectos Adversos	Temblor, taquicardia, palpitaciones, calambres. Riesgo de hipopotasemia severa, sobre todo con diuréticos. En la terapéutica inhalatoria puede producir broncoespasmo paradójico.			
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo. No debe ser usado en amenaza de aborto durante el primero o segundo trimestre del embarazo.			

Broncodilatadores Anti Muscarínicos

Ipratropio	Aerosol	20	1-2 inhalaciones a demanda	2 inhalaciones c/6 hs
	Sol. para nebulizar al 0.25%	1 gota=125 mcg	10-20 gotas en 2,5 ml de sol. fisiológica a demanda	1 nebulización c/6 hs
Efectos adversos	Sequedad bucal, efectos gastrointestinales, visión borrosa y retención urinaria son poco frecuentes			
Contraindicaciones	Glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia benigna de próstata u obstrucción vesical no tratada			

Medicamentos de acción corta: asociaciones

Broncodilatadores β2 Adrenérgicos y Anti Muscarínicos

Droga	dispositivo	mcg por aplicación	Indicaciones	Dosis máxima
Salbutamol/ ipratropio	Aerosol	120/21 mcg	1-2 inhalaciones a demanda	2 inhalaciones c/6 hs
	Sol. para nebulizar	1 vial=2.5 mg/0.5 mg	1 vial a demanda	1 vial c/6 hs
Fenoterol/ ipratropio	Aerosol	50/21 mcg	1-2 inhalaciones a demanda	2 inhalaciones c/8 hs
	Sol. para nebulizar	20 gotas= 1ml= 500/250 mcg	20 gotas en 3 ml de sol. fisiológica a demanda	1 nebulización c/6 hs
Efectos adversos	Ver BD ACCIÓN CORTA monodrogas.			
Contraindicaciones	Ver BD ACCIÓN CORTA monodrogas.			

Medicamentos de acción prolongada: Monodrogas

LABA (Broncodilatadores de Larga Acción Beta2 Adrenérgicos)

Droga	Dispositivo	mcg por aplicación	Indicaciones habitual	Dosis máxima
Salmeterol	Dispositivo de polvo seco dosificado (Diskus ®)	50	1 inhalación cada 12 hs	100 mcg /día

Formoterol	Inhalador de polvo seco (Turbuhaler®)	4,5	1/2 inhalación cada 12 hs	54 mcg/día
		9		
	Cápsulas de polvo seco para inhalar	12	1 inhalación cada 12 hs	
Ultra LABA (Broncodilatadores de Larga Acción Beta2 Adrenérgicos)				
Indacaterol	Cápsulas de polvo seco para inhalar (Breezehaler®)	150	1 inhalación cada 24 hs	300 mcg/día
		300		
Efectos adversos	Palpitaciones, taquicardia, temblor, calambres, disturbios del sueño. En caso de indacaterol, tos postinhalación.			
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo.			
LAMA (Broncodilatadores de Larga Acción Anti Muscarínicos)				
Droga	Dispositivo	mcg por aplicación	Indicaciones	Dosis máxima
Tiotropio	Cápsulas de polvo seco para inhalar (Handihaler®)	18	1 inhalación cada 24 hs	18 mcg/día
	Inhalador a cartuchos (Respimat®)	2,5	2 inhalaciones cada 24 hs	5 mcg/día
Glicopirronio	Cápsulas de polvo seco para inhalar (Breezehaler®)	50	1 inhalación cada 24 hs	50mcg/día
Efectos adversos	Sequedad bucal, efectos gastrointestinales, visión borrosa y retención urinaria son poco frecuente			
Contraindicaciones	Glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia benigna de próstata u obstrucción vesical no tratados.			
Medicamentos de acción prolongada: Asociaciones				
Asociaciones LABA/CI				
Droga	Dispositivo	mcg por aplicación	Indicaciones	Dosis máxima
Salmeterol/Fluticasona	aerosol	25/50	1-2 inhalación cada 12 hs	Definida por LABA
		25/125		
		25/250		
	Dispositivo de polvo seco dosificado (Diskus®)	50/100	1 inhalación cada 12 hs	
		50/250		
		50/500		
	Cápsula de polvo seco para inhalar	50/250	1 inhalación cada 12 hs	

		50/500		
Formoterol/Budesonide	Cápsulas de polvo seco para inhalar	6,2/200	1 inhalación cada 12 hrs	
		12/400		
	Inhalador de polvo seco (Turbuhaler®)	4,5/160	1-2 inhalación cada 12 hs	
		9/320 mcg	1 inhalación cada 12 hs	
Formoterol/Mometasona	Cápsulas de polvo seco para inhalar	10/200	1 inhalación cada 12 hs	
		10/400		
	Aerosol	5/100	1-2 inhalaciones cada 12 hs	
		5/200		
Asociaciones Ultra LABA/CI				
Droga	Dispositivo	mcg por aplicación	Indicaciones	Dosis máxima
Vilanterol /furoato de Fluticasona	Ellipta®	22/92	1 inhalación día	Definida por LABA
Asociaciones Ultra LABA+CI				
Indacaterol/Budesonide	Cápsulas de polvo seco para inhalar (Dispositivo Breezhaler®)	150/400 (vienen en capsulas separadas)	3 capsulas por día (1 indacaterol +2 budesonide 200)	Definida por LABA
Efectos adversos	Ronquera y candidiasis de boca y garganta. (Indicar enjuague bucal). Riesgo de neumonía Ver LABA y Ultra LABA.			
Contraindicaciones	Ver LABA y ultra LABA.			
Asociaciones Ultra LABA/LAMA				
Indacaterol/glicopirronio	Cápsulas de polvo seco para inhalar (Breezhaler®)	110/50	1 inhalación día	Definida por LABA
Efectos adversos	Ver LABA y LAMA.			
Contraindicaciones	Ver LABA y LAMA.			

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC: ORALES

18	OPCIONAL/ CONDICIONAL	En personas con EPOC, se sugiere no utilizar como terapia de mantenimiento los corticoides sistémicos, por el estrecho balance entre los beneficios y los riesgos. Como excepción, podría considerarse su uso con precaución, en personas con EPOC muy severa que no puedan mantenerse estables con otras medidas terapéuticas, con la finalidad de mejorar el VEF₁ y la distancia recorrida pero sin mejoría sobre la calidad de vida ni en la tasa de exacerbaciones. COMENTARIO R18: la mayoría de los estudios evaluaron dosis de 30 mg/día de metilprednisona o equivalente por vía oral (que son elevadas y se asocian con efectos adversos) hasta una dosis mínima de 5 mg/día. Los estudios de mejor calidad se centran en el corto plazo y en el efecto en el VEF₁. No se identificaron estudios a largo plazo de buena calidad, ni estudios específicos de efectos secundarios. Dialogar con el paciente sobre los riesgos y beneficios esperados. Indicarlos por la mañana. Intentar la menor dosis y tiempo posible para reducir aparición de efectos adversos (diabetes, hipertensión, miopatía, osteoporosis, riesgo aumentado de infecciones, etc.).
19	OPCIONAL/ CONDICIONAL	En personas con EPOC con obstrucción muy severa, en las situaciones excepcionales en que se decida indicar corticoides sistémicos como terapia de mantenimiento, se sugiere considerar evaluación, profilaxis específicas y tratamiento de las principales comorbilidades o efectos adversos asociados (osteoporosis, tuberculosis, neumonía por pneumocystis jirovecii) para reducir los riesgos del uso crónico de corticoides. COMENTARIO R19: esto comprende profilaxis o tratamiento para osteoporosis. Quimioprofilaxis con isoniácida para tuberculosis (ante PPD positiva y en caso de usarse dosis mayores o iguales a 15 mg/día de metilprednisona o equivalente por tres o más meses). Quimioprofilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) para prevención de neumonía por pneumocystis jirovecii (dosis mayores a 20 mg de metilprednisona por más de un mes). La evidencia para esta profilaxis con TMP/SMX proviene de estudios de baja calidad en población con cáncer y la literatura indica su uso ante dosis mayores a 20 mg de metilprednisona por más de un mes. El Programa Nacional de Control de la Tuberculosis y la Lepra sugiere quimioprofilaxis con isoniácida por 6 meses. La evidencia en cada caso es variable, no habiendo un único criterio uniforme.

20	OPCIONAL/ CONDICIONAL	Se sugiere no utilizar en forma habitual teofilina como terapia de mantenimiento en personas con EPOC, dados sus importantes efectos adversos y la baja eficacia. Su uso de carácter excepcional será en personas con EPOC con obstrucción severa (VEF₁ menor al 50%) como tratamiento adicional en pacientes con síntomas no controlados con el esquema terapéutico máximo disponible (o en quienes no puedan utilizar inhalados) para mejorar la disnea y la obstrucción bronquial.
		COMENTARIO R20: La teofilina es la más común de las metilxantinas. Se asocia a beneficios modestos en broncodilatación, contractilidad diafragmática en animales, capacidad de ejercicio, y calidad de vida. Se indica una dosis cada 12 horas de entre 2 a 7 mg/kg VO de liberación prolongada. Por su estrecho rango terapéutico, se requiere monitorear los niveles plasmáticos en sangre (rango entre 10-20 mcg/ml). Los efectos adversos incluyen arritmias auriculares y ventriculares, convulsiones (principalmente si tienen antecedentes), cefaleas, náuseas, insomnio. Además, tiene importantes interacciones con otras drogas como digitálicos, cumarínicos, macrólidos, o fluoroquinolonas etc. Debe reducirse su dosis durante las exacerbaciones tratadas con dichos antibióticos. Su metabolismo se modifica con la edad o la presencia de comorbilidades por lo que requiere especial precaución en personas mayores.

REHABILITACION RESPIRATORIA Y ACTIVIDAD FISICA EN PERSONAS CON EPOC

21 (*)	FUERTE	En personas con EPOC con obstrucción severa (VEF₁ menor al 50%), se recomienda la incorporación a programas de rehabilitación respiratoria para mejorar la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, con potencial beneficio en reducir las internaciones.
		COMENTARIO R21 y R22: se entiende por rehabilitación respiratoria un programa interdisciplinario y multicomponente de actividad física reglada y supervisada. Su componente principal lo constituyen los ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento -ya sea en intervalos o continuos- con eventual asociación de educación para el cambio comportamental y apoyo psicológico, entre otros. Se requiere por parte del paciente el reaseguro en la comprensión de las indicaciones, que las comorbilidades cardiológicas estén estables y que no exista compromiso severo de la movilidad (ej. artritis reactivadas o severas; arteriopatía periférica severa). Es una oportunidad de educación para el automanejo de la

		enfermedad y de la cesación tabáquica en quienes siguen fumando. La evaluación inicial colabora en la detección y tratamiento de comorbilidades de la EPOC.
22	OPCIONAL/ CONDICIONAL	En personas con EPOC con síntomas crónicos (especialmente disnea persistente) ante obstrucción moderada (VEF₁ igual o mayor al 50% y menor al 80%), se sugiere considerar la incorporación a programas de rehabilitación respiratoria para mejorar la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, con potencial beneficio en reducir las internaciones. COMENTARIO R22: la evidencia en este grupo no es tan fuerte como para los que tienen obstrucción severa. Sumado a que la disponibilidad y acceso a este tipo de programas de rehabilitación es limitada, se priorizan a quienes presentan obstrucción severa. Se enfatiza en la importancia de contar cada vez más con programas de rehabilitación de pacientes con EPOC.
23	FUERTE	Se recomienda que los programas de rehabilitación respiratoria consten de un plan supervisado de ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento -a intervalos o continuos- durante al menos 6 a 12 semanas, y se evalúe su requerimiento anualmente. COMENTARIO R23: las sesiones se proponen, como mínimo, dos veces por semana (especialmente en las fases iniciales). El ejercicio aeróbico es el que comprende a más del 70% de la musculatura (ej. caminar, bicicleta, natación, subir escaleras). Los ejercicios de fortalecimiento utilizan una carga (una tensión más elevada que la acostumbrada) en base a series de repeticiones. La extensión del programa a partir de seis semanas colabora a consolidar el fortalecimiento muscular y la habilidad funcional. Los resultados son beneficiosos también en estudios de más de 12 semanas pero su costo-efectividad requiere ser evaluada. Dado que cuanto más prolongado es el periodo de entrenamiento mayores son los beneficios, estimular a las personas a que continúen con los ejercicios más allá de la duración del programa, para mantener los beneficios. La Rehabilitación Respiratoria se puede iniciar durante la internación. No hay evidencia concreta que demuestre beneficio de un contexto sobre otro donde se realice la rehabilitación (hospitalario, domiciliario o comunitario). También pueden plantearse de forma individual o grupal ya que tienen eficacia comparable. Otros ejercicios que se incluyen a criterio del kinesiólogo y equipo tratante según cada caso son: ejercicios respiratorios, entrenamiento de los músculos respiratorios para pacientes con debilidad muscular, neuro-estimulación eléctrica en los casos de debilidad de los cuádriceps, ejercicios de

		relajación y otros.
24 (*)	FUERTE	Se recomienda motivar a todas las personas con EPOC a realizar actividad física en la vida cotidiana (de intensidad leve o moderada según su capacidad) ya que disminuye la mortalidad y el riesgo de exacerbaciones. COMENTARIO R24: la OMS recomienda que todas las personas sumen <i>al menos</i> 30 minutos diarios (continuos o fraccionados) de actividad física aeróbica moderada, ya sea como ejercicios programados o a través de actividades de la vida cotidiana, para mantener y mejorar su salud. Las exacerbaciones y la mortalidad disminuyen consistentemente con cualquier nivel de actividad física.
25	FUERTE	En personas con EPOC con obstrucción severa (VEF₁ menor al 50%) que han sufrido una exacerbación ambulatoria o que requiera hospitalización, se recomienda iniciar la rehabilitación respiratoria dentro de las tres semanas del episodio (incluso durante la internación o inmediatamente al alta) dado que estos programas mejoran la disnea, tolerancia al ejercicio y la calidad de vida; a la vez que reducen las reinternaciones a corto plazo y la mortalidad. COMENTARIO R25: una exacerbación (o reagudización) es un empeoramiento de los síntomas por encima de la variación cotidiana, que requiere una conducta terapéutica específica por parte del equipo de salud (o del paciente en su automanejo). El diagnóstico es clínico sobre la base de cambios agudos en los síntomas, principalmente disnea basal, tos y/o producción de esputo que son atribuidos al EPOC de base y no a comorbilidades u otros diagnósticos diferenciales (ej. neumonía, TEP). La valoración clínica de la gravedad en leve, moderada o severa, se relaciona con el ámbito de manejo (ambulatorio o internación) y conductas diagnósticas o terapéutica (ej. indicación de corticoides orales).
EDUCACION PARA EL AUTOMANEJO EN PERSONAS CON EPOC		
26	FUERTE	Se recomienda la incorporación a programas educativos (individuales o grupales) y otras intervenciones que promuevan el automanejo a todas las personas con EPOC para obtener mejoras en la disnea, calidad de vida, con reducción de las internaciones.

		COMENTARIO R26: los programas educativos son desarrollados por un equipo interdisciplinario dentro del cual se destaca el rol de los profesionales de enfermería y kinesiología, tanto en el ámbito de la internación como ambulatorio. Suelen incluir: cesación tabáquica, realización de ejercicio programado, automanejo de la enfermedad EPOC (reconocimiento y tratamiento de las exacerbaciones, correcto uso de medicación, técnicas de respiración, alimentación, estrategias para el manejo del estrés y otras). Es importante incluir en los temas educativos las recomendaciones de las GPC. Los paquetes educativos útiles son específicos para las diferentes etapas de la enfermedad. Estos programas suelen estar integrados a los de rehabilitación respiratoria.
OXIGENOTERAPIA CRONICA DOMICILIARIA (OCD) EN EPOC SEVERA		
27	FUERTE	Se recomienda realizar oximetría de pulso (saturación de oxígeno) periódica para detectar hipoxemia crónica severa de reposo en personas con EPOC estable, ante: - VEF₁ menor al 40% del predicho o menor a 1,5 litros - cianosis - policitemia secundaria (Hematocrito mayor al 55%) - cor pulmonale (edema periférico, ingurgitación yugular, hepatomegalia) Su detección es importante ya que quienes presentan hipoxemia crónica severa se benefician al ser tratados con oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD). COMENTARIO R27: la saturación de O₂ (SaO₂) menor o igual a 92% respirando aire ambiente requiere corroborar el nivel de hipoxemia con gases arteriales para determinar la presión arterial de O₂ (PaO₂) en el marco de un tratamiento óptimo. La PaO₂ correlaciona con SaO₂ según la curva de disociación de la oxihemoglobina correspondiendo, aproximadamente una SaO₂ del 88% a una PaO₂ de 55 mmHg (hipoxemia severa). La presencia de hipoxemia severa en ausencia de obstrucción severa (VEF₁% menor a 50) sugiere evaluar otra causa, por ejemplo, apnea del sueño. Esta R describe situaciones en la que la saturación de oxígeno es imprescindible, sin embargo de estar disponible, se puede extender a las personas con EPOC con obstrucción severa u otro criterio del médico tratante.

28 (*)	FUERTE	Se recomienda la oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) al menos 15 horas por día (óptimo 24 horas), en personas con EPOC e hipoxemia crónica severa de reposo (PaO₂ igual o menor a 55 mmHg respirando aire ambiente) ya que la intervención reduce la mortalidad de estos pacientes. COMENTARIO R28: establecer hipoxemia crónica con mediciones de gases arteriales en EPOC estable con tratamiento óptimo. OCD no brinda beneficio ante una presión arterial de O₂ (PaO₂) de base mayor a 60 mmHg. Advertir a los pacientes sobre los riesgos de incendio y explosión de continuar fumando al recibir la prescripción de oxígeno. Medir periódicamente la saturación arterial (SaO₂) para su correcto seguimiento. El objetivo es lograr de modo sostenido una PaO₂ superior a 60 mmHg o SatO₂ superior a 90% con la OCD. Los concentradores de oxígeno ofrecen ventajas de seguridad. Contar con un tubo de oxígeno líquido envasado como resguardo.
29	FUERTE	Se recomienda la oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) al menos 15 horas por día (óptimo 24 horas) en personas con EPOC con hipoxemia crónica entre 56 y 60 mmHg de PaO₂ respirando aire ambiente y presencia de al menos uno de las siguientes situaciones clínicas: - cor pulmonale (edema periférico, insuficiencia cardíaca derecha) - policitemia secundaria (Hematocrito mayor al 55%) - hipertensión pulmonar Ya que esta intervención reduce la mortalidad de estos pacientes. COMENTARIO R 29: la presencia de estas situaciones clínicas pueden alertar sobre hipoxemia nocturna (SaO₂ menor al 90% durante más de 30% del tiempo de las horas de sueño) aislada o con coexistencia de síndrome de apnea de sueño.
30	OPCIONAL/ CONDICIONAL	Se sugiere considerar la prescripción de oxigenoterapia durante las sesiones de rehabilitación respiratoria en los pacientes que presentan desaturación o disnea no tolerada en el ejercicio (y que mejoran con oxígeno), con la finalidad de mejorar la capacidad de ejercicio y el estado de salud.

COMENTARIO R30: se requiere que el paciente este motivado para su uso. La medición de saturación es dificultosa durante el ejercicio y pueden generarse errores por movimientos del sensor. Una caída significativa de SaO₂ es aquella mayor o igual a 4%.

INMUNIZACIONES EN PERSONAS CON EPOC

31
(*)

FUERTE

Se recomienda indicar las **vacunas contra la gripe y el neumococo en todas las personas con EPOC**, acorde a los lineamientos de la Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiNaCEI).

Esquema vacuna antigripal: 1 (una) dosis anual de vacuna inactivada trivalente independientemente de la edad.

Esquema vacuna neumococo polisacárida 23 valente (VPN23):

- **una sola dosis:** cuando el diagnóstico de la EPOC se realice a partir de los 65 años.
- **dos dosis en la vida:** cuando el diagnóstico se realice en menores de 65 años y repetirla a partir de los 65 años (con un intervalo mínimo de 5 años entre ambas dosis).

		COMENTARIO R31: La vacuna de la gripe presenta evidencia más consistente de beneficios. Por otra parte, esta población presenta riesgo aumentado para enfermedad neumológica invasiva (ENI: sepsis, meningitis, etc.), especialmente si son fumadores, y la vacuna contra el neumococo (VN) ha demostrado efecto protector a tal fin y para reducción de neumonías. Poblaciones de particular buena respuesta para la reducción de neumonías, son los menores de 65 años y los que poseen obstrucción severa con VEF menor al 40% del predicho. Un ECA reciente avala la eficacia contra placebo de la VN conjugada de 13 serotipos en población general mayor de 65 años para prevenir el primer episodio de neumonía o de ENI por serotipos de neumococo cubiertos por la VN. Se espera efecto rebaño (disminución de la circulación de los serotipos incluidos en la vacuna) como consecuencia de la vacunación con VN conjugada de 13 serotipos en los niños en nuestro país. Por otra parte es frecuente en pacientes con EPOC la presencia de comorbilidades (ej. diabetes, enfermedad cardiovascular, etc.), que configuran también un grupo de riesgo para las complicaciones de ambos agentes etiológicos y son indicación habitual para la vacunación. Ambas vacunas están disponibles en forma gratuita para la población objetivo en los vacunatorios públicos del país. Son además vacunas seguras y por ser producidas en base a polisacáridos de la cápsula (neumococo) y subunidades virales purificadas (gripe) no producen cuadros de enfermedad neumocócica ni influenza. Se aconseja aprovechar cada oportunidad para actualizar todas las vacunas del adulto o completar esquemas incompletos. Hepatitis B: 3 dosis (0, 1 y 6 meses). Difteria-tétanos: 1 dosis refuerzo cada 10 años. Sarampión-rubeola: los mayores de 50 años no requieren vacunación; los menores recibirán dos dosis separadas por un intervalo mínimo de 4 semanas en caso no haber recibido ninguna dosis o completarán el mismo si tuvieran solo una dosis).
32 (*)	FUERTE	No se recomienda usar lisados bacterianos (orales) en personas con EPOC ya que si bien podría mejorar o acortar algunos síntomas, no previene las infecciones recurrentes ni las exacerbaciones, a la vez que presenta mayores reacciones adversas.

COMENTARIO R32: un lisado bacteriano (ej. OM-85BV) se obtiene por lisis mecánica a partir de una amplia gama de bacterias patógenas, incluyendo los patógenos del tracto respiratorio superior e inferior que aparecen más frecuentemente.

EXACERBACIONES DE LA EPOC DE MANEJO AMBULATORIO: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Durante las exacerbaciones se mantiene el tratamiento inhalatorio de base. Ante dos o más exacerbaciones al año se recomienda intensificar el mismo, progresando en suma o combinaciones. La rehabilitación respiratoria y la educación para el automanejo presentan beneficio en reducir las internaciones y se puede comenzar la rehabilitación incluso durante una exacerbación que requiere internación. La ventilación no invasiva es de ámbito hospitalario, por lo cual si bien es efectiva no se incluyen recomendaciones.

33 (*)	FUERTE	En las exacerbaciones de la EPOC de manejo ambulatorio, se recomienda el uso de broncodilatadores β_2 adrenérgicos de acción corta por vía inhalatoria, con o sin broncodilatadores antimuscarínicos de acción corta, en todos los niveles de gravedad, para el rápido control de los síntomas. COMENTARIO R33: la adopción de los BD β_2 adrenérgicos de acción corta (ej. salbutamol) en agudo presenta gran beneficio clínico y son recomendados por todas las GPC y está en línea con la evidencia para manejo de los síntomas en EPOC con obstrucción severa. El magnesio nebulizado como adyuvante al salbutamol no tiene efecto en el VEF₁ y no se recomienda su uso. Cuando ya recibe LAMA de base, utilizar sólo BD β_2 adrenérgicos de acción corta ya que el uso de dos antimuscarínicos es innecesario o bien podría aumentar los efectos adversos propios del grupo farmacológico.
34	FUERTE	Se recomienda en las exacerbaciones de la EPOC de manejo ambulatorio el uso indistinto tanto de nebulizaciones como de los aerosoles, siempre con buena técnica, para la administración de medicación broncodilatadora. COMENTARIO R34: el uso de espaciador puede facilitar la administración. En pacientes con exacerbaciones severas, las nebulizaciones pueden resultar más convenientes debido a no necesitar coordinar la maniobra inhalatoria con la ventilación del paciente. Evitar nebulizar con oxígeno (contraindicado ante hipercapnia). Es más seguro nebulizar con aire comprimido y si lo requiere complementar oxígeno por cánula. La elección debe considerar la dosis requerida, la habilidad del paciente y los recursos disponibles.

Medicamentos de acción corta Broncodilatadores β2 Adrenérgicos				
Droga	dispositivo	mcg por aplicación	Indicaciones	Dosis máxima
Salbutamol	aerosol	100	2 inhalaciones a demanda	4 inhalaciones c/6 hs
	Sol. para nebulizar al 0.5%	1 gota=250 mcg	10-20 gotas en 2,5 ml de sol. fisiológica a demanda	1 nebulización c/6 hs
Fenoterol	Aerosol	100	2 inhalaciones a demanda	4 inhalaciones c/6 hs
	Sol. para nebulizar al 0.5%	1 gota=250 mcg	10-20 gotas en 2,5 ml de sol. fisiológica a demanda	1 nebulización c/6 hs
Efectos Adversos	Temblor, taquicardia, palpitaciones, calambres. Riesgo de hipopotasemia severa, sobre todo con diuréticos. En terapéutica inhalatoria puede producir broncoespasmo paradójico.			
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo. No debe ser usado en amenaza de aborto durante el primero o segundo trimestre del embarazo.			
Broncodilatadores Antimuscarínicos				
Ipratropio	Aerosol	20	1-2 inhalaciones a demanda	2 inhalaciones c/6 hs
	Sol. para nebulizar al 0.25%	1 gota=125 mcg	10-20 gotas en 2,5 ml de sol. fisiológica a demanda	1 nebulización c/6 hs
Efectos adversos	Sequedad bucal, efectos gastrointestinales, visión borrosa y retención urinaria son poco frecuentes.			
Contraindicaciones	Glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia benigna de próstata u obstrucción vesical no tratados.			
35 (*)	FUERTE	En ausencia de contraindicaciones significativas, en las personas con EPOC que presentan una exacerbación de manejo ambulatorio pero con significativo aumento de la disnea que interfiere con sus actividades diarias, se recomienda la indicación de corticoides orales (ej. 24 a 40 mg/día de metilprednisona o dosis equivalente) durante ciclos cortos de 7 días para rápida mejora de la función respiratoria y acortamiento del tiempo de recuperación.		
		COMENTARIO R35: El rango terapéutico probado es de 24 a 64 mg de metilprednisona o corticoide equivalente. La elección de la dosis puede depender de la valoración clínica de la gravedad de la exacerbación, la coexistencia de comorbilidades que se afecten con corticoides y la contextura del paciente. El uso de corticoides sugiere exacerbación moderada a severa. Equivalencias: - 24 mg metilprednisona = 3,6 mg betametasona = 30 mg prednisona = 4,5 mg dexametasona = 120 mg hidrocortisona = 30 mg prednisolona. - 40 mg metilprednisona = 6 mg betametasona = 50 mg prednisona =		

		8 mg dexametasona = 200 mg hidrocortisona = 50 mg prednisolona. - 64 mg metilprednisona = 9,6 mg betametasona = 80 mg prednisona = 12 mg dexametasona = 320 mg hidrocortisona = 80 mg prednisolona. La medicación luego de 7 a 14 días, puede suspenderse sin una disminución gradual. No se requiere un uso mayor a 14 días por no existir ventajas. También hay evidencia para 5 días de duración. La vía endovenosa y la vía intramuscular no ofrecen beneficios sobre la vía oral cuando se evalúa la falla terapéutica, las recaídas o la mortalidad a la vez que aumentan los efectos adversos. Reasegurar al paciente sobre la ventaja de ciclos cortos y la menor dosis posible para evitar los eventos adversos del tratamiento prolongado. La profilaxis de osteoporosis es útil en pacientes que requieren cursos frecuentes de esteroides.
36	OPCIONAL/ CONDICIONAL	En las exacerbaciones de la EPOC de manejo ambulatorio, se sugiere considerar el uso de antibióticos por vía oral por 5 a 10 días, ante esputo purulento con aumento de la disnea, o ante esputo purulento con aumento del volumen del mismo; o bien si la exacerbación tiene signos de severidad (lo cual requerirá evaluación para internación). COMENTARIO R36: la purulencia del esputo es el signo cardinal más importante que clínicamente se observa como un cambio de color a amarillo-verdoso y aumento de consistencia. Quienes no presentan esputo purulento no requieren antibióticos de modo habitual. El uso de antibióticos en forma sistemática no reduce la mortalidad. Considerar el diagnóstico diferencial de neumonía (radiografía de tórax con opacidad alveolar o signos clínicos de neumonía) que sí requiere antibióticos. Los signos de severidad son: uso de músculos accesorios, movimiento respiratorio paradójico, aparición de cianosis o empeoramiento de la misma, desarrollo de edema periférico, inestabilidad hemodinámica y/o deterioro del estado mental.
37	OPCIONAL/ CONDICIONAL	Se sugiere que el tratamiento antibiótico empírico para las exacerbaciones ambulatorias de la EPOC tenga en cuenta la resistencia bacteriana local. Son opciones aceptadas: el uso de aminopenicilinas con inhibidores de beta-lactamasa, macrólidos o tetraciclinas.

		COMENTARIO R37: la evidencia más consistente orienta al uso de amoxicilina/clavulánico (500/125 mg cada 8 horas). Si bien las quinolonas tienen una eficacia equivalente, no parece conveniente su uso generalizado ya que podría inducir resistencia bacteriana y aumento de costos para el sistema y el paciente, sugiriéndose reservarlas para casos seleccionados. En pacientes con exacerbaciones frecuentes o limitación severa del flujo aéreo, se puede complementar con cultivo de esputo por el riesgo de que tengan una infección por gérmenes Gram negativos.
DETECCION Y MANEJO DE LA DEPRESION EN PERSONAS CON EPOC		
38 (*)	FUERTE	La depresión es frecuente en personas con EPOC y se asocia con mayor mortalidad. Se recomienda en personas con EPOC, el rastreo de ansiedad y de depresión, en particular en aquellos con enfermedad severa (hipoxia, disnea severa, exacerbaciones e internaciones, VEF₁ menor al 50%). COMENTARIO R38: ante la sospecha de depresión, descartar diagnósticos diferenciales como por ejemplo: hipotiroidismo o apnea del sueño, enfermedad oncológica. Para la identificación de depresión, es factible el uso de cuestionarios para su detección, los estudios han usado entre otros: BASDEC, HADS, MADRS, CES-D, DGS, GMS. Una herramienta breve para rastreo en atención médica primaria es el PHQ con respuestas tipo Likert: PHQ-2 sólo dos preguntas como rastreo rápido y ante alguna respuesta positiva se explora más, por ejemplo con el PHQ-9 (9 preguntas) que esta validado en castellano y utilizado localmente.
39	FUERTE	En personas con EPOC que presentan síntomas de depresión y/o ansiedad, se recomienda tratar con opciones efectivas: - Fármacos antidepresivos - Rehabilitación respiratoria - Intervenciones multicomponente que incluyan terapia psicológica y actividad física Cada una de estas intervenciones por separado, tiene evidencia de disminuir los síntomas de estos padecimientos mentales.
		COMENTARIO R39: no parecen existir diferencias en el tratamiento de la depresión en la EPOC que en el resto de la población, ni tampoco que la EPOC se trate de distinta forma si hay depresión o ansiedad. Fármacos

		antidepresivos: existe evidencia de efectividad de nortriptilina y de los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (IRSS). Los IRSS presentan mejor perfil de efectos adversos. Las intervenciones multicomponente pueden incluir: educación, técnicas de resolución de problemas, terapia cognitivo conductual, apoyo social, técnicas de relajación, etc. Debe evitarse el roflumilast en pacientes con depresión.
DETECCION Y MANEJO DEL DEFICIT DE ALFA 1 ANTITRIPSINA EN PERSONAS CON EPOC		
40	OPCIONAL/ CONDICIONAL	El déficit de alfa 1 antitripsina (AAT) es una causa infrecuente de EPOC. Se sugiere considerar la búsqueda de casos con dosaje sérico de alfa 1 antitripsina ante el diagnóstico de EPOC en pacientes con carga tabáquica inferior a 20 paquetes/año; o con historia familiar de EPOC o de déficit de AAT; o ante la impresión clínica de desproporción entre la severidad de la EPOC y el riesgo del paciente (ej. inicio temprano). COMENTARIO R40: datos locales estiman una prevalencia del déficit de AAT del 1% en EPOC. En estudios internacionales llega a un máximo del 3% de los casos de EPOC. Resulta complejo proponer una edad de corte como criterio de sospecha del déficit (las propuestas van desde los 45 años según la OMS hasta los 65 años (pautas internacionales)). Algunos expertos sugieren que la utilidad del diagnóstico del déficit se centraría en mayor fuerza motivacional del consejo de dejar de fumar, aunque esto requiere un análisis específico. El déficit de AAT no presentaría relación con la presencia de asma o bronquiectasias. Tampoco está claramente descrita la asociación ante la presencia de enfisema de lóbulos inferiores.
41	OPCIONAL/ CONDICIONAL	El tratamiento sustitutivo con alfa 1 antitripsina (AAT) es de alto costo y baja efectividad. Se sugiere considerar su uso en centros especializados, en pacientes con EPOC y déficit severo de AAT (menor a 50 mg/dl) que ya reciben óptimo tratamiento farmacológico y no farmacológico (No fumar, rehabilitación respiratoria) para producir beneficios en la densidad del parénquima pulmonar. No se trata de un reemplazo de rutina ante el déficit sino de evaluación especializada en cada caso, con expectativas limitadas de resultado.

	COMENTARIO R41: Este tratamiento sustitutivo parece asociarse a escasos beneficios descritos en estudios de baja calidad metodológica y alto riesgo de sesgo (observacionales, no controlados, bajo número muestral). En ECA no se observó detención de la declinación de la función pulmonar (VEF₁ y DL_{CO}), ni mejoras en la calidad de vida, ni reducción de las exacerbaciones o internaciones. La mejora tomográfica del parénquima pulmonar encontrada en ECA no necesariamente se traduce en un beneficio clínico. La evidencia de algún beneficio de sobrevida proviene de un estudio de baja calidad (cohorte retrospectiva con alto riesgo de sesgo). Además se trata de un tratamiento endovenoso, lo que implica cierta invasividad. En los estudios solo se incorporaron pacientes con obstrucción (VEF₁ entre 25 y 80%), pero no aclaran la media del VEF en los resultados. GPC internacionales (ej. NICE) no recomiendan el reemplazo dado el escaso beneficio y el alto costo. Otras como GOLD y la de la sociedad canadiense, sugieren su uso con bajo grado de evidencia.
--	---

EVIDENCIA QUE SUSTENTA LAS RECOMENDACIONES

Las GPC incluidas se nombran de modo abreviado. Estas son: NICE, ACP, GOLD, GesEPOC y ALAT. Para temas específicos: BTS de rehabilitación respiratoria, GPC canadiense de rehabilitación respiratoria, GPC canadiense de manejo de la disnea y GPC canadiense sobre alfa 1 antitripsina.

Guías seleccionadas	
1.	Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE 2010 ²⁰
2.	Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD) 2014 ²¹
3.	Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). GesEPOC. España 2014 ²²
4.	Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline 2010 ²³
5.	Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease – practical issues: A Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline 2010 ²⁴
6.	Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline 2011 ²⁵
7.	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 2011 ²⁶
8.	Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). ALAT 2014 ²⁷

R1y R3. Espirometría para diagnóstico de obstrucción al flujo aéreo.

Todas las guías recomiendan la detección de casos ante la presencia de síntomas (disnea, tos o producción de esputo crónicas más de 3 meses la mayoría de los días (NHANES)), o signos (carga tabáquica) desaconsejando el rastreo en asintomáticos. La espirometría es requerida para diagnosticar la obstrucción al flujo aéreo ($VEF_1/CVF < 0,70$ post BD).

Algunos autores postulan que la definición de obstrucción se base en los valores inferiores del normal (LIN). Una RS de 11 estudios que comparó el uso de la relación fija VEF_1/CVF y el LIN como criterios para el diagnóstico de la EPOC, y con cualquier resultado clínico (autoreportado): síntomas, estado de salud, y la co-morbilidad; progresión de la enfermedad (declive del VEF_1); y eventos agudos (exacerbaciones, hospitalizaciones) y mortalidad, encontró que aunque ambos criterios aparecieron relacionados con diversos resultados clínicamente relevantes, no se pudo concluir superioridad de un criterio sobre el otro. Quizá la utilidad sería, en caso de no estar clínicamente de acuerdo con un criterio de diagnóstico espirométrico, complementar con el otro. Esto sería en particular en personas mayores o con limitación al flujo aéreo menos severa para los que LIN aparece un mejor criterio. La relación fija VEF_1/CVF parece tener un mejor desempeño en los sujetos con limitación del flujo aéreo más severa.²⁹

Holleman y Simel³⁰ identifican como principal predictor de obstrucción aérea en adultos a una carga tabáquica de 40 paquetes-año (LR+ 12 IC95% 2,7-50). La combinación de hallazgos es más útil que cualquiera individualmente, por ejemplo, tabaquismo mayor de 55 paquetes/año con sibilancias auscultadas y autoreportadas (LR+ 156), y por el contrario, la ausencia de los 3 ítems prácticamente excluye la obstrucción (LR 0,02).

Una RS³¹ que incluyó 10 estudios de series de casos (alto riesgo de sesgo) describió que la asociación más fuerte para diagnóstico de EPOC son síntomas provocados por alergenitos (OR 4,5), sibilancias (OR 4,4), más de 40 paquetes/año (LR + 11,6) y el antecedente de EPOC conocido (LR + 4,4); y del examen físico: espiración prolongada (OR 3,7), el tiempo espiratorio forzado mayor a 9 segundos (LR+ 4,6) y la altura máxima de la laringe (la distancia entre la parte superior del cartílago tiroides y la horquilla esternal) de menor a 4 cm (LR + 3,6).³²

Calidad global de la evidencia de la R1: alta para la carga tabáquica de 40 paquetes/año y para síntomas (*Likelihood Ratio* elevado).

Un porcentaje variable de los casos de EPOC no tendrían relación con el tabaco (ej. Reino Unido 22,9%³³ y España 23,4%³⁴). Una revisión de los principales factores de riesgo en no fumadores señala: humo de biomasa, infecciones tracto respiratorio o tuberculosis, exposición ocupacional, asma crónica, contaminación ambiental y fumadores pasivos.³⁵

Humo de biomasa e infecciones del tracto respiratorio. Un MA de 11 estudios encontró que la exposición al humo de biomasa aumentaba el riesgo de EPOC (OR 2,44 IC95% 2,28-3,28).³⁶ Otro MA de 36 estudios realizados en mujeres y niños de zonas rurales,³⁷ asoció significativamente a la exposición al humo de biomasa con EPOC (OR 2,3 IC95% 1,5-3,5), a la infección aguda del tracto respiratorio (OR 3,64 IC95% 2,1-6,4), y a presencia de sibilancias (OR 2,1 IC95% 1,5-2,9). Otro estudio informó que la exposición al humo de leña se asoció con un 70% (IC95% 30-220) de mayor riesgo de tener EPOC luego de ajustar por múltiples factores de confusión.³⁸ Los antecedentes de internación por enfermedades respiratorias en la infancia, asma, edad avanzada, bajo nivel educativo y bajo IMC se asociaron a EPOC en no fumadores en el estudio BOLD.³⁹

Exposición ocupacional. NHANES III,⁴⁰ identificó varias ocupaciones asociadas a EPOC: plásticos, textiles, caucho y fabricación de cuero; reparación de automóviles; y algunos servicios personales (ej. peluquería y cosmetología).⁴¹ La proporción de EPOC atribuible a la ocupación fue cerca del 19% en general y 31% en no fumadores. Una RS atribuyó el 15% de los casos de EPOC a la exposición laboral.⁴² Otras exposiciones crónicas incluyen trabajo industrial manual,⁴³ diesel, polvos orgánicos³⁹ y otros gases irritantes y vapores.⁴⁴ En los trabajadores muy expuestos, el efecto de la exposición al polvo podría ser mayor que el de fumar.⁴⁵ Trabajadores de la construcción expuestos a humo y polvo mineral tienen un riesgo significativamente mayor de muerte por EPOC que los trabajadores de la construcción no expuestos.⁴⁶

Tuberculosis pulmonar. La TB se relacionó con una prevalencia de obstrucción aérea entre un 28%⁴⁷ a 68%⁴⁸. Un estudio en Sudáfrica sugiere que el autoreporte de antecedente de TB es un fuerte predictor de la EPOC OR 4,9 IC95% 2,6-9,2 para los hombres y 6,6 IC95% 3,7-11,9 para las mujeres,⁴⁹ mientras que en este estudio el riesgo fue menor para el tabaco o la exposición al humo de biomasa. Otro estudio multicéntrico en Colombia,⁵⁰ refuerza la fuerte asociación de la EPOC con antecedentes de TB pulmonar (2,9 IC95% 1,6-5,5) contra el consumo de tabaco (2,6 IC95% 1,9-3,5).

Un estudio poblacional multicéntrico de América Latina informó una prevalencia de EPOC (FEV1/FVC <0,70) de 30,7% ante antecedentes de TB pulmonar (comparado con 13,9% sin TB),⁵¹ con un aumento de riesgo de 4,1 veces para los hombres y 1,7 veces para las mujeres, después del ajuste por múltiples factores.

Asma crónica. Un estudio mostró que los pacientes con asma tenían valores de función pulmonar iniciales más bajos y mayor tasa de disminución del VEF₁.⁵² Otro estudio de seguimiento mostró que pacientes con asma activa tenían un riesgo 10 veces mayor de bronquitis crónica y 17 veces de enfisema,⁵³ siendo el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EPOC después del consumo de tabaco (HR 12,5 comparado con 2,9, Riesgo Atribuible de 18,5% frente a 6,7%). Un estudio en población rural de India mostró que más del 75% de los pacientes con asma mal tratada (sólo BD orales) tuvo los síntomas característicos de la EPOC.⁵⁴

Contaminación ambiental. Múltiples estudios describieron que la prevalencia de EPOC es mayor en personas expuestas a zonas más contaminadas, independientemente del fumar.⁵⁵⁻⁵⁹ Un estudio señala la asociación entre altas concentraciones de contaminantes del aire y exacerbaciones de EPOC,⁶⁰ y algunos estudios muestran asociación entre

pérdida de función pulmonar^{61,62} y síntomas respiratorios⁶³ con la exposición a partículas ambientales pero aún no existe la evidencia que apoya una asociación con nuevos casos de EPOC.

Tabaquismo pasivo. Un estudio de corte transversal encontró que la exposición mayor a 20 horas semanales al humo de tabaco ajeno se asociaba con mayor riesgo de EPOC (OR 1,18 IC95% 1,01-1,39).⁶⁴ En un estudio de corte transversal de no fumadores, múltiples exposiciones al tabaquismo pasivo se asociaron a mayor riesgo de EPOC (OR 3,80 IC95% 1,29-11,2) comparable a consumir 15 cigarrillos por día.⁶⁵

Calidad global de la evidencia de la R3: baja por estudios con alta-probabilidad de sesgo.

R2. CODE: Cuestionario para Detección de EPOC.

Validación en la población argentina: en un estudio multicéntrico realizado en 10 hospitales del país en 485 sujetos mayores de 40 años, fumadores de 10 o más paquetes/año, el cuestionario CODE desarrollado sobre preguntas previamente evaluadas en la literatura, permitió la detección de EPOC por espirometría (relación fija $VEF_1/CVF < 0,7$) con un ABC de 0,75.⁶⁶ El cuestionario se basa en respuestas binarias. Los autores identificaron que eligiendo un punto de corte de 3 o más puntos, la sensibilidad era de 79,17% y la especificidad de 46,49%, y con 4 o más, la sensibilidad era de 56,25% y la especificidad del 72,16%. Calidad de evidencia moderada.

R4. Índices multidimensionales.

La RS de van Dijk⁶⁷ (13 estudios) concluye que aunque el rendimiento pronóstico de algunos de los índices ha sido validado, se carece de evidencia suficiente para su implementación. Los 15 índices compendian 21 predictores: edad, índices de disnea, VEF_1 , PaO_2 , VO_{2max} en el ejercicio, ILK 6, IMC, tolerancia al ejercicio (6 min), fuerza extensoras de rodillas, duración de la EPOC, tasa de exacerbación, enfermedad cardiovascular, sexo, tabaquismo, vacunación por influenza, calidad de vida, estado general de salud, síntomas respiratorios crónicos (tos), uso de medicación para EPOC, antibióticos, oxigenoterapia domiciliaria.

Los 7 resultados pronósticos fueron: mortalidad por todas las causas y por causas respiratorias, hospitalización por todas las causas y por causas respiratorias, exacerbaciones en consulta no programada, en emergencias u otras. Sólo 5 estudios fueron validados en alguna cohorte. Los predictores individuales fuertes fueron: el VEF_1 %, la edad y la disnea.

La calidad de los estudios fue variable y los métodos estadísticos para evaluar las capacidades de predicción de los índices fueron heterogéneos. Cuando fue medido, en general tuvieron moderada a buena discriminación. Sólo 3 índices (BODE, HADOS y PILE) mostraron una mejora modesta de la capacidad discriminativa comparados con VEF_1 % (valor c-estadístico aumentó de 0,63 - 0,65 a 0,68 - 0,74).

El BODE también fue valorado por la guía NICE y predice tiempo hasta la primera exacerbación,⁶⁸ número de internaciones,⁶⁹ o mortalidad (media de seguimiento de 16,2 meses,⁶⁹ 28 meses⁷⁰ y 36 meses⁷¹) mejor que el VEF_1 (dos serie de casos y una cohorte). Sin embargo NICE no considera que se justifique el tiempo y costo de su realización.

En el estudio COCOMICS (11 cohortes españolas, n=3.633; 15.878 personas/año), ninguno de los índices (BODE, BODEx, ADO y DOSE, entre otros) fue fiable para mortalidad a 6 meses. A medio y largo plazo (10 años) el ADO fue superior al resto de índices, aunque tras ajustar por edad, la mejor fiabilidad pronóstica fue para el BODE y el BODEx.⁷²

El DOSE fue inicialmente propuesto para predecir exacerbaciones y luego evaluado para mortalidad y CVRS.^{73,74} En un estudio (n=183) el BODE, el ADO y el DOSE tuvieron alguna capacidad predictiva para exacerbaciones en el año siguiente, aunque el DOSE fue algo superior.⁷⁵

Puhan y col. en una adaptación del ADO (10 cohortes, n=13.914) describen que la clasificación de 15 puntos mejora a la original, aunque el peso concedido a la edad sigue pareciendo excesivo (tener entre 60 y 69 años puntúa igual que tener un FEV1 $\leq$ 35% o una disnea grado 4 de la mMRC).⁷⁶

LA CLASIFICACION DE LOS GRUPOS GOLD A, B, C y D (2011): combina riesgo de exacerbaciones (dos o más exacerbaciones en el año anterior) con los síntomas (mMRC o CAT), siendo A (bajo riesgo, pocos síntomas), B (bajo riesgo, más síntomas), C (alto riesgo, pocos síntomas), D (alto riesgo, más síntomas). El mayor riesgo de exacerbaciones tiende a estar en categorías con limitación del flujo aéreo severa o muy severa y se pueden identificar confiablemente por la historia,⁷⁷ y las tasas de exacerbación más altas se asocian a pérdidas más rápida del VEF₁⁷⁸ y un mayor empeoramiento del estado de salud.^{79, 80}

Los resultados de diferentes cohortes (COCOMICS, Copenhagen, ECLIPSE, COPDGene),⁸¹⁻⁸⁸ muestran que si bien predice exacerbaciones, hay distribución desigual entre grupos y no discriminan suficientemente el riesgo de futuras hospitalizaciones y mortalidad por cualquier causa (mayor mortalidad en el grupo B (bajo riesgo) que en el C); destacando la importancia de los síntomas y comorbilidades, y concluyendo que esta clasificación no resulta superior a la más simple clasificación por el VEF₁% (GOLD 2007). Los resultados más destacados de las cohortes fueron que: 1) la prevalencia de estos cuatro grupos depende de la población específica estudiada, siendo C la menos frecuente; 2) las comorbilidades son particularmente frecuentes en los dos grupos de más síntomas (B y D); 3) los pacientes clasificados como A o D tienden a permanecer en el mismo grupo con el tiempo, mientras que los clasificados como B o C cambian sustancialmente durante el seguimiento; 4) la mortalidad a los 3 años fue menor en A y peor en D pero sorprendentemente peor en B que en C; y 5) la incidencia de exacerbaciones durante el seguimiento se incrementa progresivamente desde A a D, pero el de las hospitalizaciones se comportan de manera similar a la mortalidad.

GesEPOC CON CUATRO FENOTIPOS CLÍNICOS con diferente riesgo de mortalidad a mediano y largo plazo.^{89,90} **El fenotipo mixto EPOC-ASMA** (11 a 17%)^{91,92} incluye la superposición de rasgos diagnósticos de EPOC y de asma, y a su vez esta caracterización presenta frecuentes síntomas y agudizaciones.⁹³ El **fenotipo bronquitis crónica**, con inflamación crónica de bajo grado que favorece las agudizaciones y el mayor deterioro de la función pulmonar⁹⁴ y se asocia a una mayor gravedad de la obstrucción,⁹⁵ mortalidad a

largo plazo de forma independiente a la gravedad de la EPOC.⁷² En ellos importa descartar bronquiectasias por el impacto en la supervivencia⁹⁶ (aunque para algunos autores sería un fenotipo específico bronquiectásico o infeccioso).⁹⁴ **El fenotipo enfisema** (30%) es el de peor pronóstico, mayor mortalidad global y por cáncer de pulmón con mayor descenso anual del VEF₁ en los estudios citados.^{81,97,98} **El fenotipo agudizador** basado en el historial previo de agudizaciones y que presentan peor pronóstico en el ECLIPSE en términos de mortalidad y por mayor descenso anual del VEF₁.⁹⁹ Además el agrandamiento de la arteria pulmonar estaría asociado a las reagudizaciones severas¹⁰⁰ y varios mediadores de la inflamación se asociarían a agudizaciones futuras.¹⁰¹

Otros factores asociados a mala evolución incluyen el antecedente de una hospitalización por EPOC que se asoció a 50% de riesgo de muerte a 5 años.¹⁰² Otras variables pronósticas individuales a evaluar accesibilidad según cada caso, incluyen el estudio de la difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}), estudio de la determinación de la capacidad pulmonar total (CPT o TLC), el cociente entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total; como también las determinaciones de laboratorio: PCR, TNF-alfa; evaluación de estrés oxidativo entre otros.²⁰ Otro factor influyente es una pobre condición socioeconómica.¹⁰³

Calidad global de la evidencia moderada.

INTERVENCIONES DE TRATAMIENTO

Desenlaces (resultados): diferencias mínimas clínicamente significativas para evaluar la eficacia de una intervención de tratamiento.

CAMINATAS:

- 6 minutos: más 54 metros
- *Shuttle* (prueba de caminata de carga progresiva): menos 4 tramos

CVRS:

- Cuestionario SGRQ: disminución en 4 puntos
- Cuestionario CRQ: más de 0,5 puntos por criterio; o 10 puntos del total

DISNEA:

- ITD o ITB: 1 punto

EJERCICIO ERGOMETRICO:

- MÁXIMA: + 10 Watts + 2 ml/kg/min
- SUBMÁXIMA: VO₂ máx. 1,75 min

VEF₁ y VEF₁ EN EL VALLE:

- 110 A 130 ml

Tratamiento farmacológico

R5. Asintomáticos.

Los broncodilatadores son centrales en el tratamiento de la EPOC, a la vez que no modifican la sobrevida. No hay suficiente evidencia para respaldar el uso de broncodilatadores en pacientes asintomáticos, a pesar de que se postula que las personas podrían no reconocer la existencia de la limitación a la actividad física. ¹⁰⁴

La GCP ACP, no encuentra evidencia para el uso de CI en monoterapia en pacientes **asintomáticos sin obstrucción** o con producción crónica de esputo ya que estudios de al menos un año de duración encontraron poca o ninguna mejora en las exacerbaciones, la CVRS, hospitalizaciones por EPOC, o la mortalidad. ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ En **asintomáticos con obstrucción leve a moderada** ($VEF_1/CVF < 0,70$ y $VEF_1 = > 50\%$ predicho) o **sin obstrucción** del flujo aéreo ($VEF_1/CVF > 0,70$) no demostró beneficio del tratamiento para evitar los síntomas respiratorios o reducir el declive de la función pulmonar.²⁶ Se remite al *Lung Health Study*, ECA de 5.887 fumadores asintomáticos con obstrucción leve a moderada (media del VEF_1 post BD 64%), aleatorizados a cesación tabáquica más ipratropio, cesación más placebo, y cuidado habitual como grupo control.¹⁰⁸ En el grupo asignado a cesación tabáquica más ipratropio, el tratamiento activo no impidió el desarrollo de síntomas, independientemente de la presencia de obstrucción espirométrica en la evaluación inicial. Acorde a una RS no existe evidencia proveniente de ECA que evalúe la efectividad de los broncodilatadores de acción prolongada inhalados (LAMA y LABA) o CI en las personas **asintomáticas** en riesgo de desarrollar obstrucción.¹⁰⁹ De este modo la ACP recomienda **no tratar a los individuos asintomáticos con o sin demostración espirométrica de obstrucción al flujo aéreo**, independientemente de la presencia o ausencia de factores de riesgo para desarrollarla. GOLD recomienda el uso de escalas de síntomas o de disnea para definir la presencia de síntomas ya que muchos pacientes subvaloran su limitación o disminuyen su actividad para adaptarse a ella.²¹ La escala mMRC evalúa sólo disnea y puede utilizarse para ayudar a la decisión de tratamiento con valores mayores o iguales a 2 pero solo si se descarta la presencia de tos o expectoración crónicas.¹¹⁰ **En quienes presentan síntomas leves** ($VEF_1 \geq 80\%$ del predicho, mMRC 1,8 puntos), los broncodilatadores producen mejorías modestas de la función pulmonar, los volúmenes pulmonares y disnea al ejercicio, lo que podría justificar una prueba terapéutica con BD en pacientes seleccionados. ¹¹¹

R6. Predictores de respuesta de broncodilatación.

La respuesta a corticoides inhalados no es predicha por un curso corto de esteroides orales. ^{112, 105} La RS y MA de la Colaboración Cochrane de Yang y col.¹¹³ (2012) encontró que la respuesta a CI no podía ser predicha ni por un curso de corticoides orales (4 estudios), ni por la reversibilidad basal a broncodilatadores (4 estudios) ni por la

determinación de la hiperreactividad bronquial (2 estudios). Los estudios incluían todos los niveles de gravedad de obstrucción. Este MA no identificó asociaciones de la respuesta a CI con sexo, estado tabáquico u otras variables clínicas. Calidad de evidencia alta.

R7 a R17. Tratamiento inhalado:

- BD de acción corta
- corticoides inhalados
- BD de acción larga: LAMA, LABA. LABA/CI, ultra-LABA

BD de acción corta.

Las guías^{20,26,114} señalan que los BD de acción corta son de elección para el control rápido de los síntomas ocasionales, mejoría de la tolerancia al esfuerzo y la disnea en cualquier gravedad de la enfermedad. En GOLD constituyen la primera elección en el grupo A (pocos síntomas, bajo riesgo de exacerbaciones).²¹ La mayoría de los estudios se realizaron en pacientes con obstrucción menor al 70% del predicho. NICE no realizó MA por encontrar estudios muy pequeños,¹¹⁵⁻¹¹⁷ de corto seguimiento,¹¹⁸ o con resultados clínicos heterogéneos.¹¹⁹⁻¹²²

La asociación BD β 2 adrenérgicos y antimuscarínicos de acción corta son mejores que cada uno por separado para mejora del VEF₁. El ECA *Combivent Study* (n=534),¹²³ incluyó tres ramas: salbutamol, ipratropio y combinación de ambos, principalmente en EPOC severa (mediana de VEF₁ 36%) que podían usar teofilina y corticoides orales según necesidad. El incremento del pico de VEF₁ con respecto al basal fue de 33 % para la combinación y 24% para cada uno de los BD por separado. Asimismo el ABC del VEF₁ era significativamente mayor para la combinación. No se encontraron diferencias para los síntomas entre las tres ramas.

Los BD antimuscarínicos de acción corta mejoran la disnea. NICE evaluó 3 estudios de ipratropio respecto al placebo, con mejora el VEF₁¹²⁴⁻¹²⁶ y la disnea por ITD¹²⁵ tanto ante VEF₁ < 70% (media de VEF₁ de 1,3 L),¹²⁴ VEF₁ medio de 40%,¹²⁵ como en VEF₁ de 46% del predicho.¹²⁶ Otros dos estudios no encontraron diferencias para los síntomas,¹²⁴ disnea¹²⁶ y distancia caminada.¹²⁴ La CVRS tuvo resultados dispares¹²⁴⁻¹²⁶ al igual que el uso de medicación de rescate en comparación con el placebo.^{124,125}

Los BD β 2 adrenérgicos de acción corta mejoran los síntomas con uso reglado. La RS y MA de Sestini y col.¹²⁷ (13 ECA) halló que el uso reglado de BD en EPOC estable al menos siete días, se asoció con mejoría del VEF₁ post BD (0,14 L IC95% 0,04-0,25 y CVF 0,30 L IC95% 0,02-0,5); mejoría de la disnea por escalas (DME 1,33 IC95% 1,0-1,65). Mejoría de CVRS (CRQ) en dominio disnea (n=32; p=0,003) y fatiga (p=0,0003) durante el tratamiento con salbutamol. No hubo efectos adversos graves, aunque sin duración o tamaño suficiente para EA a largo plazo. Estos resultados son aplicables a EPOC estable con exclusión de EPOC leve o con características de asma. Los 3 ECA usaron salbutamol, terbutalina, metaproterenol e isoproterenol (cada 6, 8 o 12 hs) (n=237, EPOC con VEF₁

entre 60 y 70 %). Se produjeron abandonos de tratamiento por síntomas en la rama placebo con un RR de 0,49 IC95% 0,33-0,73). Las preferencias de los pacientes fueron mayores hacia la rama BD de acción corta (OR 9,04 IC95% 4,64 -17,61).¹²⁸

Los BD β 2 adrenérgicos de acción corta son tan eficaces a demanda como reglados asociados a otro broncodilatador reglado (ipratropio y CI) de base.¹²⁹ NICE aporta un ECA de diseño cruzado (VEF₁ menor al 70%; media del 33 %) con ipratropio reglado 40 mcg cada 6 hs y beclometasona 500 mcg cada 12 hs comparando con salbutamol 200 mcg cada 6 hs contra placebo, y podían usar rescates con salbutamol libremente. Al comparar los periodos de medicación reglada contra placebo, se utilizó el doble de salbutamol en los periodos reglados, sin que se encuentre diferencia en los valores de VEF₁, CVF o test de marcha.

Los inhaladores de acción corta no previenen exacerbaciones, internaciones ni declinación del VEF. Un MA para seis intervenciones en EPOC severa (ipratropio, tiotropio, LABA, CI, LABA/CI y sibenadet agonista D2 B2), no encontró beneficio para ipratropio reglado para exacerbaciones (RR 0,95 IC95% 0,78-1,15, p=0,32; I²= 0),¹³⁰ ni en la declinación del VEF₁,¹⁰⁸ hospitalizaciones y mortalidad, resultando ipratropio inferior a LABA, LAMA y CI.²⁶ El *Lung Health Study* no encontró diferencias estadísticamente significativas en las hospitalizaciones por 100 personas-año de exposición entre pacientes tratados con ipratropio y con placebo.¹⁰⁸

Clasificación global de la evidencia de BD acción corta: en EPOC con obstrucción leve y moderada: calidad de evidencia moderada (evidencia indirecta extrapolación de población con obstrucción severa). En EPOC con obstrucción severa: calidad de la evidencia alta.

Corticoides inhalados.

Los CI no modifican las exacerbaciones en pacientes con obstrucción leve y no tienen efectos en los pacientes con obstrucción leve a moderada asintomáticos. No tienen impacto en la mortalidad ni en la declinación de la función pulmonar.

La GPC NICE señala que en pacientes con EPOC con VEF₁> 50%, los CI no mostraron efectos sobre las tasas de exacerbación.^{20,131} GOLD 2014 se apoya en el ECA realizado dentro del *Copenhagen City Study* que incluyó pacientes con media de VEF₁ de 86% predicho y no encontró diferencias en el número de exacerbaciones por rama.¹³¹

Para los pacientes sintomáticos con VEF₁ entre el 50% y el 80% o con producción crónica de esputo pero sin obstrucción pero (bronquitis crónica no EPOC), 7 grandes estudios de CI o anticolinérgicos de corta o de larga duración con al menos 1 año de seguimiento no demostraron mejoría significativa de exacerbaciones, calidad de vida, hospitalizaciones por EPOC, o mortalidad.^{105-108,131-133}

En obstrucción moderada, la evidencia principalmente se extrapola de severos. El grupo que demuestra respuesta es el de VEF₁ menor al 60% acorde al *Lung Health Study* con impacto sobre síntomas, función pulmonar y calidad de vida.

NICE presenta un análisis limitado sobre CI ya que el objetivo era LABA/CI con estudios de al menos 36 meses.^{105-107,134,135} La RS no encontró diferencias significativas entre CI y placebo para mortalidad ni síntomas -cuestionario ATS- en obstrucción leve y moderada¹³¹ (excepto para la disnea que fue más frecuente en el placebo, $p=0,02$).¹⁰⁶ ACP no encuentra evidencia a favor de CI en asintomáticos o sintomático con VEF₁ entre 50 y 80% para exacerbaciones, CVRS, hospitalizaciones o mortalidad.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Sin embargo GOLD 2014 recomienda CI reglado con VEF menor del 60% citando cuatro ECA que tenían como criterio de inclusión VEF menor al 60% aunque con medias entre 41 y 44% (TORCH 2007: 44 %, TRISTAN 2003: 44%, *Seretide Diskus* 2002: 41%). En el ISOLDE 2003 el subanálisis formal no encontró beneficio para exacerbaciones en VEF₁ mayor 50%.¹³⁶⁻¹⁴⁰ En los dominios de función pulmonar, síntomas, calidad de vida aunque el beneficio sería para todos los incluidos aunque no se realizaron subanálisis formales. Solamente el ECA del *Lung Health Study* (media de VEF₁ del 64%)¹⁰⁶ encontró una reducción significativa de las visitas a un médico por enfermedad respiratoria (1,2 contra 2,1 por 100 pacientes/año, $p=0,03$).¹⁴¹

En obstrucción severa, CI es superior al placebo para reducción de exacerbaciones, y levemente superior para manejo de la disnea. Hay una muy sutil mejoría de la calidad de vida.

En EPOC con obstrucción severa, las GPC NICE, ACP y GOLD presentan evidencia coincidente de CI en reducción de las exacerbaciones sin modificación de la mortalidad,¹³⁵ con resultados clínicamente marginales para CVRS y sin efecto en la declinación de la función pulmonar para otros desenlaces. En la misma línea la RS y MA reciente demuestra reducción de exacerbaciones, beneficios para reducción de medicación de rescate y beneficio marginal en CVRS. No mejora mortalidad ni enlentecimiento del declinar del VEF. Los CI pueden suspenderse sin deterioro de la función pulmonar.

NICE: CI reduce un 25% la tasa de exacerbaciones (VEF $\leq$ del 50%) (1,32 por año en el placebo contra 0,99 por año con fluticasona).¹⁰⁵ Un análisis post hoc da un efecto más marcado con VEF₁ <50% (mediana de 1,47 exacerbaciones por año).¹⁴² CI no afecta la tasa anual de disminución del VEF₁ (4 ECA);^{131 107, 105} y enlentece levisimamente la pérdida de CVRS (SGRQ) sin diferencias estadísticamente significativas para SGRD total y para síntomas generales.^{105, 131} El *Lung Health Study* encontró que la incidencia de los síntomas respiratorios (cuestionario ATS) a los 36 meses, no difirió significativamente entre los grupos, con la excepción de disnea, que fue más frecuente en el grupo placebo ($p=0,02$).

GOLD: CI mejora los síntomas, función pulmonar, calidad de vida y reduce la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC con VEF₁ <60%^{136,140} y que la interrupción del

tratamiento con CI puede llevar a exacerbaciones en algunos pacientes ¹⁴³ (sin embargo esto no está confirmado en las RS que lo evalúa – ver Nadeem y col.). CI no modifica la reducción del VEF ni la mortalidad. ^{105,107,131,144-146}

ACP: CI reduce las exacerbaciones en comparación con placebo (RR 0,85 IC95% 0,75-0,96).¹³⁰ El *Lung Health Study* encontró una diferencia estadísticamente significativa en reducir las hospitalizaciones por 100 personas-año de exposición a favor tanto de ipratropio como de los CI contra placebo. ^{141,147,148} Ese mismo ECA, encontró que la triamcinolona reduce la disnea contra placebo (68 % contra 62 % sin disnea a los 36 meses, p=0,02). Otros dos ensayos ^{105, 144} demostraron mejorías estadísticamente significativas del SGRQ para fluticasona (contra placebo), pero la diferencia absoluta media no alcanzó el umbral clínicamente relevante. ^{141,149-151}

Tres RS y un análisis de metaregresión avalan la reducción de exacerbaciones, sin aumento de la mortalidad por neumonías. Yang y col. (55 ECA, n=16.154) encontraron que CI redujo la tasa de exacerbaciones en los estudios donde fue posible el análisis de la varianza inversa (diferencia de medias -0,26 exacerbaciones por paciente por año, IC95% -0,37 a -0,14, n=2.586, I²=0%; y en el análisis agrupado -0,19 exacerbaciones por paciente por año, IC95% -0,30 a -0,08, n=2.253, I²=67%). El uso de CI desaceleró la caída del puntaje del SGRQ -1,22 unidades /año IC95% -1,83 a -0,60; n=2.507). Hubo una reducción en el uso de broncodilatadores de rescate en algunos estudios a mediano plazo. Pocos estudios midieron biomarcadores de las vías respiratorias y se evidenció una respuesta mixta a CI con sólo algunos estudios que demuestran un efecto anti-inflamatorio. ¹¹³ Calidad de evidencia alta.

Nadeem y col. 2011 ¹⁵² NO encontró asociación entre la retirada de CI y deterioro. Si bien, los resultados fueron en general peor para los pacientes en los que se retiró el CI, las diferencias fueron pequeñas y estadísticamente no significativas. Debido a la escasez de datos se realizó sólo un MA, y en quienes se les retiró el CI tenían 1,11 (IC95% 0,84-1,46) veces más probabilidades de sufrir una exacerbación en el año siguiente.

La metarregresión de Agarwal y col. 2010 ¹⁵³ (11 estudios, n=8.164) mostró una reducción del riesgo del porcentaje de exacerbaciones con CI, para todos los grupos de obstrucción de EPOC (RR 0,82 IC95% 0,73-0,92). Si bien se observó heterogeneidad no hubo evidencia de sesgo de publicación.

Efectos adversos de los CI.

CI aumentan candidiasis orofaríngea, voz ronca (disfonía), hematomas y neumonías. Sólo triamcinolona afecta DMO y aumenta fracturas. En cuanto a cataratas y otros efectos adversos, es controversial.

NICE: en la RS de ECA de Alsaeedi 2002, muestra un aumento de candidiasis orofaríngea (RR 2,1 IC95% 1,5-3,1), voz ronca y hematomas en la piel (RR 2,1 IC95% 1,6-2,8) CI comparado con placebo. ¹³⁵ No hubo diferencias significativas para cataratas o fractura y resultados variables de la DMO (seguimiento generalmente de corta duración

con definiciones de eventos poco uniformes). El *Lung Health Study* (análisis de subgrupos n=328) encontró una DMO significativamente más baja en la columna lumbar y fémur ($p < 0,01$) en los tratados con CI.¹⁰⁶ Sin embargo el estudio EUROSOP en un documento por separado de la misma población (n=192) en EPOC con $VEF_1 > 50 \%$, no hubieron cambios significativos en la DMO en cualquier sitio o fractura de columna lumbar en el grupo de CI (contra placebo) durante el período de 3 años.¹⁰⁷

GOLD: señala candidiasis oral, vos ronca y moretones en la piel^{105,107} y aumento del riesgo de neumonía.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Triamcinolona está asociado a reducción de la DMO. En otros CI es controversial: un estudio de larga duración no encontró asociación entre la budesonida y DMO y riesgo de fractura;^{107,154} y la fluticasona 500 mcg/12hs sola o combinada durante 3 años no se asoció a un cambio en DMO ni osteoporosis.¹⁵⁵

ACP: candidiasis orofaríngea, disfonía, y hematomas moderados con CI.^{105,107,136} Sobre la base de 2 ECA, la incidencia de fractura durante 3 años fue similar con CI y placebo (1,4 % frente a 2,0 %, respectivamente).^{105,107} Sin embargo, en el *Lung Health Study*, las DMO (lumbar y fémur) fueron significativamente menores en el grupo de triamcinolona inhalada.¹⁴¹ Aporta dos MA,^{156,157} uno de 11 ECA de más de 6 meses de duración, no identificó un mayor riesgo para la neumonía, o de la mortalidad a 1 año, o de fractura asociada a CI.

De nuestra búsqueda, Yang y col. (2012) los CI aumentaron el riesgo de la candidiasis orofaríngea (OR 2,65 IC95% 2,03-3,46; n=5.656) y ronquera. Los pocos estudios que analizaron efecto óseo no evidenciaron ningún efecto importante sobre las fracturas y la DMO en tres años. En estudios a largo plazo la tasa de neumonía se incrementó en el grupo CI (OR 1,56 IC95% 1,30-1,86; n=6.235). Limitación: el efecto de los CI puede haber estado subestimado si se retiraron del grupo de placebo los pacientes que se estaban deteriorando.¹¹³ Calidad de evidencia moderada.

Un MA de Loke y col. 2013,¹⁵⁸ encontró que CI no se asocian a distinta mortalidad por neumonía en EPOC (13 estudios con considerable heterogeneidad). En 5 estudios que ajustaron o macheo por severidad, el riesgo de mortalidad no fue distinto en pacientes con EPOC y NAC comparados con NAC sola (RR 1,44 IC95% 0,97-2,16; $I^2=50\%$).

BD de acción larga:

- LAMA (tiotropio, glicopirronio)
- LABA (salmeterol, formoterol)
- ultra-LABA (indacaterol, vilanterol)
- asociación LABA/CI (salmeterol/ budesonida, formoterol/fluticasona, formoterol/mometasona)
- asociación ultra-LABA/CI (vilanterol/furoato de fluticasona , indacaterol + budesonida)
- asociación ultra-LABA/LAMA (indacaterol/glicopirronio)

GOLD afirma que no hay evidencia de efectividad de tratamiento broncodilatador para pacientes con $VEF_1 > 70\%$ (GOLD 1) y estadifica la obstrucción moderada (GOLD 2: VEF_1 50 a $> 80\%$) en A paucisintomáticos (sin exacerbaciones severas en el último año y CAT (COPD Assessment Test) < 10 y mMRC 0 -1); y B (CAT ≥ 10 o mMRC > 2).²¹ Si bien los estudios TORCH y UPLIFT reclutaron 2.000 pacientes GOLD 2 (la mayoría con $VEF_1 < 60\%$) cada uno, no realizaron un análisis formal de la evidencia en este subgrupo.^{144,159}

LAMA (tiotropio, glicopirronio).

LAMA comparado con placebo y con BD de acción corta.

En EPOC con obstrucción principalmente severa (pero también incluye moderada), LAMA es superior al placebo y a BD antimuscarínicos de acción corta para disminuir síntomas, disnea, disminuir medicación de rescate, mejorar la calidad de vida y la función. Retrasa y disminuye las exacerbaciones.

NICE tomando los estudios de la anterior década, encuentra que LAMA es más efectivo que el placebo para mejora del VEF_1 ¹⁶⁰⁻¹⁶³ reducir los síntomas,^{160,162,163} disnea^{160,163}, mejoría de calidad de vida,^{160,163} mejora el PEFr matutino y vespertino,¹⁶³ y disminución de uso de medicación de rescate,^{160,162} número de exacerbaciones^{163, 160} y tiempo a la primera exacerbación ($p < 0,005$).

NICE suma el ECA de Vincken¹⁶⁴ donde LAMA es superior al ipratropio para mejorar el VEF_1 , reducir los síntomas y medicación de rescate, disnea, mejoría de calidad de vida (SGRQ) en los puntajes total y de impacto; y disminución de número exacerbaciones (LAMA 35 % contra ipratropio 46 %; $p=0,014$).

GesEPOC recomienda LAMA en pacientes con fenotipo agudizador (dos o más agudizaciones por año).

Un MA de Salpeter (2007) que incluyó 9 ECA contra placebo encontró una disminución del 30% de las hospitalizaciones (OR 0,7 IC95% 0,6-0,9) y un 70% de disminución de las muertes por causa respiratoria (OR 0,3 IC95% 0,07-0,9), sin encontrar impacto en la mortalidad.¹⁶⁵ Calidad de evidencia moderada.

En la RS de Kaplan y col. (2010) en EPOC moderado a severa (24 ECA) el LAMA tiotropio mejoró significativamente la puntuación total del SGRQ, aunque una mejora clínicamente importante (4 unidades) sólo se logró en tres estudios de menos de nueve meses de duración. El tiotropio también mejoró el ITD de forma estadística y clínicamente significativas en casi todos los estudios que lo evaluaron.¹⁶⁶

Esta evidencia se actualiza con la RS de Yohannes y col. 2011 (16 ECA, $n=16.301$) en EPOC con VEF_1 media cercana al 40% (rango 38-73 %), encontró que el LAMA tiotropio mejora la calidad de vida (SGRQ) comparado con placebo (OR 1,61 IC95% 1,38-1,88; $p < 0,001$) y comparado con ipratropio (OR 2,03 IC95% 1,34-3,07; $p=0,001$); mejoró la disnea

(ITD) contra placebo (OR 1,96 IC95% 1,58-2,44; $p < 0,001$) y contra ipratropio (OR 2,10 IC95% 1,28-3,44; $p=0,003$); disminuyó la probabilidad de una exacerbación (OR 0,83 IC95% 0,72-0,94; $p=0,004$) y de las hospitalizaciones relacionadas (OR 0,89 IC95% 0,80-0,98; $p=0,02$). Los eventos adversos graves fueron similares entre ambas medicaciones (OR 1,06 IC95% 0,97-1,17; $p=0,19$). La incidencia acumulada de boca seca fue del 7,4% con tiotropio, en comparación con el 3,9% con ipratropio, un 1,6% con salmeterol y el 2,0% con placebo.¹⁶⁷ Calidad de evidencia alta.

Una RS narrativa de ECA concluye que el LAMA glicopirronio es superior al placebo en mejorar la función pulmonar, hiperinsuflación y capacidad de ejercicio, con mejores puntajes en las escalas de disnea y disminución del riesgo de exacerbaciones. Los resultados no fueron presentados en forma de MA, lo que impide informar medidas de efecto.¹⁶⁸ Calidad de evidencia baja.

LAMA comparado entre sí (glicopirronio y tiotropio) son comparables a 12 semanas.

Un ECA reciente ($n=657$) que incluyó pacientes con obstrucción moderada a severa comparó los LAMA glicopirronio contra tiotropio. El glicopirronio producía broncodilatación más precoz (VEF₁ mayor a 0-4 hs post dosis y área debajo de la curva del VEF₁; $p < 0,001$) pero ambos produjeron efectos comparables a 12 semanas tanto en la función pulmonar, como escalas de disnea (ITD) y CVRS así como en la tasa de exacerbaciones (p no significativas). Los efectos adversos se apreciaron en el 40% de los pacientes con glicopirronio y 40,6% de los pacientes con tiotropio.¹⁶⁹ Calidad de evidencia alta.

GesEPOC²² recomienda LAMA en quienes sufrieron al menos una exacerbación (sin hacer mención del VEF₁ ni proporcionar una definición de la severidad de la agudización).

Seguridad de LAMA.

No existe mayor riesgo de mortalidad con el uso de la forma Respimat. Diversos estudios encontraron una disparidad en cuanto a la posibilidad de asociación de tiotropio y efectos adversos graves ACV, eventos cardiovasculares y muerte.

Si bien las RS de Singh,¹⁷⁰ Dong¹⁷¹ y Karner¹⁷² atribuyeron mayor mortalidad a tiotropio en presentaciones Handihaler® y Respimat® Soft Mist, otras RS no reportaron esta asociación.¹⁷³ Esto fue analizado por la FDA que partiendo de los datos de estudios de cohorte (UPLIFT y TIOSPIR) con poder suficiente de muestra y con mayor número de pacientes/año que los MA, ($n=5.992$ y 17.000 respectivamente) consideró que no existía mayor riesgo de eventos cardiovasculares ni de mortalidad con su uso.^{174,175} En el estudio UPLIFT se apreció una tendencia no significativa a menos muertes en el grupo tratado.

Un estudio de grandes bases de datos encontró que el mayor riesgo se apreció en casos con enfermedad cardiovascular previa, lo que podría deberse a confusión y no a causalidad.¹⁷⁶

Un ECA (TIOPIR), que incluyó 17.135 sujetos con EPOC (media VEF₁ 48%) se comparó la seguridad de la forma Respiant[®] diaria (dosis de 2,5 mcg y de 5 mcg) contra la forma Handihaler[®] (dosis de 18 mcg) encontrándose que el riesgo de muerte fue no inferior para ambas presentaciones (Dosis de 5 mg HR 0,96 IC95% 0,84-1,09 y dosis de 2,5 mcg HR 1 IC95% 0,87-1,14) y no superior para el riesgo de una primera exacerbación (HR 0,98 IC95% 0,93-1,03). No se encontraron diferencias en cuanto a las causas de muerte o eventos cardiovasculares.¹⁷⁷ La FDA aprobó finalmente el uso de la forma Respiant[®] en el año 2014.

LAMA (tiotropio, glicopirronio) comparado con LABA (salmeterol, formoterol) o ultra-LABA (indacaterol, vilanterol).

LAMA y LABA son similares para la reducción de síntomas, disnea, mejora de la calidad de vida y disminución de medicación de rescate. LAMA es algo superior a LABA para reducir exacerbaciones.

Tanto en NICE como en GesEPOC, no hubo diferencias entre LAMA y LABA para reducir los síntomas, disnea mejoría de calidad de vida (SGRQ), disminución de requerimiento de medicación de rescate,^{160,160,178-180}. Sin embargo, LAMA mostró mejoras estadísticamente significativas con respecto a LABA para mejoría del VEF₁ pero de escasa relevancia clínica.^{181, 160} Tampoco se encontraron diferencias significativas entre LAMA (tiotropio) o LABA (salmeterol o formoterol) para las exacerbaciones definidas como requerimiento de terapia adicional (esto incluyó a personas que fueron hospitalizados por una exacerbación de EPOC) (evidencia de muy baja calidad) y hospitalizaciones (evidencia de muy baja calidad) y retraso de aparición de la primera exacerbación. Una RS del 2007¹⁸¹ (n=1.599) encontró que tiotropio redujo un 20% las exacerbaciones con respecto a LABA, aunque sin significación estadística, probablemente debido a falta de potencia en los estudios.

ALAT no encontró superioridad entre LAMA y LABA para CVRS, disnea, actividades de la vida diaria según los resultados de dos RS.^{182, 183} En estos dos MA, tiotropio fue mejor que LABA y ultra-LABA (principalmente indacaterol) considerados como un solo grupo, en cuanto a exacerbaciones y hospitalizaciones de causa respiratoria, pero sin modificar las internaciones por toda causa y mortalidad basado en los mismos MA.

Chong y col. 2012 en un MA de la Colaboración Cochrane en 2012 (7 ECA, n=12.223 pacientes) que compararon **directamente** tiotropio contra LABA y ultra-LABA (formoterol, salmeterol e indacaterol) encontró una disminución del número de sujetos con exacerbaciones con LAMA (OR 0,86 IC95% 0,79-0,93) y de las internaciones por exacerbación (OR 0,87 IC95% 0,77-0,99). No encontraron evidencia que demostrara beneficio en cuanto a la calidad de vida medida por SGRQ.¹⁸² Calidad de evidencia moderada por heterogeneidad de los estudios.

Rodrigo y col. 2012 en un MA (5 ECA, n=5.920) informó que indacaterol se asoció a una diferencia clínicamente significativa en el índice transicional de disnea (43% de probabilidad de mejoría, NNT=10), en estado de salud (OR 1,43 IC95% 1,22-1,68; NNT=10) comparado

con tiotropio. El ultra-LABA se asoció a mejor función pulmonar (mayor VEF₁ en el valle, 80 ml p=0,001), mejoría clínicamente significativa de la disnea (61% de probabilidad de mejoría en el ITD; p=0,08) y del estado de salud (21% de probabilidad de mejoría del SGRQ; p=0,04) comparado con LABA dos veces al día.¹⁸³ Calidad de evidencia alta.

Un ECA¹⁸⁴ (POET-COPD, n=7.376) de pacientes EPOC moderada a severa que habían sufrido al menos una exacerbación durante el año previo (hospitalización y/o tratamiento con glucocorticoides sistémicos y/o antibióticos) mostró que tiotropio reduce de manera significativa en comparación con el salmeterol el riesgo de sufrir al menos una exacerbación en un 17%, el riesgo de sufrir exacerbaciones que requieran glucocorticoides en un 23%, y que requieran antibióticos en un 15% y que requieran ambos en un 24%. Los pacientes que recibieron tiotropio incrementaron en una media de 42 días el tiempo que transcurrió hasta sufrir la primera exacerbación durante el seguimiento.¹⁸⁴ Calidad de evidencia alta.

Con respecto a la seguridad, no hubo diferencias en los eventos adversos graves entre ambos grupos. LAMA presentó más frecuentemente sequedad de boca y LABA abandono de medicación por efectos adversos.

La mayor parte de los EA fueron leves o moderados. El LAMA tiotropio presentó más riesgo de sequedad de boca (OR 4,72 IC95% 2,43-9,16).¹⁸¹ Sin diferencias en EA graves entre tiotropio y salmeterol (14,7% contra 16,5%) ni en muertes al año (64 contra 78 muertes respectivamente).¹⁸⁴ Calidad de evidencia alta.

Abandono por EA: El salmeterol parece ser peor tolerado que el tiotropio, dado que presentó un mayor abandono.¹⁷⁹ En un ECA posterior si bien hubo un incremento del 12% de abandono por EA en la rama salmeterol, aunque las diferencias no fueron significativas.¹⁸⁴ Calidad de evidencia baja.

ACP incluye un MA de Salpeter y col. (2006) de 22 ECA de LABA o LAMA contra placebo (n=15.276) encontró que LAMA reduce significativamente las exacerbaciones severas RR 0,67 (IC95% 0,53-0,86) y muertes por causas respiratorias RR 0,27 (IC95% 0,09-0,81) en comparación con el placebo.¹⁸⁵ LABA al compararlo con placebo no redujo las exacerbaciones severas (RR 1,08 IC95% 0,61-1,95). Al comparar LABA contra LAMA, encontró una duplicación de riesgo para exacerbaciones severas (RR 1,95 IC95% 1,39-2,93) asociada al uso de LABA. La adición de LABA a LAMA no mejoró resultados clínicos. Si bien LABA aquí se asoció a un aumento la mortalidad por enfermedades respiratorias (RR 2,47 IC95% 1,12-5,45) como importante limitación, este MA no se incluyó el estudio TORCH que no verificó asociación entre LABA y mortalidad por enfermedad respiratoria.¹⁴⁴ Calidad de evidencia moderada a baja por limitado número de estudios incluido en algunos análisis.

Los resultados adversos de LABA en este MA son refutados por RS y MA de mejor calidad tanto en 2008 (Rodrigo),¹⁸⁶ como en 2013 (Kew).¹⁸⁷ En estos MA no se apreció el riesgo en parte por incluir los resultados del ECA TORCH, de gran número de casos, en donde no se apreció asociación con mayor riesgo cardiovascular.¹⁸⁸ Rodrigo y col. (2008) incluyó

27 estudios donde no se apreciaron diferencias en cuanto a muertes de causa respiratoria (RR 1,09 IC95% 0,45-2,64).¹⁸⁶ Kew (2013) que incluyó 14.079 casos aleatorizados a LABA o placebo provenientes de 23 ECA y no encontró mayor riesgo de mortalidad asociada a LABA (OR 0,90 IC95% 0,75-1,08; $I^2=21\%$) ni de efectos adversos serios (OR 0,97 IC95% 0,83-1,14; $I^2=34\%$). Calidad de evidencia moderada por heterogeneidad de los estudios.¹⁸⁷ La evidencia indica que no existe un riesgo aumentado de mortalidad respiratoria o cardiovascular asociado al uso de LABA.

LABA (formoterol, salmeterol).

LABA es superior a placebo y a BD de acción corta para disminuir síntomas, disnea y uso de medicación de rescate. También para reducción de exacerbaciones en EPOC con obstrucción severa.

NICE,³³ aporta evidencia de calidad moderada en obstrucción moderada sobre la efectividad de LABA contra placebo para reducir los síntomas, disnea y disminución en el uso de medicación de rescate; y su evidencia es controversial en mejoría de calidad de vida y exacerbaciones.

NICE aporta evidencia de calidad alta (RS) en obstrucción severa sobre la efectividad de LABA contra placebo para reducir los síntomas diurnos y nocturnos,^{125,189-194} disnea^{190,193,160} y disminución en el uso de medicación de rescate y noches sin despertares¹⁹⁵ pero no sobre distancia de caminata.¹⁹⁶ Resultó controversial para mejoría de calidad de vida¹⁹⁶ (por SGRQ, CRDQ o CRQ) por lo que se reportaron los estudios individualmente; con estudios favorables y otros sin diferencias significativas.^{124,160,189,197,198}

En cuanto a exacerbaciones incluye una RS¹⁸⁹ que no apreció variación significativa en la incidencia de exacerbaciones.^{190, 192} Otros ECA aportados^{126,191160} tampoco encontraron diferencias significativas en las exacerbaciones. Sin embargo, dos ECA multicéntricos^{194,136} encontraron diferencias significativas a favor de los LABA para las exacerbaciones: Rossi y col.¹⁹⁴ de más de un año encontró que el formoterol fue significativamente superior al placebo para los porcentajes medios de los malos días definido como "exacerbación de la EPOC leve" $p=0,008$ y Calverley (n=1.465)¹³⁶ mostró que, en comparación con el placebo, el salmeterol redujo significativamente el número de exacerbaciones por paciente por año y el número de exacerbaciones que necesitan tratamiento con corticoides orales. La tasa de exacerbaciones se redujo en un 20% ($p=0,0027$) en el grupo de salmeterol en comparación con el placebo. Los episodios agudos de exacerbación de los síntomas que requirieron corticoides orales se redujeron en un 29% en el grupo de salmeterol ($p=0,0003$) en comparación con placebo.¹⁸⁷ Los LABA proveen broncodilatación más prolongada y mejoran más los síntomas que los BD de acción corta antimuscarínicos o adrenérgicos.^{199 126}

LABA disminuye las exacerbaciones y mejora la CVRS en EPOC con obstrucción moderada.

Kew y col. 2013 RS de 26 ECA (n=14.939) con VEF₁ 33-55% y SGRQ 44-55, encontró que LABA dos veces al día es efectivo a mediano y largo plazo en EPOC moderada a severa (VEF₁ medio entre 33 y 55%) moderado para mejoría de CVRS: reducción de -2,32, (IC95% -3,09 a -1,54; I²=50%; 17 ECA, n=11.397) y disminución de exacerbaciones OR 0,73 (IC95% 0,56-0,95; I²=10%; 7 ECA, n=3.804), incluyendo las que requieren hospitalización. En términos absolutos, 18 cada 1.000 personas menos requirieron hospitalización por una exacerbación (en 7 meses). LABA no demostró reducción en la mortalidad (OR 0,90 IC95% 0,83-1,14; I²=34%) y fue seguro. Evidencia moderada por heterogeneidad de estudios.

LABA comparado con CI.

LABA Y CI serían similares en reducir exacerbaciones, síntomas, disnea y medicación de rescate; con mayor incidencia de neumonía en CI. CI sería algo superior en calidad de vida.

Spencer y col. 2011²⁰⁰ en su RS de 7 ECA (n=5.997) encontraron que los LABA y CI confieren beneficios similares en la mayoría de los resultados, incluyendo la frecuencia de las exacerbaciones y la mortalidad. Cuatro de estos ensayos incluyeron fluticasona y salmeterol y tres budesonida y formoterol. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el número de pacientes que experimentaron exacerbaciones (OR 1,22 IC95% 0,89-1,67) o la tasa de exacerbaciones por paciente y año (razón de tasas (RR) 0,96 IC95% 0,89-1,02) entre CI y LABA. La incidencia de la neumonía fue significativamente mayor con CI que con LABA como EA (OR 1,38 IC95% 1,10-1,73) o EA grave (OR 1,48 IC95% 1,13-1,93). La mortalidad no tuvo diferencias significativas (OR 1,17 IC95% 0,97-1,42). El LABA mostró mejoría del VEF₁ comparado con CI (DM 18,99 ml IC95% 0,52-37,46), mientras que el CI presentó mejoras en la CVRS (SGRQ -0,74 IC95% -1,42 a -0,06). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre CI y LABA en el número de hospitalizaciones por exacerbaciones, el número de exacerbaciones leves, PEFR, la disnea, las puntuaciones de los síntomas, el uso de medicación de rescate, los eventos adversos, todas las hospitalizaciones, o retiro en los estudios.

Ultra-LABA (indacaterol, vilanterol)

Los BD β₂ adrenérgicos de acción ultralarga (ultra-LABA) son más efectivos que el placebo para función pulmonar. Son comparables a LABA en la función pulmonar y calidad de vida. Son comparables a los LAMA en el efecto sobre la función pulmonar y síntomas, con menos impacto que los LAMA en la tasa de exacerbaciones.

Los ultra-LABA son inhaladores β₂ adrenérgicos cuya acción dura 24 horas, con inicio de acción rápido comparable al salbutamol. La guía GOLD afirma que su acción es superior a la de formoterol y salmeterol y similar a tiotropio, apoyándose en ECA.^{201,202} La Guía ALAT cita un ECA (INVIGORATE) en que ultra-LABA fue comparable a Tiotropio para función

pulmonar²⁰³ (media del VEF₁ en valle 1,134 L para indacaterol y 1,145 para tiotropio; $p < 0,001$).

Una RS y MA de la colaboración Cochrane (2015) relevó 13 ECA ($n=9.956$) de pacientes EPOC estable moderada a severa (VEF₁ entre 30 y 80%, media del 50%) que compararon ultra-LABA contra placebo y contra LABA. El indacaterol fue más efectivo que el placebo en producir mejoría clínicamente significativa del VEF₁ en el valle (DM 149,11 ml IC95% 137,09-161,12) y mejoría en la CVRS (puntuación de SGRQ DM -3,60 IC95% -4,36 a -2,83). Comparado con LABA la diferencia en VEF₁ no fue clínicamente significativa (61,71 ml IC95% 41,24-82,17), ni para CVRS (SGRQ DM -0,81 IC95% -2,28 a 0,66).²⁰⁴ Calidad de evidencia alta.

Rodrigo y col. en un MA que incluyó 5 ECA ($n=5.920$ participantes) informó que indacaterol se asoció a una diferencia clínicamente significativa en el índice transicional de disnea (43% de probabilidad de mejoría, NNT=10), en estado de salud (OR 1,43 IC95% 1,22-1,68; NNT=10) comparado con tiotropio. El ultra-LABA se asoció a mejor función pulmonar (mayor VEF₁ en el valle, 80 ml $p=0,001$), mejoría clínicamente significativa de la disnea (61% de probabilidad de mejoría en el ITD $p=0,08$) y del estado de salud (21³% de probabilidad de mejoría del SGRQ $p=0,04$) comparado con LABA dos veces al día.¹⁸³ Calidad de evidencia alta.

Un MA reciente (Kim, 2015) de 4 ECA ($n=6.819$) comparó indacaterol y tiotropio encontrando que el VEF₁ en el valle no eran distintos a 26 semanas (diferencia media estandarizada 0,037 IC95% -0,059 a 0,133; $I^2 = 0\%$). Los valores de la escala de SGRQ no fueron tampoco distintos (diferencia media estandarizada -0,013 IC95% -0,072 a 0,045; $I^2=49,5\%$). Se apreció frecuentemente tos en el grupo tratado con indacaterol (OR 1,68; $p < 0,001$) y empeoramientos de EPOC (OR 1,18; $p=0,003$), los cuales aparecieron solo en el grupo de casos con mayor obstrucción.²⁰⁵ Calidad de evidencia alta.

Un MA (Cope 2012) de múltiples broncodilatadores de acción larga en EPOC comparados contra indacaterol incluyó 22 ECA utilizando datos individuales y agregados desde RS. El indacaterol a 12 semanas fue comparable a salmeterol y a tiotropio, con mayor eficacia que formoterol (Diferencia del VEF₁ 0,07 L IC95% 0,02-0,11). El impacto de los tres medicamentos sobre la CVRS medida por SGRQ fue comparable.²⁰⁶ Calidad de evidencia moderada por comparaciones indirectas.

Un resumen narrativo de 5 ECA informó que el indacaterol es más efectivo que el placebo (diferencia en el VEF₁ en el valle de 150-200 cc) y que el salmeterol (90 ml) para función pulmonar, siendo similar al tiotropio ($p=0,043$). Los resultados no fueron presentados en forma de MA.²⁰⁷

Un ECA reciente (INVIGORATE) de 3444 pacientes con EPOC severa que habían sufrido una exacerbación el año previo encontró que no existía inferioridad entre las medicaciones LAMA tiotropio y el ultra-LABA indacaterol en cuanto a función pulmonar a un año de seguimiento. El grupo aleatorizado a tiotropio sufrió 29% menos exacerbaciones anuales (0,61) que el indacaterol (0,79).²⁰³ Calidad de evidencia alta.

SUMA DE BRONCODILATADORES.

NICE,²⁰ ACP²⁶ y GOLD²⁰⁸ recomiendan combinaciones cuando la monoterapia broncodilatadora es insuficiente para controlar los síntomas de la enfermedad. GesEPOC exige mayor investigación de eficacia y seguridad de la doble terapia, dada a la falta de resultados concluyentes a favor de una combinación u otra.

LAMA + LABA.

El uso de dos broncodilatadores asociados produce beneficios modestos en calidad de vida y función pulmonar contra cada uno de los componentes por separado. LAMA aporta mayor control de las exacerbaciones.

LAMA + LABA comparado con LABA.

NICE: incluyó dos ECA, uno que comparó formoterol+ tiotropio contra formoterol en 417 pacientes EPOC seguidos por 6 meses.²⁰⁹ La combinación de LAMA + LABA se asoció a mayor media de VEF₁ postBD al fin del estudio contra placebo ($p < 0,001$) o LABA (0,07 L; $p=0,04$) pero sin diferencias con LAMA (0,06 L; $p=0,06$). No hubo diferencias en el número de exacerbaciones o necesidad de tratamiento adicional. Evidencia de calidad moderada para función pulmonar, y baja para exacerbaciones por limitaciones en el tiempo de seguimiento del estudio).

También se incluyó un análisis de subgrupo del estudio UPLIFT en donde todos los pacientes recibían LABA y se los aleatorizó a LAMA o placebo (datos no publicados). Se apreció menos caída del VEF₁ postBD al año, mayor VEF₁ medio al año, menor riesgo de exacerbaciones y menos exacerbaciones por paciente/año. Calidad de evidencia baja por desbalance en la aleatorización del estudio).

LAMA + LABA comparado con LAMA.

Para esta comparación se revisaron dos ECA de LAMA + LABA contra tiotropio + placebo. En uno de ellos se comparó formoterol + tiotropio contra tiotropio en EPOC estable ($n=428$ a 6 meses de seguimiento).²⁰⁹

En el estudio OPTIMAL se aleatorizaron 449 personas con EPOC moderada a severa a tiotropio + placebo, tiotropio + salmeterol y tiotropio + fluticasona/salmeterol.²¹⁰

En la evaluación de los resultados no hubo diferencias en el número de personas que sufrieron más de una exacerbación, la media de exacerbaciones ni la proporción de personas internadas por exacerbación. Se apreció mejoría de la CVRS medida por SGRQ con tiotropio. Calidad de evidencia baja a muy baja.

La Guía ALAT se planteó la pregunta clínica de si la combinación de LAMA + LABA es más beneficiosa que cada uno de sus componentes por separado. Cita un MA (Karner, 2014) de la colaboración Cochrane de pacientes moderados a severos en que se comparó

tiotropio contra tiotropio + LABA y ultra-LABA comparados como una única clase.²¹¹ En esta RS de 5 ECA (n=3.263) el esquema combinado se asoció a una diferencia estadísticamente significativa de los puntajes de CVRS (diferencia media del SGRQ -1,61 IC95% -2,93 a 0,29), pero esta no fue clínicamente relevante. La función pulmonar también levemente superior en el grupo que recibió doble terapia (diferencia media del VEF₁ preBD 0,07 L IC95% 0,05-0,09). No queda clara la importancia clínica de esta mejora. Calidad de evidencia alta.

Una RS de Rodrigo y col. del 2012, de 20 ECA (n=6.803) en EPOC con obstrucción moderada a severa (VEF₁ 38-80%) encontró que la doble terapia (LABA + tiotropio comprado con tiotropio) se asocia con mejoría significativas del VEF₁ (130ml), CVRS (SGRQ -1,81 puntos) y disnea (ITD -1,15) pero no redujo la tasa de exacerbaciones (OR 0,94 IC95% 0,57-1,57).²¹² Calidad de evidencia moderada por uso de comparaciones indirectas. Un MA de Wang (2011) comparó tiotropio + formoterol contra tiotropio sobre 8 ECA de 1.868 casos mostró mejoría significativa de la función pulmonar (DMP del VEF₁ 105 cc IC95% 96-174) y de la disnea (DMP del cambio del ITD 1,50 IC95% 1,01-1,99) con la combinación comparada con tiotropio.²¹³ Calidad de evidencia alta.

La Guía ALAT también cita ECA de ultra-LABA/LAMA que se discutirán en la sección correspondiente: un ECA de tiotropio + indacaterol y uno de indacaterol/ glicopirronio encontraron beneficios de la asociación de LAMA/ultra-LABA sobre cada uno de sus componentes en la función pulmonar y CVRS en pacientes severos a muy severos.^{214,215} No se encontraron beneficios en exacerbaciones moderadas a severas, pero si en la tasa total de exacerbaciones. Calidad de evidencia alta.

No se encontraron trabajos que compararan LABA + LAMA contra LABA/CI.

Doble broncodilatación ultra-LABA/LAMA (indacaterol/glicopirronio).

La asociación ultra-LABA/LAMA en un único inhalador provee mayor broncodilatación que cada uno de sus componentes por separado. Tienen efecto favorable para mejorar disnea, CVRS y uso de BD de rescate pero las diferencias en algunos casos no alcanzan el umbral de significación clínica. Su beneficio comparado con LAMA se aprecia en exacerbaciones en general, pero no es claro en la comparación con tiotropio y para exacerbaciones severas. Por ello, no se los recomienda como opción de primera línea, sino como intensificación del tratamiento. Su eficacia en la función pulmonar y síntomas es comparable a la de LABA/CI y pueden reemplazarlos.

La guía ALAT cita ECA Spark de ultra-LABA/LAMA (indacaterol/glicopirronio) encontrando beneficios de la asociación de ultra-LABA/LAMA sobre cada uno de sus componentes en la función pulmonar y CVRS en pacientes severos a muy severos.²¹⁵

La RS de Rodrigo y Plaza del 2014 considera 5 estudios contra placebo o cruzados aleatorizados de 3 a 64 semanas de duración en EPOC moderada a severa, (n= 4.842). En comparación con tiotropio, glicopirronio/indacaterol (QVA149) mostró un aumento significativo en el VEF₁ en el valle FEV 1 (70 ml; p< 0.0001) y una disminución del uso de medicamentos de rescate (-0.63 puff/día; p< 0,0001). Los pacientes que reciben QVA149 tenían un 19% más de probabilidad de experimentar una mínima diferencia clínicamente importante (MDCI) en el NNTB (NNTB=11) y un 16% mayor probabilidad de lograr un MDCI en el SGRQ (NNTB=11). Similares valores se obtienen al comparar QVA149 contra glicopirronio (aumento del VEF₁ en el valle FEV 1 70 ml (p<0,0001); reducción del uso de medicación de rescate -0,59 puff/día (p<0, 0001), y mejoría en MDCI en el SGRQ (NNTB=12). No se realizó comparación con indacaterol.²¹⁶

La RS de Ulrik 2014 incluye nueve ensayos (n=6.166). En comparación con la terapia individual con otros broncodilatadores de acción prolongada (indacaterol, glicopirronio y tiotropio) y combinación fija de β2 acción prolongada con corticoides inhalados (salmeterol/fluticasona, dos veces al día), la combinación indacaterol/glicopirronio (una vez al día en dosis fijas) tiene clínicamente importantes efectos sobre los síntomas, como escala de disnea, estado de salud, el nivel de la función pulmonar, y la tasa de exacerbaciones moderadas o severas en pacientes con EPOC moderada a muy severa. Los resultados no son presentados como metanálisis.²¹⁷

En el estudio BLAZE de Mahler 2013, multicéntrico, ciego, doble simulación, cruzado de tres periodos, 247 pacientes fueron aleatorizados a glicopirronio/indacaterol vs. placebo o tiotropio. Después de 6 semanas, la puntuación total del ITD fue significativamente mayor con la combinación versus placebo (diferencia de tratamiento 1,37; p <0,001) y tiotropio (diferencia de 0,49; p=0,021), además de las mejoras significativas en la función pulmonar con QVA contra placebo o tiotropio (ABC VEF₁ a las 4 hs en el día 1 y semana 6 (todos p< 0,001). El uso de medicación de rescate fue significativamente menor con QVA149 frente a placebo (p <0,001) y tiotropio (p=0,002).²¹⁸

En el ECA INSTEAD (Rossi, 2014) se evaluó el efecto de rotar personas con EPOC moderado que no habían sufrido exacerbaciones de LABA/CI (salmeterol/ fluticasona) a ultra-LABA (indacaterol), encontrándose en un grupo de 581 casos que no hubo diferencias significativas en cambios de niveles mínimos de VEF₁, escala de disnea y CVRS evaluado por SGRQ a 12 semanas.²¹⁹

En el ECA WISDOM (Magnussen, 2014) se evaluó el efecto de rotar personas con EPOC moderado a severa y se hallaban en tratamiento con LABA/CI + LAMA a LABA + LAMA. No hubo diferencias en el tiempo a la primera exacerbación con la suspensión de CI (HR 1,06 IC95% 0,94-1,19). Se apreció una mayor disminución media del valor mínimo de VEF₁ (38 ml) en el grupo sin CI al cabo de 18 semanas y de 43 ml al año.²²⁰

Un ECA no ciego (SPARK) realizado en 2.224 pacientes EPOC con obstrucción severa a muy severa (> 40 años, estadios GOLD II-IV) que presentaron una o más exacerbaciones en el año previo mostró que la asociación ultra-LABA/LAMA redujo significativamente la tasa de exacerbaciones severas en un 12% comparado con glicopirronio (tasa anual de

exacerbaciones 0,84 IC95% 0,75-0,94 contra 0,95 IC95% 0,85-1,06); relación tasas 0,88 (IC95% 0,77-0,99; p=0,038) y 10% comparado con tiotropio abierto (efecto no significativo). Se vio un efecto más marcado en las exacerbaciones leves que fue significativo para ambos LAMA. La importancia clínica de este hallazgo no es clara.²²¹ Eventos adversos (incluyendo las exacerbaciones) se informaron para 678 (93%) de 729 pacientes en QVA149, 694 (94%) de 740 en glicopirronio, y 686 (93%) de 737 en tiotropio. La incidencia de eventos adversos graves fue similar entre los grupos (167 [23%] pacientes en QVA149, 179 [24%] en glicopirronio, y 165 [22%] en tiotropio); empeoramiento del EPOC fue el más frecuente evento adverso grave (107 [15%] pacientes en QVA149, 116 [16%] de las glicopirronio, 87 [12%] de tiotropio).

En el estudio Glow- 6 de Vincken y col, publicado en el 2014, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, los pacientes con EPOC moderada a severa fueron aleatorizados 1:1 a combinación indacaterol/ glicopirronio versus indacaterol + placebo, con el objetivo de demostrar la superioridad de la combinación frente a indacaterol en el VEF₁ en la semana 12. De un total de 449 pacientes aleatorizados, aquellos que recibieron la combinación mejoraban significativamente el VEF₁ en el valle a la semana 12, con diferencias en el tratamiento de 74 ml IC95% 46-101 ml y 64 ml IC95% 28-99 ml, respectivamente (p<0,001). Además presentaban mejor VEF₁ en el pico de la dosis, en el área bajo la curva del VEF₁ desde minuto 30min hasta la hora 4, en la capacidad inspiratoria y en la capacidad vital forzada en el día 1 y 12 semanas (todos p< 0,01). La puntuación en la escala de disnea ITD y síntomas focales de EPOC mejoraron significativamente (p< 0,05). La incidencia de eventos adversos fue similar en los dos grupos de tratamiento.²²²

	QVA149 contra glicopirronio	QVA149 contra OL tiotropio 18 mcg	Glicopirronio contra OL tiotropio 18 mcg
Exacerbaciones leves	0,85 (0.75-0.96; 0.0072)*	0,84 (0.75-0.95; 0.0052)*	0,99 (0.88-1.12; 0.90)
Exacerbaciones moderadas a severas	0,88 (0.77-0.99; 0.038)* (objetivo primario)	0,90 (0.79-1.02; 0.096) (objetivo secundario central)	1,03 (0.91-1.16; 0.68)
Exacerbaciones severas	0,81 (0.60-1.10; 0.18)	1,16 (0.84-1.61; 0.36)	1,43 (1.05-1.97; 0.025)*
Todas las exacerbaciones	0,85 (0.77-0.94; 0.0012)*	0,86 (0.78-0.94; 0.0017)*	1,01 (0.91-1.11; 0.92)

Razones de tasas (IC95%; valor de p). *diferencia estadísticamente significativa

LABA/CI (salmeterol/fluticasona, formoterol/budesonide, formoterol/mometasona) y Ultra-LABA/CI (vilanterol/fluticasona).

LABA/CI comparado con CI o placebo.

La combinación de LABA/CI es mejor que placebo y que sus componentes por separado para mejorar la función pulmonar, el estado de salud y disminuir las exacerbaciones. No tiene impacto claro sobre mortalidad. Mayor riesgo de neumonía. No es claramente superior a LAMA. Pacientes en LABA/CI pueden ser rotados a ultra-LABA sin modificaciones significativas de los resultados clínicos.

GOLD 2014 describe que la terapia combinada de LABA/CI es más efectiva que la terapia individual para mejorar la función pulmonar, estado de salud y en reducir las exacerbaciones en pacientes con EPOC moderado (calidad de evidencia moderada) y EPOC severa^{144,145,223,224} (calidad de evidencia alta).

Si bien un ECA prospectivo no evidencia reducción de la mortalidad en la terapia combinada,¹⁴⁴ pero el MA de Nannini (2007) encontró que hay una reducción de la mortalidad (NNT=36)²²⁵ (evidencia moderada, la versión más actualizada de la RS con un NNT=42, ver abajo). La terapia combinada también aumenta el riesgo de neumonía,²²⁶ pero no produce otro efecto adverso significativo. Calidad de evidencia alta.

Grupo GOLD C (alto riesgo de exacerbaciones pero pocos síntomas) recomienda como primera opción usar combinación LABA/CI^{144,227,228} o LAMA pero no clasifica la evidencia. Como segunda opción, LABA/CI o LABA + LAMA pero no hay evidencia (evidencia muy baja, consenso). Grupo GOLD D (alto riesgo de exacerbaciones y muy sintomáticos) recomienda como primera opción usar combinación LABA/CI con o sin LAMA. Calidad de evidencia moderada.

GesEPOC describe un fenotipo de EPOC con superposición de asma, el cual fue descrito clínicamente también en un documento conjunto de las colaboraciones GINA y GOLD.²²⁹ Ambos documentos sugieren que la adición de CI en estos pacientes tiene beneficios.

Un ECA de sólo 18 pacientes adultos con asma con o sin enfisema ya tratados con LABA/CI mostró que la adición de tiotropio aumentó en un 12,6% el VEF₁ en pacientes con ambas patologías, y un 5,4% en los enfisematosos.²³⁰

Las RS aportadas por nuestra búsqueda refuerzan que LABA/CI reduce la tasa de exacerbaciones, mejora síntomas y función pulmonar comparada con placebo, pero aumenta el riesgo de neumonía.

Un MA²³¹ de Nannini del 2013, (19 ECA, n=10.400) con combinaciones diferentes de LABA/CI (salmeterol/fluticasona, formoterol/budesonida o formoterol/mometasona) contra placebo. Tanto de fluticasona/salmeterol y budesonida/formoterol redujeron la tasa de exacerbaciones. El análisis agrupado muestra exacerbaciones menos frecuentes para las combinaciones (cociente de tasas 0,73 IC95% 0,69-0,78). Los participantes tuvieron en promedio una o dos exacerbaciones por año, lo que significa que el tratamiento con la

terapia combinada podría conducir a una reducción de una exacerbación cada dos a cuatro años en estos individuos.

Se observó una reducción significativa en la mortalidad OR 0,82 (IC95% 0,68-0,99) por cualquier causa, pero este resultado fue dominado por un ensayo (TORCH). Partiendo de un riesgo de muerte del 15,2% del grupo placebo en el estudio TORCH, el NNT para prevenir una muerte adicional con fluticasona/salmeterol fue 42 IC95% 24-775 a tres años de seguimiento.

Los síntomas y la función pulmonar mostraron mejoría con los tratamientos combinados. Se observó un aumento en el riesgo de neumonía con los inhaladores combinados en comparación con placebo (OR 1,62 IC95% 1,36-1,94), con un efecto dosis-respuesta. El NND a tres años fue de 17, basado en un riesgo del 12,3% de neumonía en el grupo de placebo de TORCH. Sin embargo, esto no se tradujo en un aumento de las exacerbaciones, hospitalizaciones o muertes.

Las combinaciones no presentaron más probabilidades de eventos adversos graves que el placebo. No se encontraron diferencias consistentes entre las diferentes combinaciones LABA/CI en esta revisión. Calidad de evidencia alta.

Recientemente se introdujo una asociación de un ultra-LABA y un CI de acción prolongada en forma activa de inicio de acción más rápido (vilanterol/furoato de fluticasona 25/100 mcg) lo que permite su uso una sola vez por día. Esta asociación demostró reducir más la tasa de exacerbaciones moderadas y severas que el vilanterol ($p=0,041$ si se usaron 50 mcg de fluticasona, $< 0,001$ con 100 y 200 mcg de fluticasona) en pacientes con EPOC severa (media del VEF₁ cercana al 44%) y antecedentes de una o más exacerbaciones en un análisis agrupado de ECA.²³² Calidad de evidencia alta.

LABA/CI reduce las exacerbaciones, con leve mejoría en la función pulmonar respecto a CI, con similares perfiles de efectos adversos.

La actualización de la RS de Nannini²³³ en 2013 compara LABA/CI contra CI (15 ECA de buena calidad, $n=7.814$ con predominantemente EPOC severa o poco reversible). LABA/CI redujo significativamente las exacerbaciones comparación con CI solos (razón de tasas 0,87 IC95% 0,80-0,94; 6 ECA, $n=5.601$). La tasa de exacerbación media de CI fue 1,21 exacerbaciones por participante por año (rango 0,88-1,60), estimándose una reducción a 1,05 (IC95% 0,97-1,14) para el tratamiento combinado. No hubo reducción significativa de internaciones por exacerbación (OR 0,93 IC95% 0,80-1,07; 10 estudios, $n=7.060$). La mortalidad fue menor con la combinación (OR 0,78 IC95% 0,64-0,94; 12 ECA, $n=7.518$) que con CI solo, pero esto se tironea fuertemente por un estudio de tres años de fluticasona. Cuando se eliminó este estudio, no se observó ninguna diferencia significativa mortalidad. Pequeña mejoría de la función pulmonar con el tratamiento combinado salmeterol /fluticasona, formoterol/budesonida y ensayos mometasona/formoterol contra mometasona. Las mejoras en CVRS no alcanzan la mínima diferencia clínicamente importante en el SGRQ con budesonida/formoterol en comparación con el CI. Poseen similares perfiles de eventos adversos. Las tasas de neumonía diagnosticada por RXT fueron inferiores a los reportados en los ensayos anteriores. Calidad de evidencia alta.

Diferentes asociaciones de LABA/CI comparadas entre sí. Evidencia indirecta tendencia a favor de budesonida/formoterol en efecto adverso NAC.

La asociación de vilanterol /furoato de fluticasona 25/100 mcg resultó ser clínicamente comparable a fluticasona/salmeterol 250/50 mcg en pacientes EPOC moderada a severa (media VEF₁ 49% predicho) en un análisis agrupado de 3 ECA en términos de aumento de la media ponderada del VEF₁ (diferencia de 41 ml, $p < 0,001$).²³⁴ Calidad de evidencia alta.

Varios estudios observacionales y ECA han mostrado mayor riesgo de neumonía en pacientes que recibieron CI, solos o en combinación con LABA.^{145,146} El mayor riesgo de neumonía no acarrea un mayor riesgo de mortalidad por causas pulmonares o por todas las causas.^{235,236}

Un MA de Sin y colaboradores evaluó el riesgo de neumonía en 7.042 pacientes EPOC incluidos en ECA. Recibir budesonida durante un año no se asoció a mayor riesgo comparada con formoterol o placebo (3% vs. 3%).²³⁷

Una RS de Halpin²³⁸ (12 ECA con VEF₁ basal entre 36-58%) realiza una comparación indirecta de dos combinaciones de LABA/CI respecto de neumonía: budesonida 320/formoterol 9 mcg dos veces al día (4 ECA) y un estudio salmeterol 50/fluticasona 250 mcg dos veces al día y los otros 7 con salmeterol 50/fluticasona 500 mcg dos veces al día). La proporción de pacientes que experimentaron neumonía como evento adverso fue significativamente menor con formoterol/budesonida (OR 0,47 IC95% 0,28-0,80). La proporción de experimentar un evento no grave de neumonía también fue menor para esta combinación (OR 0,41 IC95% 0,19-0,86). Sin embargo, hubo muy pocos eventos para establecer conclusiones sobre la mortalidad por neumonía OR 0,18 IC95% 0,01-4,10. Las conclusiones del estudio están limitadas por las distintas definiciones de los desenlaces clínicos, el peso del TORCH sobre los resultados globales, la heterogeneidad en la duración y la dosificación, aunque esto no parece haber afectado los resultados. Calidad de evidencia baja por ser una comparación indirecta y limitaciones importantes en la comparación entre estudios.

Un MA de Kew en 2014 incluyó 43 ECA y realizó comparaciones indirectas entre fluticasona y budesonida con respecto al riesgo de NAC ($n=21.247$ para fluticasona y $n=10.150$ para budesonida) encontrando que tanto fluticasona como budesonida se asociaron a mayor riesgo de NAC no fatal (OR 1,78 IC95% 1,50-2,12 y 1,62 IC95% 1-2,62, respectivamente). El riesgo de cualquier tipo de NAC fue mayor para fluticasona (OR 1,86 IC95% 1,04-3,34), hallazgo que según los autores debe interpretarse con precaución.²³⁹ Calidad de evidencia moderada por ser una comparación indirecta y limitaciones importantes en la asignación de diagnósticos.

Los resultados de un estudio reciente de cohorte observacional retrospectivo (PATHOS) – no incluido en MA ni en GPC- realizado sobre un registro nacional sueco encontró que en una muestra de 9893 pacientes comparables, apareados por puntaje de propensión, el uso de salmeterol/fluticasona comparado con formoterol /budesonida se asoció a mayor riesgo

de neumonía (cociente de tasas: 1,73 IC95% 1,57-1,90) y de internaciones (cociente de tasas: 1,74 IC95% 1,56-1,94). En otro estudio realizado con la misma metodología y muestra se encontró una diferencia del 26% de las tasas de exacerbaciones por paciente año, favoreciendo a formoterol/ budesonida. Calidad de evidencia moderada por diseño observacional del estudio, técnica de apareamiento por propensión y potencial conflicto de intereses por fuente de financiación del estudio.^{240,241}

APAREAMIENTO POR PUNTAJE DE PROPENSIÓN: técnica estadística aplicada a estudios observacionales que intenta reducir sesgos sobre la estimación del efecto de una intervención o de un riesgo introducidos por efecto confundidor de las variables, mediante la creación de muestras comparables en cuanto a las covariables dentro de la base de datos, una sometida a la intervención y la otra al comparador. Intenta reproducir lo que se intenta en un ECA al obtener por azar dos muestras absolutamente comparables en cuanto a covariables conocidas y desconocidas y solo distintas en que recibieron o no la intervención

LABA/CI comparado con LABA.

GPC NICE en 2010 señala que la combinación LABA/CI obtuvo una reducción del riesgo relativo (RRR) para: mortalidad del 15%, exacerbaciones del 20%, hospitalización del 20%, cambio en el SGRQ - 4 puntos, VEF₁ de 100 ml e ITD 1 unidad. A su vez hay un aumento para neumonía del 15%, fracturas del 15%, las cataratas del 15%.

La GPC del NICE se apoya en la RS de ECA de Nannini 2007²⁴² y otros tres ECA con al menos de seis meses de seguimiento: uno (n=782; seguimiento 1 año) con salmeterol 50 mcg frente a salmeterol/ fluticasona (50 mcg/250 mcg);²⁴³ los otros dos^{244,245} con budesonida 320/ formoterol 9 mcg contra formoterol 9 mcg al día, por 6 meses o 1 año). El grupo LABA/CI presentó una mejora leve del VEF₁ de 0,04 L (IC95% 0,03-0,05; I²=0%, p <0,0001) (calidad de evidencia moderada), disminución de la proporción de la tasa de exacerbaciones (calidad de evidencia baja). Disminución de la tasa media de exacerbaciones por paciente por año (calidad de evidencia baja). Disminución de la proporción de personas que sufren una o más exacerbaciones (calidad de evidencia moderada). Incremento en el riesgo de neumonía (calidad de evidencia baja).

No hubo diferencia significativa entre los LABA/CI y LABA para las exacerbaciones con hospitalización (proporción de la tasa) (evidencia de calidad muy baja); cambio desde el valor basal de ITD (evidencia de calidad muy baja); mortalidad (evidencia de muy baja calidad), cataratas (evidencia de muy baja calidad), fracturas (evidencia de calidad moderada). En un análisis de subgrupos post hoc¹³³ del TORCH, salmeterol/fluticasona frente a salmeterol, no encontró diferencias de mortalidad entre los grupos de estadio GOLD, pero el poder es insuficiente para la mayoría de las comparaciones.

Las RS más recientes siguen dando un efecto superior de la combinación LABA/CI sobre LABA para reducir las exacerbaciones con limitaciones en el análisis, con mayor riesgo de candidiasis e infecciones de vías aéreas superiores.

La actualización de la RS Cochrane de Nannini²³³ comparando LABA/CI contra LABA (14 estudios de buena calidad pero con altas tasas de abandono, n=11.794, con EPOC severa). Diez estudios con salmeterol/fluticasona en un sólo dispositivo y los otros cuatro restantes con budesonida más formoterol en forma separada. Reducción de exacerbaciones con LABA/CI respecto a LABA (9 estudios; n=9.921): por cada exacerbación en el año con LABA hay 0,76 con LABA/CI RR 0,76 IC95% 0,68-0,84 (calidad de evidencia baja con alta heterogeneidad $I^2=68\%$ y riesgo de sesgo por abandono). Si se analiza en número de personas que experimentan una exacerbación en el curso de cada estudio, fluticasona reduce el Odds de tener un episodio OR 0,83 IC95% 0,70-0,98, (6 estudios, n=3.357); esto es, para un riesgo de exacerbación anual del 47% para LABA se espera un 42% de riesgo en el grupo de personas tratadas con LABA/CI (calidad de evidencia moderada). No hubo diferencias significativas para hospitalizaciones con rate ratio 0,79 IC95% 0,55–1,13, muy baja calidad de evidencia por riesgo de sesgo, imprecisión estadística e inconsistencia. No hubo diferencias para mortalidad OR 0,92 IC95% 0,76-1,11 (10 estudios, n=10.680) calidad de evidencia moderada debido a imprecisión estadística. Mayor frecuencia de neumonías con LABA/CI OR 1,55 IC95% 1,20-2,01 (12 estudios, n=11.076); con riesgo anual cercano al 3% para LABA comparado con 4% para la combinación calidad de evidencia moderada por pérdida de seguimiento. No hubo diferencias importantes al analizar neumonía o exacerbaciones según tipo o dosis de CI inhalado.

Para los resultados secundarios: CVRS: LABA/CI fue más efectivo que LABA en mejorías del SGRQ 1,58 unidades menos con fluticasona y 2,69 unidades menos con budesonida; disnea 0,09 unidades menos con fluticasona; síntomas 0,07 menos con budesonida, requerimiento de medicación de rescate: 0,38 puff menos por día con fluticasona, 0,33 puffs menos por día con budesonida. VEF₁: 70 ml más con fluticasona, 50 ml mayor para budesonida/ formoterol). Candidiasis OR 3,75 e infección de la vía aérea superior OR 1,32 fue más frecuente para fluticasona que para salmeterol.

LABA/CI contra LAMA

LABA/CI (salmeterol/fluticasona) comparado con LAMA (tiotropio) no hay diferencias en reducción de exacerbaciones.

GPC NICE: LABA/CI (salmeterol/fluticasona) contra LAMA (tiotropio).²⁴⁶ No se encontraron diferencias significativas exacerbaciones que requiriesen corticoides orales (RR 0,81 IC95% 0,67-0,99) o antibióticos (RR 1,19 IC95% 1,02-1,38) u hospitalizaciones (RR 0,97 IC95% 0,84-1,12) (calidad de evidencia moderada). Sin diferencias clínicamente significativa para CVRS por SGRQ (-2,07 IC95% -4,02 a -0,12), mortalidad por cualquier causa (RR 0,56 IC95% 0,33-0,94). Se encontró aumento de riesgo para neumonía (RR 2,11 IC95% 1,31-3,38). (calidad de evidencia baja). No hubo diferencia significativa entre salmeterol / fluticasona en comparación con tiotropio para exacerbaciones que requieren hospitalización RR 1,08 IC95% 0,73 - 1,59 [calidad baja] y mejora del VEF₁ [calidad

moderada] MD -0,02 IC95% -0,06 a - 0,01), trastornos óseos RR 1,43 IC95% 0,69-2,97) (Evidencia de calidad muy baja)

La guía ALAT encontró beneficios similares entre LABA/CI comparado con LAMA en cuanto a exacerbaciones, internaciones y CVRS según una RS (Welsh) de la colaboración Cochrane,²⁴⁷ que se analiza a continuación. Otra RS ya mencionada (Rodrigo) encontró beneficios modestos en CVRS (-2,07 unidades del SGRQ) y función pulmonar (60 ml de cambio) para la terapia combinada.²¹²

La RS ya citada (Rodrigo 2012) encontró que la terapia combinada (LABA/CI contra tiotropio) comparada con tiotropio presentó una mejoría modesta pero significativa del VEF₁ (VEF₁ 40ml), calidad de vida (-2,07 puntos) y disnea (-0,42) pero no redujo la tasa de exacerbaciones y aumento los eventos adversos NND 20 (IC95% 11-119). Calidad de evidencia moderada por uso de comparaciones indirectas.²¹²

La RS de Welsh de la Colaboración Cochrane evaluó LABA/CI contra tiotropio y (3 ECA - INSPIRE y dos ensayos más pequeños-, n=1.528). No se agruparon los resultados como MA. El INSPIRE registró mayor número de muertes en el tiotropio que en fluticasona / salmeterol (OR de Peto 0,55 IC95% 0,33 - 0,93). En este ECA hubo más hospitalizaciones por todas las causas para fluticasona / salmeterol que para tiotropio (OR de Peto 1,32 IC95% 1,04-1,67). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en los ingresos hospitalarios por exacerbaciones ni en las exacerbaciones como OR o razón de tasas (número medio de exacerbaciones por paciente por año). Las exacerbaciones que requirieron tratamiento con corticoides orales fueron menos frecuentes en los pacientes de fluticasona / salmeterol (razón de tasas 0,81 IC95% 0,67- 0,99). Inversamente, las exacerbaciones que requirieron antibióticos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con fluticasona / salmeterol (razón de tasas 1,19 IC95% 1,02 -1,38). Hubo más casos de neumonía en los pacientes tratados con fluticasona / salmeterol que en tiotropio (OR de Peto 2,13 IC95% 1,33-3,40).²⁴⁷ Calidad de evidencia moderada por gran número y desbalance de abandonos de tratamiento de ambas ramas del INSPIRE.

Un MA en red de Kew y col. de comparaciones indirectas ("Network") (71 ECA, n=73.082, VEF₁ entre 40% y 50% y con antecedentes 40 paquetes-año) compara diferentes tratamientos inhalados de acción prolongada para las personas con EPOC que ya están con broncodilatadores de acción corta. Los LABA/CI demostraron beneficio en la calidad de vida (SGRQ con una mejoría media de 3,89 puntos a 6 meses, y 3,60 al año) y la función pulmonar (mejoría del VEF₁ 133ml a los 6 meses y 100ml al año). LAMA y LABA tuvieron efectos similares a los 12 meses, SGRQ 2,63 y 2,29 y VEF₁ 103 y 99ml respectivamente. Los CI presentaron una mejora de 2 puntos en el SGRQ y VEF₁ 65,4 ml. En pacientes con VEF₁ menor a 50 %, la adición de CI a LABA demostró mayor beneficio para estos mismos resultados, sin embargo el aumento de los eventos adversos requieren más estudios.²⁴⁸ Calidad de evidencia moderada por comparación indirecta.

Una RS con network MA (Tricco y col.) sobre seguridad y eficacia de LAMA, LABA, CI y sus combinaciones (183 ECA y 56 reportes). EXACERBACIONES: Para todos los EPOC independiente del grado de obstrucción no se pudo realizar análisis porque encontraron inconsistencias. Para EPOC moderado encontraron disminución de **las exacerbaciones**:

- LABA/CI contra placebo: disminuyeron las exacerbaciones con respecto al placebo budesonida /formoterol (NNT=7), salmeterol/fluticasona (NNT=18), y formoterol/mometasona (NNT=7),
- LABA/CI contra otro LABA/CI: formoterol/budesonida (NNT=10) y mometasona/formoterol (NNT=11) disminuyeron las exacerbaciones con respecto a fluticasona/salmeterol
- LABA/CI contra CI solo o LABA solo budesonida/formoterol (NNT=6), y mometasona/formoterol (NNT=6); disminuyeron las exacerbaciones comparados con budesonida sola
 - Budesonida/formoterol (NNT=9), o mometasona/formoterol (NNT=9); disminuyeron las exacerbaciones comparados con salmeterol

El network MA en EPOC moderada-severa, budesonida/formoterol, fluticasona/salmeterol y mometasona/formoterol resultaron más efectivos que el placebo en la reducción del riesgo de exacerbaciones (NNT=7-18). De acuerdo con el análisis la combinación LABA/CI presenta la mayor efectividad en reducir las exacerbaciones en EPOC moderado-severa. La fluticasona (sola o en combinación con salmeterol) presenta mayor riesgo de neumonía y fue el agente menos seguro en todos los grados de obstrucción de EPOC NND 23-25.²⁴⁹ Calidad de evidencia moderada por comparación indirecta.

LABA/CI (salmeterol/fluticasona) comparado con LAMA (tiotropio) + LABA (formoterol).

La combinación LABA/CI NO es claramente superior a la combinación LAMA + LABA en la función pulmonar, exacerbaciones y uso de medicaciones de rescate.

LAS GPC NICE,²⁰ GOLD,²⁰⁸ y la American Thoracic Society²⁶ recomiendan la prescripción de combinaciones de tratamientos inhalados cuando la monoterapia broncodilatadora es insuficiente para controlar los síntomas de la enfermedad. La mayor parte de las guías se centran en la recomendación de la combinación LABA/CI; sin embargo, no hay comparación directa con la combinación de LABA/CI o frente a la doble terapia broncodilatadora (LAMA + LABA).^{20,26,208}

Se identificó un único ECA²⁵⁰ (n= 605 con EPOC moderada/severa) aleatorizados a combinación de dos broncodilatadores (tiotropio y formoterol) o bien LABA/CI (salmeterol/fluticasona) durante seis semanas: perfil del VEF₁ durante 12 horas generalmente superior en el grupo que recibió tiotropio más formoterol con diferencia media del ABC de 78 ml IC95% 34-122ml y también del pico del VEF₁: 103ml (IC95% 55-150 ml) (evidencia baja). USO DE MEDICACIÓN DE RESCATE: similar en ambos grupos (evidencia baja). EVENTOS ADVERSOS similar en ambos grupos (28,5% LAMA + LABA

y un 27,8% en LABA/CI sufrieron al menos un efecto adverso. Seis pacientes de cada grupo sufrieron un efecto adverso grave y un paciente de cada uno de los grupos falleció (evidencia baja). Limitaciones importantes: duración insuficiente, muestra poco representativa de la población diana (pacientes con EPOC y VEF₁ tras broncodilatación <80% del predicho, en la primera visita y VEF₁ predosis ≤ 65% del predicho en la segunda visita). Estos estudios solo informan resultados de función pulmonar con falta de resultados clínicos lo que no permite valorar cual sería la opción más adecuada. Calidad de evidencia moderada.

Se reportan dos “network metanálisis”^{251, 252} que comparan la eficacia de la terapia combinada frente a la doble terapia broncodilatadora para reducción de exacerbaciones. En el de Mills²⁵¹ se ofrecen múltiples comparaciones de posibles tratamientos. No se demuestran diferencias significativas entre LABA/CI y LAMA+LABA en cuanto a la frecuencia de exacerbaciones anuales en EPOC moderada, severa o muy severa: RR de LABA/CI contra LAMA+LABA 0,88 IC95% 0,61-1,24. En el de Riemsma,²⁵² aunque destinado a evaluar la eficacia del roflumilast, también contempla la comparación de LABA/CI frente a LAMA+LABA. Tampoco demuestra diferencias significativas entre ambas intervenciones en cuanto a la frecuencia de exacerbaciones anuales en EPOC y VEF₁ postbroncodilatación ≤ 65%: razón de tasas de LAMA+LABA versus LABA/CI 1,22 IC95% 0,92-1,58. Calidad de evidencia moderada por comparaciones indirectas.

Triple terapia LABA/CI + LAMA

El uso de LABA/CI + LAMA produce beneficios modestos en la función pulmonar y resultados reportados por los pacientes comparado con otras opciones. No tiene beneficios en mortalidad ni en reducción de la tasa de exacerbaciones. Su uso se reserva para falta de respuesta al tratamiento. Entre los LAMA, tiotropio y glicopirronio son comparables.

La suma del LAMA tiotropio y la combinación de LABA/CI son de uso común para el tratamiento de mantenimiento de quienes continúan con disnea o exacerbaciones. Estos tratamientos, tienen diferentes mecanismos de acción y podrían ser más eficaces que los componentes individuales. Sin embargo, los beneficios y riesgos no están claros y en general su recomendación es de consenso de expertos.

GOLD 2014: La terapia triple LABA/CI + LAMA mejora la función pulmonar y calidad de vida^{253,254} y podría reducir las exacerbaciones pero se necesitan más estudios.^{255,256}

Triple terapia LABA/CI + LAMA, comparado con LABA/CI.

GPC NICE: no se identificaron ECA publicados. Boehringer Ingelheim Ltd. aportó datos inéditos de un análisis de subgrupos post hoc del ensayo UPLIFT en EPOC aleatorizados para placebo o Tiotropio (18 mg una vez al día) en la que los dos brazos tenían LABA/CI desde el inicio del estudio (N = 2.926).²⁵⁷ Aunque los dos brazos fueron similares al inicio

del estudio, sólo placebo y tiotropio fueron aleatorizados; LABA/CI no fue aleatorizado. Este subgrupo tenía predominantemente EPOC moderada a severa (estadio GOLD II [42%] y GOLD la etapa III [46%]).

El tiotropio + LABA/CI mostró respecto a placebo + LABA/CI (calidad de evidencia de baja o muy baja): escasa cambio del VEF 1 (0,06 IC95% 0,04 a 0,08) al año y (0,05 IC95% 0,03 a 0,08) a 4 años; mejoría de la calidad de vida -2,8 (IC95% -3,7 a -1,8) al año y -1,9 (IC95% -3,3 a -0,6) a 4 años; reducción del riesgo de exacerbaciones HR 0,86 (IC95% 0,79-0,93); menor tasa de exacerbaciones (por paciente y año) HR 0,80 (IC95% 0,7-0,92); reducción del riesgo de hospitalización por exacerbación RR 0,85 (IC95% 0,78-0,92); Tasa de exacerbaciones que requieren hospitalizaciones (hospitalizaciones por paciente año) razón de tasas 0,89 (IC95% 0,75-1,07) y todas las causas de mortalidad HR 0,91 (IC95% 0,76-1,15).

Las guía ALAT evaluó si la adición de tiotropio a LABA/CI era preferible a LABA/CI o LAMA + LABA. Según RS una que incluyó un solo ECA no hubo mayor eficacia en CVRS, función pulmonar, mortalidad por todas las causas, exacerbaciones e internaciones.²⁵⁸ Dos RS encontraron beneficios en CVRS y función pulmonar con el uso de triple terapia sin concluir beneficio en mortalidad o exacerbaciones.^{212, 259}

Triple terapia LABA/CI + LAMA, comparado con LAMA.

La guía NICE afirma que la terapia triple con tiotropio + fluticasona/salmeterol redujo significativamente (en comparación con tiotropio + placebo): hospitalizaciones medias para las exacerbaciones agudas por paciente y año (expresadas como proporción de la tasa) razón de tasas 0,53 (IC95% 0,33-0,86)(calidad de evidencia moderada) y fue significativamente mejor para calidad de vida (SRGQ) al año MD -4.1 (calidad de evidencia moderada) sobre información sumariada por el NICE sobre los estudios INSPIRE y OPTIMAL.

GPC NICE: en los ECA del OPTIMAL²⁵⁴ las personas con EPOC moderada a severa (N = 449; seguimiento 1 año) con tres grupos: el tiotropio (18 mcg una vez al día) más inhalador placebo (dos inhalaciones dos veces al día), o tiotropio (18 mcg una vez al día) más salmeterol (25 mcg / inhalación; 2 inhalaciones, dos veces al día) o el tiotropio (18 mcg una vez al día) más fluticasona-salmeterol (250/50 mcg / inhalación, 2 inhalaciones dos veces al día).²⁵⁴ Comparando la terapia triple (tiotropio más fluticasona / salmeterol) con tiotropio al año, no hubo diferencia significativa entre la terapia triple (tiotropio + fluticasona / salmeterol) contra tiotropio + placebo para: 1 o más exacerbaciones agudas (incluyen internaciones) (calidad de evidencia baja) (asumiendo que todas las personas perdidas en el seguimiento no tuvieron exacerbaciones RR 0,96 (0,8 -1,14) y asumiendo que todas las personas perdidas en el seguimiento tuvieron exacerbaciones R 0,88 IC95% 0,76-1,02. Exacerbaciones media por paciente y año (proporción de la tasa) rate ratio 0,85 IC95% 0,65-1,11). Calidad de evidencia moderada.

Disnea (ITD) MD 0,06 (IC95% -0,84 a 0,96) (calidad de evidencia baja), todas las causas de mortalidad RR 1,61 (IC95% 0,46-5,6) (calidad de evidencia muy baja), neumonía que conduce a la ventilación mecánica o la muerte RR 3,23 (IC95% 0,13-78,56) (calidad de evidencia muy baja), IAM o arritmia aguda RR 1,08 (IC95% 0,15-7,54) (calidad de evidencia muy baja), mejora del VEF₁: MD 0,059 (0 a 0) (calidad de evidencia moderada)

En la RS de Rodrigo y col. la triple terapia mejoró el VEF₁ (110ml), CVRS (-3,95 unidades SGRQ) comparado con LAMA (tiotropio). No se apreció reducción de la tasa de exacerbaciones (OR 0,65 IC95% 0,36-1,19). Tampoco se apreció efecto en la disnea.²¹² Calidad de evidencia moderada

El MA de Karner con 3 ECA (1021 pacientes) que compararon el LABA/CI + tiotropio contra tiotropio solo. La duración, el tipo de tratamiento combinado y la definición de los resultados variaron. Los escasos datos llevaron a IC95% amplios y no hubo diferencia estadística significativa en la mortalidad (OR 1,88 IC95% 0,57-6,23, hospitalizaciones (OR 0,84 IC95% 0,53-1,33), neumonía (OR 1,35 IC95% 0,31-5,99) o eventos adversos (no graves OR 0,60 IC95% 0,29-1,25 y graves OR 1,12, IC95% 0,85-1,49). Los resultados sobre las exacerbaciones fueron heterogéneos ($I^2 = 85\%$) y no se combinaron. La CVRS y la función pulmonar fueron mejores para la triple terapia comparada con tiotropio, sin alcanzar diferencias clínicamente significativas (SGRQ - 2,49 IC95% 4,04-0,94, VEF₁ aumento 60 ml IC95% 40-80).²⁵⁹ Calidad de evidencia moderada

Un ECA (GLISTEN) reciente de pacientes con obstrucción moderada a severa comparó el tratamiento con fluticasona /salmeterol con la adición de glicopirronio o de tiotropio (n = 773, media de VEF₁ 57,2% predicho) encontrando que la adición de LAMA se asociaba a un beneficio de función pulmonar de 101 ml del VEF₁ en el valle a la doceava semana (DME), con mejoría no clínicamente significativa del SGRQ (DME -2,154; p=0,02) y del uso de medicación de rescate (-0,72 puffs por día, p < 0,001). El efecto de glicopirronio fue comparable al de tiotropio en la función pulmonar (diferencia de VEF₁ en el valle - 7 ml).²⁶⁰ Calidad de evidencia alta.

Tratamiento farmacológico oral

R 18 y 19. Corticoides sistémicos.

El tratamiento prolongado con corticoides se reserva como una práctica poco usual (NICE) o bien se desaconseja (GOLD). NICE señala que sólo en un 5% de los pacientes se prescribe corticoides sistémicos, por extrapolación de efectos en asma y exacerbaciones.²⁰ Los estudios de metodología adecuada se centran en las mejoras del FEV₁ a corto plazo (un MA de 10 estudios con efecto medio ponderado del 10% del VEF₁ IC95% 2-18%; y otros 2 ECA).²⁶¹⁻²⁶³ NICE realiza una recomendación de expertos para CS en EPOC avanzado sólo cuando no puedan mantenerse libre de exacerbaciones, utilizando la menor dosis posible, y monitoreando osteoporosis o dando profilaxis (en mayores de 65 años).²⁰

Se recabó una RS y MA de la Colaboración Cochrane (24 ECA) en EPOC estable ($VEF_1 < 80\%$, mayormente moderados a severos) con historia de tabaquismo, sin exacerbaciones en el último mes ó usando CS (excluyendo asmáticos).²⁶⁴ En 19 estudios recibieron CS por tres semanas o menos (sólo un estudio tiene duración de 2 años). Utilizaron dosis alta de esteroides orales (≥ 30 mg de prednisona) en 21 estudios. Los CS mejoraron el VEF_1 a dos semanas de tratamiento (DM 53,30 ml IC95% 22,21-84,39), y en dosis altas se asociaron a mejoría del VEF_1 mayor al 20% (OR 2,71 IC95% 1,84-4,01; NNT=7 IC95% 5-12). Para CVRS los efectos no fueron clínicamente importantes. A dos años de seguimiento las dosis bajas de CS mejoraron levemente la capacidad funcional y las sibilancias y no se asociaron a exacerbaciones que causen abandono del ECA o tasa de exacerbaciones severas. Se observó un importante aumento de EA como diabetes, hipertensión, osteoporosis. Además la miopatía es un EA frecuente que contribuye a la debilidad muscular, disminución de la funcionalidad e insuficiencia respiratoria en los pacientes con EPOC muy severa.^{265,266} Calidad de evidencia alta para efectos adversos y moderada para eficacia.

R20. Teofilina.

La teofilina (metilxantina), es menos efectiva y menos tolerada que los BD de acción larga,²⁶⁷ con modesto efecto broncodilatador²⁶⁸ y control de síntomas,²⁶⁹ a través de cierta relajación del músculo liso bronquial,²⁷⁰ con aumento de la fuerza diafragmática,²⁷¹ y con efectos en la depuración mucociliar.²⁷² En general podría haber una sobreestimación del efecto de teofilina por la dificultad de realizar un ensayo doble ciego por el requerimiento de dosaje plasmático.

Su rango de seguridad es muy estrecho. Los EA incluyen arritmias auriculares y ventriculares, convulsiones (principalmente en pacientes con antecedentes), cefaleas, náuseas e insomnio. Presenta interacciones importantes con drogas como digitálicos, cumarínicos, macrólidos, fluoroquinolonas, etc. Su metabolismo disminuye con la edad.^{273,274}

Ram y col. realiza una RS y MA en 2003²⁷⁵ y 2005²⁷⁶ (20 ECA) comparando teofilina oral contra placebo en EPOC estable de cualquier severidad seguidos entre 7 a 90 días con terapia concomitante muy variable. La teofilina mejora el VO_{2max} (DMP 195 ml/min; IC95% 113-278 ml/min) y la PaO_2 (DMP 3,18 mmHg IC95% 1,23-13 mmHg), disminuyendo la $PaCO_2$ (DMP -2,36 mmHg IC95% -3,52 a -1,21 mmHg). Hubo una leve mejoría en el VEF_1 y CVF (DMP 0,10 L IC95% 0,04-0,16 y DMP 0,21 L IC95% 0,10-0,32). No mejoró la distancia caminada, sibilancias, disnea, exacerbaciones o abandonos. Su EA más frecuente fueron las náuseas (RR 7,67 IC95% 1,5-39,9).

Un estudio²⁷⁷ (no incluido en la RS) comparó tres ramas: formoterol, teofilina y placebo durante 12 meses (el control plasmático de teofilina afectó el ciego). Teofilina -respecto al placebo- mejoró el VEF_1 ($p = < 0,005$), redujo las exacerbaciones moderadas y severas

(5% contra 8%; $p=0,019$) y mejoró la puntuación total del SGRQ ($p=0,013$), sin afectar los síntomas diarios totales o uso de medicación de rescate.

Un ECA demostró que el agregado de teofilina al salmeterol mejora el VEF_1 , CVF y la disnea comparado con salmeterol sólo, pero no afecta las exacerbaciones. El EA principal fue gastrointestinal.²⁷⁸

En cuanto a la terapia combinada de anticolinérgicos y teofilina, un ECA ($n=236$) doble ciego, de oxitropio y teofilina contra dichas drogas por separado y placebo en paralelo²⁷⁹ y otro ECA cruzado²⁸⁰ de ipratropio y teofilina ($n=24$) evaluaron la combinación. No se observó diferencia del VEF_1 y CVF en los diferentes grupos entre las semanas 4 a 8, ni en la frecuencia e intensidad de la tos y la disnea durante las 8 semanas de tratamiento. La puntuación total del SGRQ disminuyó en todos los grupos ($p < 0,002$), pero con significación clínica con oxitropio/teofilina ($-4,7 \pm 1,1$ unidades) o con oxitropio solo ($-4 \pm 1,1$ unidades).

Se observó mejor respuesta al salbutamol o ipratropio en el grupo combinación teofilina/ipratropio/salbutamol comparado con ipratropio/salbutamol ($p < 0,01$).

La teofilina tuvo más EA ($p < 0,02$) y eventos adversos gastrointestinales ($p < 0,04$) que oxitropio /teofilina u oxitropio sólo.

Una RS y MA de Zacarías y col.²⁸¹ (8 ECA hasta 2001) mostró que teofilina asociada a β_2 , comparado con placebo, mejoró el VEF_1 (DM 0,27l IC95% 0,11-0,43) y la escala de disnea (-0,78 IC95% -1,26 a -0,29). Cuando se compara la combinación versus teofilina sólo, se halla mejoría en escala de disnea (-0,19 IC95% -0,34 a -0,04) sin otras diferencias, por lo que la combinación de teofilina y β_2 agonistas no es más eficaz que β_2 agonistas solos.

R 21 a 25 Rehabilitación respiratoria y actividad física.

Las guías seleccionadas, las principales RS y otros documentos fuente, recomiendan que los pacientes con EPOC moderada a severa participen de programas de RHR.^{24,28,282-287} La evidencia en general proviene de estudios con personas con un VEF_1 menor al 50%, comparando distintos esquemas de rehabilitación respiratoria contra cuidado habitual, por lo que su generalización a casos moderados resulta indirecta. Los beneficios son dependientes de la motivación²⁸⁸ e independientes de la discapacidad (aunque aquellos en silla de ruedas no responden incluso a RHR domiciliaria).²⁸⁹ Los programas suelen ir acompañados de educación (Ver tabla específica).²⁹⁰

NICE encuentra que los beneficios en la población con obstrucción severa (VEF_1 menor al 50%) perduraban a los 6 meses en quienes recibieron 8 semanas de RHR.²⁹¹ ACP aporta que RHR mejora la CVRS, la capacidad funcional en el ejercicio (DMP 49 metros IC95% 26-72 metros), la capacidad máxima ante el ejercicio (DMP 5,4 watts IC95% 0,5-10,2); y reduce de la disnea.^{283,292,293}

Respecto a la reducción de los días de internación, la evidencia presenta aspectos controversiales. Un ECA de la RS de Lacasse del 2002 (n=200) no encontró reducción del número de hospitalizaciones.²⁹⁴ Giffiths encontró reducción en los días de internación (media 10,4 días vs. 21 días, p=0,02) y en las visitas domiciliarias (p=0,04), pero mayor número de consultas al centro de atención primaria (p=0,03).²⁹⁵ Ries (ECA, n=1.190) no encontró diferencias en la estancia hospitalaria.²⁹⁶

La más reciente RS y MA de la Colaboración Cochrane (McCarthy, 2015) incluyó 65 ECA (n=3.822) encontrando que la RHR mejora la disnea, la fatiga, la función emocional y la CVRS con efectos clínicos y estadísticamente significativos. La CVRS medida por las escalas de CRQ y SGRQ demostró diferencias clínicamente significativas para todos los dominios. Se encontraron mejoras clínicamente significativas en la capacidad máxima de ejercicio (DM 6,77 IC95% 1,89-11,65), el test de marcha de 6 minutos (DM 43,93 metros IC95% 36,24-55,21). Se apreció mejoría estadísticamente significativa en el *shuttle test* (DM 39,77 metros IC95% 22,38-57,5).²⁹⁷

La GPC Canadiense aporta que los beneficios de la RHR se verifican tanto en hombres como mujeres.

RHR en pacientes con EPOC con obstrucción leve. Un MA de RHR en EPOC leve ($VEF_1 \geq 80\%$ del predicho) que incluyó 3 estudios (dos de contexto ambulatorio y un ECA en el domicilio),²⁹⁸ concluye que si bien existe un efecto positivo en la capacidad de ejercicio y la CVRS, estos beneficios son atribuibles al impacto favorable de actividad física y no permiten recomendar claramente la indicación de RHR como intervención en esta población. En la misma línea, una RS reciente que incluyó 4 trabajos en pacientes con $mMRC \leq 1$ encontró un pequeño beneficio de mejoría en la CVRS a corto plazo (4,2 unidades IC95% -4,5 a -3,89) y sin aumento clínicamente significativo en la distancia caminada (25,71 mts IC95% 15,76-35,65).²⁹⁹

Tipos de ejercicio. El ejercicio es el componente más importante de la RHR, y el efecto en CVRS es principalmente atribuible a este componente.²⁹⁷ La GPC Canadiense de RHR, aporta evidencia de que el ejercicio de fortalecimiento (repetición de series o según carga máxima estipulada tanto MMII como MMSS) más el aeróbico (bicicleta MMII, 20 a 40 min) es más efectiva que el aeróbico solo en mejorar la resistencia y habilidad funcional. Todos los estudios fueron ambulatorios y variaron entre 8 a 13 semanas de duración con sesiones de dos o tres veces por semana.¹⁵³⁰⁰⁻³⁰²

Un MA de 32 ECA concluye que el entrenamiento muscular inspiratorio mejora la fuerza y la resistencia muscular, la capacidad de ejercicio, la disnea y la calidad de vida, y que se debe aplicar en pacientes con EPOC y debilidad muscular inspiratoria.³⁰³

Es efectiva en todos los ámbitos, con preferencia a que el ejercicio sea supervisado. Las GPC NICE,⁹⁸ GOLD,²¹ Canadiense, ACP⁹² y las RS concluyen que la rehabilitación respiratoria es efectiva en los ámbitos de internación, ambulatorio, comunitario y domicilio.^{283,293,294,304} La elección del ámbito está determinada por los costos y disponibilidad de la misma.³⁰⁵ Puente-Maestu (ECA, n=41) encontró que tanto los

programas supervisados como los auto-monitoreados mejoran la tolerancia al ejercicio, pero la mejoría psicosocial y la magnitud del mismo fue mayor en el supervisado.³⁰⁶ El MA de la Colaboración Cochrane encontró mayores efectos en la CVRS de los programas de ámbito hospitalario.²⁹⁷

En la mayoría de los programas, la frecuencia del ejercicio varía entre diaria a semanal, con una duración de 10 a 45 minutos, con una intensidad del 50% del consumo máximo de oxígeno.³⁰⁷ La duración óptima de un programa de ejercicio no ha sido evaluada en ECA, pero los estudios con menos de 28 sesiones muestran menos beneficios que los periodos de tratamiento más prolongados.³⁰⁸

En la práctica, la duración depende de los recursos disponibles. Generalmente duran entre 4 y 10 semanas, resultando en más beneficios cuanto más duración tenga el programa.²⁸⁴ BTS recomienda programas de 6 a 12 semanas.²⁸ Reconoce que existe evidencia a favor de programas de mayor duración, pero que sería útil contar con evaluaciones de costo efectividad. También se recomienda reevaluación anual del estado de la persona e impulsar a que los pacientes incorporen AF tras terminar el programa.

No hay justificación para excluir pacientes en base a la edad, discapacidad, estatus de fumador o uso de oxígeno. Sin embargo, en los pacientes con comorbilidades severas podría considerarse no incluirlos en programas de RHR.²⁹³

RHR ante exacerbaciones. Las guía GesPOC,⁹⁹ Canadiense, BTS²⁸ y la RS de Puhan señalan beneficios de la RHR en el contexto de una exacerbación o hasta tres semanas después de éste, incluyendo al menos el entrenamiento en ejercicio físico, que se asocian a reducción de la mortalidad, de las reinternaciones y de las exacerbaciones, junto a mejoría de la CVRS, de la disnea y la fatiga, y de la tolerancia al ejercicio en personas con EPOC con obstrucción severa.³⁰⁹⁻³¹¹

La RS de Puhan 2011 (5 ECA, n=250; personas con EPOC con $VEF_1 < 50\%$) evalúa RHR con al menos ejercicio físico inmediatamente después de la exacerbación o en las siguientes 3 semanas encontrando que mejoró CVRS (SGRQ DM -9,88 IC95% -14,40 a -5,37), la funcionalidad (prueba de caminata de seis minutos DM 77,7 metros; IC95% 12,2-143,2) y el *shuttle test* (DM 64,4 IC95% 41,3-87,4), con reducción de los reingresos hospitalarios (OR 0,22 IC95% 0,08-0,58; NNT=4 IC95% 3-8), y de la mortalidad (OR 0,28 IC95% 0,10-0,84; $I^2=51\%$; NNT=6 IC95% 5-30).³⁰⁹ Con el objeto de reducir la heterogeneidad de los estudios, se repitió el análisis utilizando los datos pre-protocolo y se mantuvo el efecto beneficioso (OR 0,19 IC95% 0,09-0,39; $I^2=0\%$). La reducción del RR fue de 15% para mortalidad, 20% para exacerbaciones, 20% para hospitalizaciones, disminución de 4 puntos del SGRQ, y distancia de caminata *shuttle* 48 metros, VEF_1 100ml, ITD 1 unidad, y distancia de caminata 50m.^{286,312,313} (Calidad de evidencia de moderada a alta). No presenta efectos adversos

La RS de Reid y col. y un ECA demuestran la seguridad y factibilidad del ejercicio durante el ingreso hospitalario.^{314,315} En comparación con la atención habitual, los programas dentro

del mes de exacerbación mejoran la capacidad de ejercicio,^{311,316-319} disnea^{311,316,317} y calidad de vida.^{311,316,318,319} Cuatro estudios examinaron las hospitalizaciones.^{311,312,318} Dos de ellos³¹¹ demostraron una reducción de las internaciones, mientras que uno³¹⁹ encontró una tendencia hacia la reducción ($p=0,06$).

Actividad física en pacientes EPOC. El MA de Gimeno-Santos (86 estudios), encontró que cualquier nivel de AF se asocia con disminución de mortalidad y menor riesgo de exacerbaciones con calidad de evidencia moderada.³²⁰ También se encontró asociación con otros resultados como disnea, CVRS, capacidad de ejercicio y VEF₁, pero en estudios de corte transversal con evidencia de calidad baja a muy baja. No se encontró evidencia sobre determinantes de AF.³²⁰

Una RS de 6 ECAS ($n=619$) de programas de ejercicio supervisados post RHR mostró que a 6 meses se encontró una diferencia significativa de la capacidad de ejercicio (DME -0,20 IC 95% -0,39 a -0,01) aunque este beneficio es solo evidente a 6 meses post programa. No se encontraron beneficios en la CVRS.³²¹

R 26. Educación para el automanejo.

La educación para el automanejo reduce las internaciones por causas respiratorias y por todas las causas y mejoran la disnea. Toda la evidencia presenta algunas limitaciones debido a heterogeneidad tanto de la población, como de las intervenciones, del seguimiento y de las medidas de resultado. Así en algunas RS había una tendencia a la reducción de las internaciones y de las exacerbaciones, con mejora de la CVRS (pero con limitaciones).³²² Por otra parte enfatizan en la importancia de incluir en los temas educativos las recomendaciones de las GPC, conformar un equipo interdisciplinario, y al uso combinado de métodos.³²³

Por otro lado la RS y MA de Hurley y col. (12 ECA) refuerza la observación de una reducción en las admisiones hospitalarias en los pacientes con educación para el automanejo comparado con cuidado habitual (OR 0,76 IC95% 0,65-0,88); $p<0,001$) en programas tanto grupales como individuales y por equipo interdisciplinario con 2 a 12 meses de seguimiento. La educación no mejoró la mortalidad (OR 0,76 IC95% 0,44-1,30; $p=0,31$), ni redujo las visitas por emergencia de causa respiratoria (DM 0,12/paciente/año IC95% -0,21 a 0,46; $p=0,47$).³²⁴ Otro MA³²⁵ en países de altos ingresos (7 ECA, 2 pre y post, 2 casos y controles) mostró ahorros significativos por hospitalización y por la utilización total de la asistencia sanitaria; con poco beneficio en la CVRS (SGRQ), que disminuyó 1,7 puntos IC95% 0,5-2,9, sin encontrar diferencias en las hospitalización 0,75 IC95% 0,54-1,03 o mortalidad RR 0,70 IC95% 0,51-0,97.

Tan y col.³²⁶ en su MA de 2012 (12 ECA), apoya que los programas educativos mejoraron la CVRS (SGRQ) DM -3,78 IC95% -6,82 a -0,73; $p=0,02$. Además, se asociaron –en un análisis no agregado– con un mayor conocimiento sobre la EPOC, mejora de las habilidades de manejo de la enfermedad, mejor adherencia al inhalador, y la disminución de las visitas de emergencia e internaciones por EPOC (OR 0,38 IC95% 0,29-0,50;

p=0,001 y OR 0,55 IC95% 0,43-0,71; p=0,001 respectivamente). No se detectaron efectos adversos en todas las variables CVRS y medidas de salud.

Otros ECA analizaron la intervención de educación al alta con beneficios en la percepción de la salud y de re hospitalización. Así, el ECA de Wood y col³²⁷ (n=106 con pérdida del 20% en la intervención y 10% control), encontraron que las tutoría por enfermeros para el autocuidado en EPOC después de la hospitalización produjo un beneficio significativo en el funcionamiento físico y en componentes de salud (SF-36 corto) con diferencia promedio del SF-36 de 5,60 y 4,14 a más de 12 meses. El análisis de sobrevida combinado de tiempo hasta la próxima exacerbación, rehospitalización o muerte, encontró un beneficio significativo a favor del grupo tratamiento (p=0,037). Calidad de la evidencia baja. Lainscak y col.³²⁸ en un ECA evidenció que la intervención de un coordinador al alta (supervisión uso inhalados, información, y RHR) redujo tanto las re-hospitalizaciones por EPOC y por todas las causas. Se añadió a la evaluación de la situación y necesidades en la atención domiciliaria en comunicación con los médicos de la comunidad para la continuidad de los cuidados en el hogar de manera activa. De 253 pacientes elegibles (71 ± 9 años, 72% hombres, 87% GOLD III / IV), 118 fueron asignados a la intervención y 135 con la atención habitual. Durante un seguimiento de 180 días, los que recibieron la intervención tuvieron menos hospitalizaciones por EPOC (14% versus 31%; p=0,002) o por cualquier causa (31% versus 44%; p=0,033). La intervención se asoció con una menor tasa de hospitalizaciones con EPOC (p=0,001). Al ajustar por sexo, edad, el estadio GOLD, insuficiencia cardíaca, enfermedad maligna, y el tratamiento con oxígeno demostró que la intervención redujo el riesgo de hospitalización EPOC (cociente de riesgo 0,43, 95% intervalo de confianza 0,24 a 0,77; p=0,002).

Estudios de menor calidad, dan resultados variables –no siempre congruentes-. Por ejemplo Kruis y col en un ensayo pragmático³²⁹ en 2014 (n=1.086) evaluó el manejo integrado de enfermedades en APS (con una capacitación de dos días). No se encontraron diferencias entre los grupos para CVRS, exacerbación, la autogestión, o las puntuaciones de disnea mMRC. Pero si mejoró las actividades diarias auto reportado, y el nivel de seguimiento y coordinación de los pacientes. Sin diferencias en el estado de salud (CCQ) a los 12 meses (DM -0,01 IC95% -0,10 a 0,08; p=0,8), tasas de exacerbaciones y en la estancia hospitalaria. A los 24 meses, no se observaron diferencias en los resultados, a excepción del seguimiento de dominio PACIC (cuestionario específico de evaluación de la APS). Calidad de la evidencia baja

Finalmente, la reciente y consistente RS y MA de la colaboración Cochrane de Zwerink³³⁰ y col 2014 (29 estudios: 23 (n=3.189) de automanejo comparado con cuidado habitual; y 6 estudios (n=499) comparando diferentes componentes de automanejo) encontró que las intervenciones educativas con más de dos contactos entre paciente y personal de salud, con al menos dos componentes, en los pacientes con EPOC sintomáticos con VEF₁ menor al 70%, reducen las internaciones por causas respiratorias (OR 0,57 IC95% 0,43-0,75, 9 estudios, n= 1.749, calidad moderada) y por todas las causas (OR 0,60 IC95% 0,45 – 0,89), y mejoran la disnea por mMRC (DM -0,83 IC95% -1,36 a -0,30, 3 estudios, n=119, baja calidad). Para CVRS efecto estadísticamente relevante (pero no alcanzó DMS)

(SGRQ puntuación total, diferencia (MD) -3.51, IC95% -5,37 a -1,65, 10 estudios, 1.413 participantes, moderada calidad). No disminuyó la mortalidad (OR 0,79 IC95% 0,58 - 1,07, muy baja calidad), ni la capacidad de ejercicio en la marcha de seis minutos (MD 33,69 m, IC95% -9,12 a 76,50, muy baja calidad). Evidencia de calidad alta.

R 27 a 30. Oxigenoterapia crónica.

Resultado: mortalidad.

Hipoxemia crónica severa de reposo menor a 55 mmHg de PaO₂. Basándose en los ECA originales MRC³³¹ y NOTT³³² donde OCD demostró beneficio en la supervivencia usada al menos 15 hs todos los días en casos de hipoxemia crónica severa de reposo (PaO₂ menor a 60 mmHg) -NICE, GOLD y ACP recomiendan OCD entre 15 a 20 hs diarias con la finalidad de mantener la PaO₂ superior a 60 mmHg y reducir la mortalidad (PaO₂ media de reposo de 55 mmHg: RR, 0,61 IC95% 0,46 - 0,82).²⁶ Las RS posteriores^{130, 333,334} y ETS³³⁵ concluyen igualmente en el beneficio ante una PaO₂ máxima basal inferior o igual a 55 mmHg (RR 0,61 IC95% 0,46 - 0,82) basadas en los mismos estudios metanalizados.^{331, 332} Los 2 estudios que incluyeron sujetos con PaO₂ basal superior a 60 mmHg no demostraron beneficio para la OCD (RR 1,16 IC95% 0,85-1,58)^{336,337} (Calidad de evidencia alta).

Hipoxemia entre 55 y 60 mmHg más complicaciones clínicas. Las GPC NICE, GOLD y ACP recomiendan OCD con PaO₂ entre 55 mmHg y 60 mmHg (o SaO₂ del 88%), si hay evidencia de hipertensión pulmonar, edema periférico que sugiere insuficiencia cardíaca congestiva, o policitemia (hematocrito igual o superior a 55%)³³⁸. Los datos actuales no apoyan el uso de OCD si no cumplen con estos criterios.³³⁹

En el ECA NOTT, la supervivencia a 8 años se relacionó con la disminución de la PAP media (presión arterial pulmonar) en los primeros 6 meses de OCD³⁴⁰. En el ECA MRC, OCD impidió un aumento de la PAP de 3 mmHg. OCD mostró beneficios en hipercápnicos con un episodio previo de edema (cor pulmonale)³³¹ y algunos beneficios en pacientes relativamente normocápnicos³³².

Las conclusiones de la RS y MA de la Colaboración Cochrane de Cranston y col.³³⁴ coinciden en que la OCD mejoró la supervivencia en pacientes seleccionados con hipoxemia severa, pero no mejoró la supervivencia ante hipoxemia leve a moderada sin complicaciones clínicas. Para mortalidad (1 estudio MRC, n=87)³³¹ ante hipoxemia entre 40 a 60 mmHg y episodios de insuficiencia cardíaca y edema de tobillo a los 5 años de seguimiento, OCD mejoró la supervivencia (OR 0,42 IC95% 0,18-0,98; p = 0,045) con menor riesgo de muerte para las mujeres (66 hombres y 21 mujeres) en el grupo de la OCD (5,7%) en comparación con el grupo control (36,5%; p <0,05) (Calidad de evidencia alta). Igual resultado reportó una ETS³³⁵ (8 estudios= ECA y observacionales; n=802, media 64,5 años).

En cambio OCD no mejora sobrevida ante hipoxemia leve o moderada sin complicaciones clínicas (2 estudios)^{336, 341} con un OR de 1,39 IC95% 0,74- 2,59, con un índice de heterogeneidad de 0%. A 7 años, no hubieron diferencias en la supervivencia entre OCD (55,9%) y controles (47,8%; $p = 0,89$).³³⁶ No se observaron diferencias en la PaCO₂, VEF₁%, CV, o VEF1/CV. Al año, en un análisis conjunto de los 2 estudios^{336, 341} no hubo diferencias entre grupos en cuanto a puntuación de la disnea del ejercicio (MD -1,20; IC95% -2,47 a 0,07) y el tiempo de resistencia (DM 2,20 minutos; IC95% -0,73 a 5,13).

Otros resultados.

Una RS³⁴² de 2 estudios observacionales^{343,344} encontró que OCD no modifica las internaciones. Un estudio describe la falta de evidencia de la toxicidad de la OCD.³³¹ OCD podría tener efecto beneficioso en la CVRS (CRQ y SGRQ)³⁴⁵⁻³⁴⁸ o al menos no ser perjudicial.³⁴⁹⁻³⁵¹ Tampoco mejoras el VEF₁ al año (DMP -3,50% IC95% -11,06 a 4,06%; $p=0,36$) ni a los 7 años (DMP -1,70% IC95% -6,59 a 3,19%; $p=0,50$).³⁵¹

Un ECA no mostró mejoría significativa de la capacidad de ejercicio medida por tiempo de resistencia (DMP -1,9 minutos IC95% -4,52 a 0,72 minutos, $p=0,16$). Un ECA no mostró mejoría de la disnea por escala de Borg (DMP -1,20 IC95% -2,51 a 0,11; $p=0,07$). Calidad de evidencia baja.

Oxigenoterapia en el ejercicio. La RS Cochrane 2011³⁵² (28 ECA, $n=702$), evaluó la oxigenoterapia para el alivio de la disnea en EPOC con hipoxemia de PaO₂ 55 - 59 mmHg y no hipoxémicos (PaO₂ en aire ambiente > 60 mmHg). En un MA (18 ECA, $n=431$) el O₂ reduce la disnea (DME -0,37 IC95% -0,50 a -0,24; $p < 0,00001$) con I^2 14%. Se observaron efectos estadísticamente significativos en las escalas de disnea y la funcionalidad física en análisis de subgrupo. La mejoría de la disnea se apreció independientemente de la presencia de desaturación significativa ante el esfuerzo o de la presencia de PaO₂ menor o mayor de 70 mmHg. Algunos estudios encontraron mejoras en la CVRS (CRQ), pero estos beneficios no permanecieron más allá de 6 semanas, no pudiéndose evaluar la preferencia de los pacientes. Una caída significativa de SaO₂ es aquella mayor o igual a 4%.^{353 354} Calidad de evidencia moderada.

Oxigenoterapia ambulatoria. Una RS Cochrane 2014³⁵⁵ en EPOC sin criterios de OCD, (4 estudios, $n=331$ EPOC con hipoxemia moderada) si bien la oxigenoterapia encontró algún beneficio para la disnea (DM 0,28 IC95% 0,10-0,45; $p=0,002$) y en la fatiga (DM 0,17 IC95% 0,04-0,31; $p=0,009$) la utilidad clínica y la efectividad en la mejora de la mortalidad y de la capacidad de ejercicio no fueron evidentes. Otra RS Cochrane (31 ECA, $n=534$), evaluó la oxigenoterapia ambulatoria en EPOC moderada a severa sometidos a prueba de esfuerzo, mejoró el rendimiento al ejercicio, la disnea (dosis bajas: -1,46 IC95% -2,30 a -0,62 y dosis alta: -1,51 IC95% -2,41 a -0,61), los resultados de esta RS pueden verse afectadas por el sesgo de publicación, y el pequeño tamaño de las muestras en los estudios, a la vez que es una práctica costosa que requiere obtener resultados de mayor relevancia.³⁵⁶

R 31. Vacuna antigripal y antineumocócica.

Los lineamientos técnicos de la Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiNaCEI), indica la **vacunación antigripal** de personas entre los 2 años y hasta los 64 años inclusive con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfisema congénito y de todas las personas de 65 o más años.³⁵⁷ También indica la **vacunación antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (VNP)** en personas mayores de 65 años y en adultos de cualquier edad con enfermedades pulmonares crónicas.³⁵⁸

Recomendaciones sobre vacunación de las Guías: GOLD recomienda que se ofrezca vacunación contra influenza y neumococo a todos los pacientes con EPOC. La vacunación **antigripal** puede reducir enfermedades graves (como infecciones del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización³⁵⁹) y muerte en EPOC;³⁶⁰⁻³⁶² siendo más efectivas las a virus muerto o vivo inactivados³⁶³ en los pacientes de edad avanzada.³⁶⁴ Las cepas se ajustan cada año.³⁶⁵ También recomienda la VNP ante EPOC a partir de los 65 años y también en los más jóvenes con condiciones comórbidas significativas, como la enfermedad cardíaca.³⁶⁶⁻³⁶⁸ La vacuna ha demostrado reducir la incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con EPOC menores de 65 años con un VEF₁<40% del predicho.³⁶⁹

GesEPOC recomienda la **vacunación antineumocócica** (en particular VNC) en la EPOC, por el riesgo elevado de ENI.^{370,371}

NICE cita la cohorte de Nichol y col. en personas de edad avanzada con enfermedad pulmonar crónica, encontrando que la **vacuna antigripal** reduce el 52% las hospitalizaciones tanto por neumonía como por influenza (RR ajustado 0,48; p=0,008) y una reducción del 70% en el riesgo de muerte (OR ajustado 0,30; p<0,001).³⁷² Otra cohorte de la misma autora encontró que la **vacunación antineumocócica** reduce el 43% de hospitalizaciones por neumonía e influenza (RR ajustado 0,57 IC95% 0,38-0,84) y una reducción del 29% en el riesgo de muerte por todas las causas (RR ajustado 0,71 IC95% 0,56-0,91).³⁷³ En otro estudio de cohorte, esta autora halló que la **vacunación conjunta contra la influenza y neumococo** redujo en 63% (IC95% 29-80%) el riesgo de hospitalización por neumonía, y en 81% (IC95% 68-88%) el riesgo de muerte.³⁷⁴ En una RS de la Colaboración Cochrane (Poole, 2006),³⁷⁵ se halló que la vacuna **antigripal** en pacientes con EPOC resultó en una reducción significativa en el número total de exacerbaciones por sujeto vacunado en comparación con el placebo (DMP -0,37 IC95% -0,64 a -0,11; p=0,006). Con respecto a hospitalizaciones dos estudios no encontraron diferencia significativa entre la vacunación y placebo (OR 0,33 IC95% 0,09-1,24; p=0,52).

Vacuna antineumocócica. Se conoce que la ENI (sepsis y meningitis) es más frecuente en personas con diabetes, enfermedad pulmonar crónica (62,9 casos/100.000 personas), enfermedad cardíaca crónica y abuso de alcohol.³⁷⁶ También los fumadores presentan mayor riesgo de neumonía neumocócica bacteriémica (OR 2,2 IC95% 1,7-3,0) y de ENI (OR 4,1 IC95% 2,4-7,3).³⁷⁷ Una RS de la Colaboración Cochrane encontró efectividad de

VNP (14 y 23 valente) para ENI (OR 0,26 IC95% 0,14-0,45), y la neumonía de cualquier causa en países de bajos ingresos (OR 0,54 IC95% 0,43-0,67) pero sin un efecto claro para los países de altos ingresos en la población general y los adultos con enfermedad crónica (OR 0,93 IC95% 0,73-1,19).³⁷⁸ Otra RS Cochrane que evaluó la eficacia de la vacuna en pacientes EPOC (Walters, 2010) no encontró efecto protector contra la neumonía (OR 0,72 IC95% 0,51-1,01) ni contra las exacerbaciones de la EPOC (OR 0,58 IC95% 0,30-1,14).³⁷⁹ Calidad de evidencia alta.

Un ECA de la **VNP 23 serotipos en pacientes EPOC** (56% con VEF₁ > 40% predicho) encontró una disminución de la incidencia de neumonía (vacuna 0/298; control 5/298; p=0,03). La eficacia de la vacuna fue del 24% (IC95% -24 a 54; p=0,33) sin diferencias en el tiempo al primer episodio de neumonía como tampoco en las tasas de ingreso hospitalario, la duración de la hospitalización y la mortalidad. El NNT para prevenir 1 evento de neumonía fue de 10 (IC95% 6-31) para la vacunación en menores de 65 años, y NNT=3 (IC95% 2-4) para estos pacientes si también tenían obstrucción severa del flujo aéreo. Los efectos son mayores para el subgrupo de menores de 65 años con VEF₁ menor del 40% predicho en quienes el porcentaje acumulado de pacientes sin neumonía (por neumococo y de etiología desconocida) a través del tiempo fue significativamente menor en el grupo vacunado: menores de 65 años (log-rank test 6,68; p=0,0097); VEF₁ inferior al 40% del predicho (log-rank test 3,85; p=0,0498); <65 años de edad y VEF₁ <40% eficacia del 91% IC95% 35-99; p=0,002. VNP Redujo 80% el riesgo de adquirir neumonía en menores de 65 años (HR 0,19 IC95% 0,06-0,66; p=0,01).³⁶⁹ La vacuna no resultó eficaz en pacientes EPOC de 65 años o más (HR 1,53 IC95% 0,61-2,17; p=0,66). Calidad de evidencia alta.

El reciente ECA CAPITA (Holanda), en inmunocompetentes mayores de 65 años de la comunidad, la VNC 13 serotipos comparado con placebo, mostró una eficacia del 45,6 % IC95% 21,8-62,5 para la prevención de un primer episodio de NAC neumocócica confirmada por los serotipos cubiertos por la vacuna, del 45% (IC95% 14,2-65,35) en prevención de un primer episodio de NAC no bacteriémica no invasiva confirmada, y del 75% (IC95% 41,4-90,8) para un primer episodio de enfermedad neumocócica invasiva.³⁸⁰ La vacuna no previno un primer episodio de NAC por cualquier causa ni tuvo impacto en la mortalidad. No se apreció mayor frecuencia de eventos adversos significativos en el grupo vacunado. Calidad de evidencia alta.

Vacuna antigripal. Una evaluación de tecnología sanitaria³⁸¹ sobre vacunas en EPOC encontró basándose en los resultados de un ECA que la vacunación antigripal se asoció significativamente con menos episodios de enfermedades respiratorias agudas relacionadas con la influenza (RR 0,2 IC95% 0,06-0,70; p=0,005).³⁶⁰ La efectividad de la vacuna fue del 76%. Para las categorías de la EPOC leve, moderada o severa, la efectividad de la vacuna fue del 84%, 45% y 85% respectivamente. No se hallaron diferencias en la tasa de hospitalizaciones, requerimiento de ventilación invasiva, y en el subanálisis por severidad de la EPOC. El grupo de personas vacunadas presentó un número significativamente mayor de reacciones adversas locales (vacuna 27%, placebo 6%, p=0,002), como hinchazón y prurito. No hubo diferencias entre grupo vacunado y

control en la presencias de reacciones sistémicas como dolor de cabeza, mialgia, fiebre y erupciones en la piel.

En relación al costo efectividad, un estudio³⁶¹ calculó que de cada 100 pacientes con EPOC leve, moderada o severa vacunados, el ahorro de costes serían progresivos, es decir, la vacunación era muy rentable, pero más aún en aquellos con EPOC más severa.

R 32. Lisados bacterianos.

ALAT 2014 emite recomendación fuerte en contra del uso de lisados bacterianos orales para prevenir exacerbaciones en EPOC basado en las RS y MA siguientes.

La RS, de Steurer-Stey (30 ECA, n=1.971), demostró que los lisados bacterianos purificados orales mejoran los síntomas en pacientes con Bronquitis Crónica y EPOC. No hay evidencia suficiente de que prevengan exacerbaciones. Los efectos adversos cutáneos y urológicos son comunes.

Dos ECA (n=731) de metodología apropiada con reporte de exacerbaciones, no encontraron eficacia para prevención de exacerbaciones con lisado bacteriano oral OM-85BV (RR 0,83 IC95% 0,55-1,25; NNT=15,4 IC95% 5,5 - ∞; NND 27,5). La duración media de exacerbación (2 ECA, n=163) fue menor con el extracto bacteriano OM-85BV (DMP -2,7 días IC95% -3,5 a -1,8). Los extractos bacterianos OM-85BV mejoran los síntomas evaluados por un observador (5 ECA homogéneos, n=591; p=0,06) RR 0,57 IC95% 0,49-0,66; NNT=4 IC95% 2,8-5,4, y también mejoran los síntomas evaluado por los pacientes (2 ECA, n=344) RR 0,44 IC95% 0,31-0,61; NNT=50 IC95% 3,0-5,9. Tampoco reducen las internaciones (1 ECA) respecto a placebo (RR 0,70 IC95% 0,46-1,06; NNTB=14; IC95% 8,0 a ∞; NNTD=72).

Reacciones adversas. Se reportó picazón o erupción cutánea en el 3,3% (4 ECA, n=802) que recibieron extractos activos contra 1,0% en el grupo control (OR 2,94 IC95% 1,12-7,69; NND 50 IC95% 14-161). Se reportaron problemas urológicos (2 ECA, n=671) en 8% del grupo tratamiento contra 3,0% en el grupo control (OR 2,62 IC95% 1,35-5,11; NND 22 IC95% 10-61).³⁸²

Un MA (15 ECA, n=2.557) evaluó la eficacia de los polivalentes bacterianos por lisado mecánico (PBLM) en la prevención de infecciones de las vías respiratorias en comparaciones aleatorias de PBLM (activo) con placebo o ningún tratamiento (control). El efecto global a favor de PBLM para infecciones respiratorias recurrentes (7 ECA, n=932) RR -0,502 IC95% -0,824 a -0,181; p=0,002 no se observó en la EPOC o bronquitis crónica (ECA 3, n=640) RR -0,404 IC95% -0,864 a 0,057; p=0,086.³⁸³

R 33 a 37. Exacerbaciones.

Broncodilatadores. No hay ECA que evalúen BD de acción corta o larga o CI en exacerbaciones (agudo). Sin embargo, por su enorme impacto en el tratamiento de los

síntomas, todas las GPC recomiendan fuertemente BD inhalados de acción corta como primera elección (β_2 adrenérgicos, con o sin BD anticolinérgicos), tanto en nebulizaciones como en inhaladores (si se usan con espaciador y buena técnica).

Corticoides sistémicos (CS). La literatura y las GPC apoyan el uso de CS por acortar el tiempo de recuperación, mejoran el VEF_1 y la PaO_2 y reducir el riesgo de recaída temprana, la falla terapéutica y el tiempo de internación.³⁸⁴⁻³⁹¹

La RS y MA de Cheng y col. mostró que CS reducen significativamente la falla terapéutica (RR 0,58 IC95% 0,46–0,73) y mejoran el VEF_1 (0,11 L IC95% 0,08–0,14 L). Niewoehner y col. y Davies y col.^{385,388} encontraron una significativa menor duración de las hospitalizaciones a favor de los corticoides, no así Maltais y col.³⁸⁷ en un MA (5 ECA) no encontró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad.³⁹² Pero si aumenta 2,7 veces otros EA comparado con placebo (3 ECA). Las GPC recomiendan hasta 14 días de tratamiento por no existir ventajas al usarlo más tiempo. Una RS (7 estudios, n=288) evaluó³⁹¹ tratamientos cortos de 3 a 5 días, y largos entre 10 a 15 días. El riesgo de falla terapéutica no se modificó significativamente durante el tratamiento, pero el IC95% fue demasiado amplio para concluir equivalencia (OR 0,94 IC95% 0,38 a 2,36; 3 estudios, n=158). Dosis: la RS y MA de Cheng y col. (12 estudios, n=1.172) evaluó dosis altas de CS (equivalentes a prednisona >80 mg/d) comparado con dosis bajas (30 a 80 mg/d).³⁹³ Las dosis mayores no mostraron superioridad.

No hay evidencia de beneficio del tratamiento parenteral por sobre el oral en la falla terapéutica, recaídas o mortalidad, pero si un incremento en los efectos adversos.

Antibióticos. Una RS (16 ECA, n=2.068) evaluó el uso de antibióticos contra placebo en la exacerbación de la EPOC.³⁹⁴ En pacientes ambulatorios (exacerbaciones leves a moderadas) hubo evidencia de baja calidad que los antibióticos reducían estadísticamente el riesgo de falla terapéutica entre los siete días y un mes luego del inicio del tratamiento (RR 0,75 IC95% 0,60-0,94; $I^2=35\%$). Sin embargo, no reducían significativamente cuando el MA se restringía a los fármacos actualmente utilizados (amoxicilina-clavulánico, timetoprima/sulfametoxazol, doxiciclina, penicilina; RR 0,80 IC95% 0,63-1,01; $I^2=33\%$). Evidencia de moderada calidad mostró que la incidencia de efectos adversos fue mayor para los antibióticos (OR 1,53 IC95% 1,03-2,27).

Posteriormente el ECA de Llor y col. en reagudización leve a moderada ($FEV_1 >50\%$) mostró que amoxicilina-clavulánico (500/125 mg/3 veces al día) produce mayor tasa de curación y menores recurrencias que placebo.³⁹⁵ El esputo purulento era el mejor signo sobre la necesidad de antibióticos.

Magnesio nebulizado. Una RS (4 ECA) evaluaban nebulizaciones de salbutamol con solución fisiológica o con sulfato de magnesio en las exacerbaciones,³⁹⁶ no observándose diferencias significativas en el VEF_1 o en la necesidad de hospitalización.

R 38 a 40. Depresión y ansiedad.

En los últimos años ha cobrado importancia la identificación y tratamiento de la depresión y ansiedad en la EPOC. NICE ya aportaba datos de su mayor prevalencia en quienes presentan obstrucción severa, menor reversibilidad y mayor limitación a la AF, no así en el total de la población con EPOC. En una RS (10 estudios no controlados y de casos y controles) las prevalencias variaron entre 6 y 42%.³⁹⁷ En un estudio de casos y controles³⁹⁸ (n=521), el 21,6% de los pacientes EPOC tenían depresión, 25% de los severos ($VEF_1 < 50\%$), 19,6% de los leves y moderados y 17,5% de los controles. En el análisis multivariable, no se asoció depresión en el grupo total de EPOC (OR 1,5 IC95% 0,8-2,6) pero en el grupo de EPOC severa hubo 2,5 veces más riesgo (OR 2,5 IC95% 1,2-5,4). En otro estudio de cohorte y corte transversal³⁹⁹ (n=137) se encontró 18% con ansiedad clínica y 42% con depresión clínica. Se apreció que el riesgo de depresión aumentaba significativamente en pacientes EPOC con limitación severa a la actividad física (OR 5,6 IC95% 1,6-19,9)³⁹⁸ y que los pacientes EPOC con depresión identificada por cuestionario GMS habían tenido más internaciones en el año anterior (60 contra 35%, $p=0,007$).³⁹⁹

Dentro de las guías más recientes, GOLD 2014 indica que amerita la búsqueda específica de síntomas de depresión y ansiedad porque son mayores y frecuentes en la EPOC⁴⁰⁰⁻⁴⁰² y se asocian con mayor riesgo de exacerbaciones y peor estado de salud.⁴⁰³ No existe evidencia de que el tratamiento de la depresión deba ser distinto en la EPOC que en el resto de la población; y tampoco se trata la EPOC de distinta forma si hay depresión o ansiedad. Debe evitarse el roflumilast en pacientes con depresión. El ejercicio físico es útil en la depresión.⁴⁰⁴

La peor evolución ligada a la EPOC y a la comorbilidad depresión, tanto en mortalidad como otros resultados relevantes (ej. exacerbaciones) fue corroborada en una RS y MA reciente, de estudios longitudinales en adultos.⁴⁰⁵ La presencia de depresión o ansiedad (16 estudios, n=28.759) aumentó consistentemente el riesgo de EPOC (RR 1,43 IC95% 1,22-1,68), en especial en estudios de alta calidad y en población ≤ 66 años ($I^2=56,5\%$), con seguimiento de 1 a 8 años. La presencia de la depresión como comorbilidad aumentó el riesgo de mortalidad (RR 1,83 IC95% 1,00-3,36), en especial en hombres ($I^2=70,2\%$). La ansiedad o distrés psicológico aumentó el riesgo de EPOC y mortalidad en la mayoría de los estudios (RR 1,27 IC95% 1,02-1,58; $I^2=21,8\%$). La EPOC aumentó de forma consistente el riesgo de depresión (RR 1,69 IC95% 1,45-1,96; $I^2=70,8\%$) en 6 estudios, incluyendo 7.439.159 participantes seguidos de 1 a 35 años.

Tratamiento con psicoterapias. NICE aportó una RS sobre intervenciones psicológicas⁴⁰⁶ que no mostró efectividad en EPOC.⁴⁰⁶ Sin embargo una reciente RS y MA que realizó 30 comparaciones (29 ECA, n=2.063) evidenció que las intervenciones psicológicas multicomponente y de mejora del estilo de vida se asociaron a pequeñas reducciones de los síntomas de depresión (DME 20,28 IC95% 20,41-20,14) y ansiedad (DME 20,23 IC95% 20,38-20,09). Cuando incluían ejercicio mostraron efectos significativos

para depresión (DME 20,47 IC95% 20,66-20,28) y para ansiedad (DME 20,45 IC95% 20,71-20,18).⁴⁰⁴ Estos resultados son confirmados por una actualización de esta RS que incluyó 34 ECA (n = 2577), en que se apreció una reducción modesta de los síntomas depresivos de las intervenciones multicomponente (DME -0,30 IC95% -0,41 a 0,19).⁴⁰⁷ Otra RS de 12 estudios encontró que la combinación de ejercicio e intervenciones psicológicas comparada contra control mejoró la depresión (DME -0.46 a -0.18), efecto que fue inconsistente en la comparación con comparaciones activas (DME -0.11 a 1.27).⁴⁰⁸

Tratamiento con fármacos. En un ECA (n=36), la nortriptilina superó al placebo, mejorando los síntomas anímicos (77% contra 12%).⁴⁰⁹ Los valores de la escala de depresión HAM-D mejoraron un 60% en el grupo que recibió tratamiento (29,6±7,6 a 12,6±6,9) y 17% en el grupo placebo (29,5±6,4 a 22,8±11,3; p=0,01). La ansiedad mejoró en el grupo tratado con un 45% de reducción de la escala pRAS (*Perceived Restorativeness for Activities Scale*) (54,3±17 a 29,9 ±11,4) contra 4% en el grupo placebo (47,4±21,5 a 45,3±28,6) p< 0,005. La oxigenoterapia mejoró la ansiedad pero no la depresión en un grupo pequeño de pacientes hipóxicos.⁴¹⁰ En un estudio se encontró que la mayoría de los pacientes no querían recibir fluoxetina (72% de 57 pacientes entre 60 y 89 años), por temor a los EA o al desarrollo de adicción.⁴¹¹

Tratamiento con rehabilitación respiratoria. GesEPOC incluyó una RS (6 ECA), que encontró efectividad de la RHR ante depresión en EPOC moderada o severa, con seguimiento entre 5 y 12 semanas, pero al cabo de un año, las diferencias no fueron significativas.⁴¹² También se observó una reducción pequeña, pero significativa, de la ansiedad. En un ECA pequeño posterior a la RS, evidenció que dos meses de RHR, mejoraron significativamente las puntuaciones de depresión, disnea y calidad de vida con respecto a su situación basal. También mejoraron la ansiedad, sin que se alcanzase la significación estadística.⁴¹³ La guía de la BTS aporta un MA (6 ECA) que concluyó que la RHR es más efectiva que el cuidado habitual para disminuir ansiedad y depresión.⁴¹² El mayor peso lo aporta el ECA de Griffiths y col,⁴¹⁴ que comparó la rehabilitación respiratoria (n=99) y el cuidado habitual (n=101), encontrando mejorías significativas de ansiedad y depresión medidos por la escala HADS. Calidad de la evidencia de alta para RHR, alta antidepressivos, y multicomponente con AF. Baja a moderada para prevalencia.

R 40 y 41. Alfa 1 antitripsina.

Diagnóstico

La GPC canadiense seleccionada sobre déficit de AAT y EPOC,²³ incluyó 7 estudios relevantes para la búsqueda de casos. Un estudio de dos poblaciones (fumadores > 40 años y otra de EPOC) mostró asociación entre enfisema más severo en TC y déficit de AAT en personas con tabaquismo menor a 20 paquetes/año.⁴¹⁵ Otros estudios no encontraron asociación ante asma o bronquiectasias y el déficit.⁴¹⁶⁻⁴²¹

La GPC NICE en cuanto al diagnóstico afirma que el déficit de AAT es una causa infrecuente de EPOC (2% de los casos), presentando gran variabilidad en la presentación clínica. Recomienda su determinación ante EPOC de inicio precoz (antes de los 40 años), mínima historia tabáquica o historia familiar, y la derivación de los casos a centros especializados.

GOLD cita un documento de la OMS que recomienda la pesquisa de déficit de AAT en regiones con elevada prevalencia de la alteración genética: cribaje neonatal en poblaciones de origen caucásico, siendo el cribaje más útil en descendientes de personas afectadas y que en países de medianos a bajos recursos se podrían implementar programas limitados de cribaje neonatal.⁴²² El mismo documento afirma que la costo-efectividad del cribaje de adultos es bajo. La evidencia discutida en el documento proviene del centro de detección de deficiencia de AAT de Salt Lake City, EE.UU. en donde entre personas con bronquitis crónica, enfisema y asma 3% tenían deficiencia de AAT. La Guía GOLD describe a los pacientes con sospecha de déficit de AAT como EPOC de inicio precoz (< 45 años) con enfisema en lóbulos inferiores y con antecedentes familiares.

Calidad global de la evidencia para cribaje diagnóstico: baja.

Tratamiento

NICE no recomienda el tratamiento de reemplazo con prolastina, derivada de plasma humano. La recomendación se apoya en un ECA de Dirksen y colaboradores que incluyó 56 casos de EPOC con déficit de AAT con VEF₁ entre 30 y 80% del predicho (media 49,4% predicho).⁴²³ El estudio se diseñó con poder para detectar una caída del 50% del VEF₁, con seguimiento a 3 años, pero sin poder para detectar cambios en la densidad de los pulmones medida por TC que sin embargo encontró una disminución de la tasa de pérdida de tejido pulmonar en los pacientes tratados. No se encontraron diferencias significativas para la tasa de caída del VEF₁ a tres años (25,2 DS 22 ml por año en el placebo y 26,5 DS 15,1 ml por año en la intervención). También se cita un registro multicéntrico de pacientes con 1.126 casos, el reemplazo con prolastina se asoció a menor mortalidad en pacientes tratados con VEF₁<50% (Razón de riesgos 0,64 IC95% 0,43-0,94). No se apreció tampoco efecto en el VEF₁.⁴²⁴ Este estudio debe considerarse con cautela por tratarse de una cohorte retrospectiva de casos seleccionados cuyos resultados pueden no ser generalizables, ya que la asignación de tratamiento estuvo asociada a la severidad de la enfermedad lo que sugiere fuertemente la existencia de un sesgo y existió elevada pérdida de pacientes. Además, no se evaluó la influencia de otros tratamientos concomitantes.

El grupo elaborador de esta guía admite que es muy difícil realizar ECA de esta patología por necesitarse grandes números muestrales, seguimientos prolongados y alto costo de la intervención.

GOLD señala que pacientes jóvenes con déficit establecido de AAT y enfisema severo podrían ser candidatos a reemplazo. La terapia es muy cara, no está disponible en todos los países y no se recomienda en EPOC sin déficit de AAT.

La GPC canadiense²³ valora evaluó dos ECA, el ya citado de Dirksen y otro ECA de 77 casos del mismo autor de casos con déficit de AAT y EPOC (VEF₁ 25 a 80% del predicho, media 46,6%) que mostró una tendencia no significativa a favor del grupo tratado (DM de la pendiente del percentilo 15° de la densidad pulmonar 0,857; p=0,07). No hubo diferencias en el VEF₁, la frecuencia de exacerbaciones y la CVRS (SGRQ).⁴²⁵ Los resultados de los dos estudios fueron incluidos en un MA que mostró que el tratamiento preservaba el tejido pulmonar en la TAC, con una diferencia por tratamiento de 2,297 (IC95% 0,669-3,926; p=0,006) pero sin cambios en la declinación del VEF₁.⁴²⁶ Otro MA que incluyó un ECA, 3 estudios no aleatorizados y un estudio pre/post encontró que el tratamiento se asoció a una caída más lenta del VEF₁ (13,4 ml/año IC95% 15-25,3 ml/año) siendo el efecto más marcado en el subgrupo de VEF₁ entre 30 a 65% del predicho (17,9 ml/año IC95% 9,6-26,1 ml/año).⁴²⁷ Finalmente cita una revisión de la Colaboración Cochrane de ECA no encontró beneficio sobre la caída del VEF₁, la DLco, las exacerbaciones o la CVRS. No se encontraron datos de mortalidad. La densidad pulmonar se deterioró menos en el grupo tratado que en el placebo (diferencia de 1,14 gr/L IC95% 0,14-2,14 gr/L; p=0,03). Concluye que el tratamiento puede ser considerado para obtener beneficios en la densidad pulmonar y eventualmente en la mortalidad (Recomendación débil).⁴²⁸

El MA antes mencionado de Gotzsche y col. incluyó 140 pacientes y encontró diferencias no significativas en los resultados clínicos (para deterioro del VEF₁ -20 ml/año IC95% -41 a 1, p=0,06, para deterioro de la DLco diferencia -0,06 mmol/min/kPa por año IC95% -0,17 a 0,05 p=0,31) salvo la densidad pulmonar, por lo que concluye que el tratamiento no puede recomendarse.⁴²⁸

Un ECA reciente evaluó la prolastina a 60 mg/kg endovenosa semanal por dos años para la eficacia en la disminución de la densidad pulmonar. Se incluyeron pacientes de entre 18 y 65 años con déficit severo de alfa1 antitripsina (11 mM), no fumadores, con VEF₁ entre 35 y 70% (n=93 tratados y 87 placebo). La tasa anual de pérdida de densidad pulmonar medida por tomografía a la máxima capacidad pulmonar y la capacidad residual funcional combinadas no mostró diferencias estadísticamente significativas (diferencia 0,62 g/L/año IC95% -0,02 a 1,26; p=0,06). Sólo se apreció un resultado positivo cuando se midió la caída de densidad pulmonar a capacidad pulmonar total. La relevancia clínica de estos desenlaces requiere mayor investigación.⁴²⁹

Calidad global de la evidencia: moderada para mejoría de la densidad pulmonar, baja para mortalidad.

ESTRATEGIAS PARA FACILITAR LA APLICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Intervenciones para ayudar a dejar de fumar

- Síntesis de evidencia cesación en EPOC
- Intervención breve
- Intervención motivacional

Síntesis de evidencia de cesación en EPOC

La cesación tabáquica es una de las medidas que han demostrado disminuir la mortalidad y la morbilidad, al disminuir la velocidad de deterioro de la función respiratoria. La GPC Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco⁹ sintetizó la evidencia a favor del tratamiento de fumadores con EPOC. Un MA de 9 ECA con seguimiento a un año estimó que las tasa de cesación en esta población son del 3,3% para la intervención breve, 6,4% para el tratamiento intensivo y 13,2% para la farmacoterapia (OR 2,4, 4,7 y 9,8 respectivamente comparados contra el cuidado habitual).⁴³⁰ De forma similar, otro MA de ECA mostró que la combinación de tratamiento de modificación del comportamiento y la terapia de reemplazo nicotínico aumentaban de forma muy marcada las posibilidades de cesación (OR 5,08 IC95% 4,32-5,97). La combinación de bupropión y de tratamiento comportamental también resultaron efectivas (OR 3,32 IC95% 1,53-7,21). El tratamiento de modificación comportamental aislado no demostró efectividad (OR 1,82 IC95% 0,96-3,44).⁴³¹ Este efecto se mantiene en RS actualizadas para fumadores con EPOC.⁴³²

Un ensayo clínico demostró efectividad de vareniclina comparada con placebo en pacientes EPOC leves a moderados (OR 4,08 IC95% 2,13-7,67). En este estudio se registró un evento cardiovascular grave en un paciente tratado, pero no se registraron otros efectos adversos significativos.⁴³³ Se recomienda sopesar el beneficio de esta medicación con el riesgo de potenciales efectos adversos.

Intervención breve

¿Qué rastrear?

En cada consulta de manera sistemática por todo el equipo de salud.

- fumadores activos de todos o algunos días.
- nivel de dependencia:
 - cantidad de cigarrillos/día,
 - cuánto tiempo tarda después de despertarse en fumar su primer cigarrillo
- el estado de motivación para dejar de fumar (el 70% está planeando dejar):
 - preparado para intentarlo en el próximo mes,

- piensa que lo intentará en los próximos 6 a 12 meses,
- piensa dejar en un futuro pero no sabe cuándo,
- no piensa dejar de fumar.
- personas que dejaron en los últimos 6 a 12 meses (prevención de recaídas).
- fumador pasivo.

¿Quién es fumador activo?

- Actualmente ¿fuma usted cigarrillos (u otro tipo de tabaco) diariamente, algunos días o no fuma?
- ¿A qué edad comenzó a fumar?

Más del 99% de los fumadores consumen cigarrillos. Un pequeño porcentaje fuma pipa, cigarrillos armados, cigarros o habanos. Por otro lado, si bien mascar tabaco es muy infrecuente (0.2%) esta práctica estaría en crecimiento.

Si una persona fumó al menos 100 cigarrillos en su vida pero actualmente NO fuma y dejó de fumar hace más de 1 año, se considera Exfumador. Si no fumó al menos 100 cigarrillos es un nunca fumador.

¿Quién es un fumador pasivo?

Preguntar:

- En su entorno, ¿fuman en presencia suya en lugares cerrados (trabajo, casa, auto, otros)?

Fumador pasivo es quien se encuentra expuesto al humo ambiental de tabaco en el hogar, vehículos, trabajo u otros ambientes cerrados. Todavía la mitad de la población refiere estar expuesto al humo ajeno. El 10% de las muertes de causas vinculadas al tabaco ocurren en fumadores pasivos.

Promueva vivir en ambientes libres de humo de tabaco (ALH) para prevenir enfermedades.

Luego de **Averiguar** si es fumador:

Aconsejar la cesación con un consejo claro, firme y personalizado asociado a la situación clínica del paciente; explicar los beneficios a corto y a largo plazo de dejar de fumar y transmitir que existen tratamientos efectivos que pueden ayudarlo.

El consejo debe dirigirse a dejar de fumar completamente, porque fumar pocos cigarrillos sigue generándole importantes riesgos para la salud.

Ejemplo:

“Como tu médico, te aconsejo dejar de fumar. Es la decisión más importante que puedes tomar para cuidar tu salud. Muchas personas lo logran diariamente y antes de

intentarlo sentían que era imposible. Dejar de fumar rejuvenece. Te vas a liberar de una adicción y a sentirte mejor. Yo te puedo ayudar. Mientras que te terminas de hacer la idea, fuma siempre afuera, no fumes ni en el auto ni en ningún lugar cerrado”.

Utilice el estilo motivacional de la atención ya que esto aumenta la tasa de éxito:
(ver cuadro en el anexo)

- exprese empatía y escuche de manera reflexiva,
- ayude a tomar conciencia de las consecuencias de fumar y su discordancia con el nivel de salud deseado,
- evite discutir ya que esto genera mayor resistencia y hace que la persona no se sienta comprendida,
- fomente la autoeficacia manifestando confianza en la posibilidad de éxito.

Se recomienda al equipo de salud utilizar la entrevista motivacional como estilo de atención para estimular el abandono y también durante todas las etapas del tratamiento.

Asistir preguntando si está dispuesto a hacer un intento serio y en qué plazo.

PARA QUIENES ESTÁN DISPUESTOS A DEJAR EN EL PRÓXIMO MES:

Si está disponible, articule con un servicio de cesación intensivo para aumentar el tiempo de intervención, ya que a mayor tiempo y número de contacto interpersonales, mayor es el aumento de las tasas de cesación.

Ayudar con herramientas conductuales y ofrecer opciones farmacológicas

Como parte de la consejería para la modificación del comportamiento se recomienda utilizar los siguientes componentes psicoterapéuticos:

- 1) Desarrollo de habilidades, resolución de problemas y técnicas de afrontamiento del estrés.
- 2) Brindar acompañamiento y estímulo.
- 3) Apoyo social.

- Pídale que realice un listado personal de lo que ganará al dejar de fumar.
- Brinde una planilla de auto-registro del consumo para que anote en qué momentos fuma y así poder ver a qué situaciones se asocia (ej. el estrés, los sentimientos negativos, la compañía de con otros fumadores, beber alcohol o café o mate o bebidas cola).
- Brinde información de consejería práctica con materiales impresos o grabaciones (ej.: manual de autoayuda (www.msal.gov.ar/tabaco) con estrategias sencillas como

lavarse los dientes, tomar agua, llamar a alguien por teléfono, leer, realizar actividad física, tomar algo frío, realizar respiraciones profundas, y otras.

- Propóngale una fecha cercana para dejar completamente (Día D).
- Dé a conocer la línea gratuita de ayuda al fumador con acceso desde todo el país **0800-999-3040**.
- Haga hincapié en los beneficios que comenzarán a ocurrir desde el momento en que deje de fumar.
- Trabaje sobre los motivos personales para dejar de fumar. Interrogue acerca de las preocupaciones y las dudas relacionadas con el abandono del cigarrillo y valore los logros conseguidos hasta ese momento (ALH, no realizar acopio de cigarrillos).
- Informe sobre la naturaleza adictiva del tabaquismo y sobre las claves para el éxito. Informar sobre los síntomas de abstinencia:
 - Ganas intensas de fumar. Cefalea.
 - Disforia, inquietud, nerviosismo.
 - Aumento del apetito, insomnio, somnolencia.
 - Palpitaciones y sudoración.
- Recuérdele que la sensación intensa de fumar dura sólo 1 a 2 minutos. Las mismas serán cada vez más tenues y menos frecuentes en la medida en que transcurren más días sin fumar (craving).

Ofrezca tratamiento farmacológico efectivo: terapia de reemplazo nicotínico (TRN) y bupropión como primera línea; o vareniclina (ver guía nacional en www.msal.gov.ar/tabaco).

- El grado de dependencia orientará la dosis y la necesidad de combinación de fármacos (no usar sistemáticamente en fumadores de 10 o menos cigarrillos).
 - Tenga en cuenta que cada cigarrillo libera 1 a 2 mg de nicotina.
 - El día D se refiere a una fecha concreta a corto plazo desde la que deja de fumar totalmente.
- **Terapia de reemplazo nicotínico (TRN):** incluyen parches, chicles, comprimidos y spray nasal. Precaución dentro de las 2 semanas de un infarto agudo de miocardio o arritmias graves o angina inestable.

Parches de nicotina 7, 14, 21 mg/día (venta libre):

- Desde el día D, uno por día **durante 8 semanas**.
- Modo de uso: aplicar sobre piel sana y rotar lugar de aplicación del nuevo parche cada día.
- **Alta dependencia:** 21 mg/día o más (usando más de un parche), o asociar los parches con otros modos de presentación de TRN, o asociar parches con otras opciones farmacológicas.
- Efectos adversos más frecuentes: alteración del sueño (sacar por la noche), sueños vívidos, reacciones cutáneas leves.

Chicles de nicotina de 2 y 4 mg (venta libre):

- Desde el día D: 1 chicle cada 1 o 2 hs (dosis máxima 24 chicles/día) durante 6 semanas.
- Modo de uso: masticar el chicle lentamente hasta obtener un sabor picante, dejar el chicle en el carillo en reposo varios minutos y luego volver a masticar hasta obtener el sabor picante. Repetir esto hasta que el chicle pierda el sabor. Evitar alimentos y bebidas ácidas (cítricos, café, mate) desde 15 min antes y durante su uso.
- **Alta dependencia:** chicles de 4 mg solos o asociados a otras TRN.
- Efectos adversos más frecuentes: hipo, eructos, dispepsia, dolor de la articulación temporomandibular.

Comprimidos dispersables de nicotina de 2 y 4 mg (venta libre):

- Desde el día D: 1 comp. cada 1 o 2 hs (dosis máxima 24 comp./día) durante 12 semanas.
- Modo de uso: dejar que se disuelva en la boca (no tragar ni masticar). Evitar alimentos y bebidas ácidas (cítricos, café, mate) desde 15 minutos previos y durante su uso.
- **Alta dependencia:** comp. de 4 mg solos o asociados a otras TRN.
- Efectos adversos más frecuentes: hipo, náuseas y pirosis. Cefalea y tos en los de 4 mg.

Spray nasal de nicotina (prescripción bajo receta):

- Una aplicación (0,5 mg) en cada fosa nasal (total 1 mg por dosis) una a dos veces por hora. Aumentar de acuerdo a los síntomas de abstinencia (mínimo 8; máximo 40 dosis/día (5 dosis/hora)) por 12 semanas.
- Modo de uso: aplicar hacia el tabique nasal y no inhalar. Evitar en pacientes con hiperreactividad bronquial. Usar con precaución en arritmias graves, angina inestable y dentro de las 2 semanas de un infarto agudo de miocardio.
- Utilizarlo especialmente en fumadores con alta dependencia no asmáticos ni adictos a sustancias.
- Su eficacia es algo superior a otras formas de TRN, facilita el manejo del *craving* pero presenta más riesgo de generar adicción al spray.

• Bupropión comprimidos de liberación prolongada de 150 mg (receta archivada):

- Modo de uso: comenzar 7 a 14 días antes del día D con 1 comp de 150 mg /día (preferentemente por la mañana) y completar 7 a 12 semanas. En caso de 300 mg/día, la segunda dosis 8 hs después de la primera.
- Contraindicaciones: epilepsia, alguna convulsión alguna vez en la vida, antecedente de traumatismo de cráneo grave (fractura craneana, pérdida de conocimiento prolongada). Trastornos de la conducta alimentaria. Cualquier situación clínica o fármacos que predisponga a convulsiones (ej. hipoglucemiantes, insulina, teofilina, antipsicóticos, antidepresivos, corticoides sistémicos). Ingesta de IMAO. Alcoholismo activo. Precaución: Diabetes, antirretrovirales.

- Efectos adversos más frecuentes: el efecto adverso más grave es la aparición de convulsiones (1/10.000). Los más frecuentes: alteración del sueño, boca seca, cefalea, prurito, reacciones alérgicas. Advertencia: se describen en algunos casos ánimo deprimido y agitación y aparición de hipertensión durante el tratamiento.

Acompañar en el seguimiento del paciente.

Es importante que el profesional de la salud programe consultas con el paciente:

- Al menos 4 a 8 consultas en un periodo de 3 a 6 meses para alcanzar y mantener la cesación.
- Volver a intentar la cesación en el caso que vuelva fumar: no se requiere un tiempo de latencia. Guiarse por la motivación y la situación clínica.
- En aquellos casos en los que el paciente no alcanzó la cesación se recomienda volver a evaluar el estado de motivación y realizar nuevamente una intervención motivacional.

Intervención motivacional

Expresar Empatía	• Recuerde que la aceptación facilita el cambio y aumenta la autoestima • Comprenda los sentimientos y perspectivas de los fumadores sin juzgar, criticar o culpabilizar: la ambivalencia es normal. • Trate al fumador como un aliado y no como un oponente. • Use preguntas abiertas para facilitar el diálogo y explorar la importancia que tiene para la persona el consumo de tabaco: ¿Qué cree obtener del cigarrillo? ¿Qué cosas le gustan y cuáles le desagradan del hecho de fumar? • Use preguntas abiertas para explorar las preocupaciones y beneficios en relación con el abandono del tabaco: ¿Qué se imagina que ocurrirá si deja de fumar? ¿Qué le da miedo de imaginarse sin fumar? • Respete que cada fumador tenga sus propias razones para cambiar.
--------------------------------	--

Escuchar de manera reflexiva	• Escuche reflexivamente: acepte y comprenda la perspectiva de los fumadores sin que esto signifique estar de acuerdo con ella. • Mantenga una actitud reflexiva aunque la persona muestre resistencia: ○ Refleje las palabras y significados del fumador. Utilice las mismas palabras del paciente para entrar más fácilmente en su marco interno. ○ Resuma los principales puntos de lo charlado. ○ Acepte como normales los sentimientos y las inquietudes del fumador (temor a engordar, a volverse irritable o a perder atractivo) ○ Apoye la autonomía del paciente y su derecho a elegir o rechazar el cambio. ○ Responda de una manera comprensiva y de modo válido para el fumador.
Explicitar la Discrepancia	• Ayude a tomar conciencia de las consecuencias del fumar y su discordancia con lo deseado en muchos órdenes de la vida. Ej.: valora la calidad de vida y el cigarrillo es una amenaza para ello. • Analice la discrepancia entre la conducta actual -con sus consecuencias- y los objetivos más importantes que desea lograr. Ej.: hace cosas para estar saludable pero fuma, hace muchas cosas para cuidar a sus hijos pero fuma delante de ellos. • Refuerce y apoye las razones propias para dejar de fumar de cada persona.
Evitar la Discusión	• No dé la impresión de tener respuestas para todo, esto lleva al paciente a un rol pasivo, o bien a no sentirse comprendido. • Pregunte más y explique menos: las preguntas ayudan a explicitar la ambivalencia y a que el mismo fumador se plantee resolverla. • Suministre información acorde a los intereses y necesidades de la persona. Evalúe esto a través de preguntas abiertas: ¿Qué beneficios cree que obtendría por dejar de fumar? ¿Conoce la enorme reducción de riesgos a corto, mediano y largo plazo? • Sepa que atacar los argumentos del fumador genera defensividad. • Exprese los beneficios acorde a lo que le interesa a la persona.

Darle un giro a la resistencia	• Tenga en cuenta que las percepciones pueden cambiar y así crearse un nuevo momento de cambio. • Evite el estilo confrontativo (no se trata de convencer). • Evite dar órdenes o poner “etiquetas”. • No mantenga una relación entre “experto” y “paciente”. • No imponga puntos de vista, sólo sugiéralos.
Fomentar la autoeficacia	• Manifieste confianza en la posibilidad de éxito ya que esto aumenta la sensación de autoeficacia de la persona. • Fomente el compromiso para el cambio: “hay tratamientos efectivos” • Repase la experiencia y los éxitos pasados para utilizarlos como base de aprendizaje para este intento actual. • Pacte pequeños avances hacia el cambio: ○ Llamar a la Línea telefónica de ayuda 0800-999-3040 ○ Leer información (ej. www.msal.gov.ar/tabaco) sobre estrategias y beneficios de dejar de fumar. ○ Cambiar el patrón de consumo (no fumar en lugares cerrados o en el auto). ○ Preguntar a conocidos que lo lograron cómo lo hicieron.

Interpretación de la espirometría

El Programa de enfermedades respiratorias del adulto de esta Dirección, ha desarrollado un curso de interpretación de la espirometría. El mismo revisa los aspectos relevantes de la anatomía y fisiología respiratoria, desarrolla las indicaciones y contraindicaciones de la espirometría como así los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad, tipos de curvas, valores de referencia y patrones espirométricos. Incluye la distinción entre los diferentes patrones funcionales y su relación con probables diagnósticos, como así los procedimientos para garantizar el control de calidad.

El curso es de carácter gratuito, autoadministrado y de inscripción abierta en forma permanente en www.teleinap.gov.ar

<http://cursospaises.campusvirtualsp.org/course/view.php?id=200>

ANEXOS METODOLÓGICOS

Anexo 1. Preguntas Clínicas con formato PICO

Las *Preguntas Clínicas* (PC) son la matriz metodológica tanto de la búsqueda sistemática y tabla de evidencia, como de la redacción de las recomendaciones. La estructura de las PC, comprende: **Paciente/población**, **Intervención**, **Comparación**, **Outcome-Resultado** (PICO) (Tabla A.1.).^{12,434} El tipo de pregunta se refiere al alcance: diagnóstico y tratamiento. En esta guía, la mayor parte de las PC fueron de Tratamiento.

Tabla A.1: matriz de preguntas clínicas PICO

DEFINICION/ ALCANCE/ TIPO DE PREGUNTA	PACIENTE/ POBLACION/ PROBLEMA	INTERVENCION	COMPARACION CON OTRA INTERVENCION	OUTCOME RESULTADO
Definición	Población o problema al cual nos referimos	Intervención o factor de exposición que es de interés	Comparación con otra exposición si corresponde	Resultado de interés
Consejo	Descripción de un grupo de pacientes similares al de interés en realizar mi recomendación	¿Cuál es el principal aspecto/acción o intervención en la que usted está interesado? (ej. Causa, diagnóstico o tratamiento)	¿Cuáles son las otras opciones o alternativas que existen?	¿Qué esperamos que suceda en el paciente?

Las PC fueron generadas en consonancia con las aéreas clínicas relevantes de los alcances y objetivos, usuarios y destinatarios. Estas fueron jerarquizadas por el panel mediante la aplicación de una matriz de criterios ponderados para la identificación de las PC relevantes conjuntamente con la ponderación de los resultados (*outcomes*) importantes para el paciente.

Los comparadores habituales fueron la ausencia de cada intervención (cuidado habitual).

PC DE DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN:

¿Cuáles son los test para el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con EPOC?

Intervenciones evaluadas: historia clínica (paquetes/año, síntomas, sibilancias y otros); examen complementarios (espirometría, déficit de alfa 1 antitripsina, test de ejercicio, oximetría de pulso, gases arteriales, TLco/DLco), cuestionarios, otros.

Población: fumadores y exfumadores adultos. Pacientes con EPOC. Otros riesgos familiares/personal/laborales/ ambientales. **Resultados esperados:** diagnóstico de obstrucción al flujo aéreo. Inicio y variaciones en el tratamiento de la EPOC.

¿Cuál es la utilidad de índice pronóstico para la toma de decisiones en la evolución de la EPOC?

Intervenciones evaluadas: IMC, número y severidad de las exacerbaciones, VEF 1, BODE, fenotipos, otros.

Población: pacientes con EPOC. **Resultados esperados:** inicio y variaciones en el tratamiento de la EPOC.

PC DE TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE (POBLACIÓN):

FÁRMACOS:

¿Cuál es la eficacia del tratamiento con broncodilatadores $\beta 2$ adrenérgicos o anticolinérgicos de acción corta en el paciente EPOC?

Intervenciones evaluadas: broncodilatadores $\beta 2$ adrenérgicos de acción corta (salbutamol, fenoterol, levalbuterol, terbutalina, otros) o broncodilatadores anticolinérgicos de acción corta (ipratropio, oxitropio y otros).

¿Cuál es la eficacia del tratamiento con corticoides inhalados en el paciente EPOC?

Intervenciones evaluadas: corticoides inhalados (beclometasona, fluticasona, budesonida, mometasona, otros).

¿Cuál es la eficacia de los tratamientos con asociaciones de fármacos en el paciente EPOC?

Intervenciones evaluadas: broncodilatadores anticolinérgicos combinados con $\beta 2$ adrenérgicos de acción corta; y corticoides inhalados combinados con broncodilatadores $\beta 2$ adrenérgicos de acción larga.

¿Cuál es la eficacia del tratamiento con broncodilatadores $\beta 2$ adrenérgicos o anticolinérgicos de acción larga en el paciente EPOC?

Intervenciones evaluadas: broncodilatadores $\beta 2$ adrenérgicos de acción larga (formoterol, indacaterol, salmeterol, otros). Broncodilatadores anticolinérgicos de acción larga (tiotropio, glicopirrolato, otros).

¿Cuál es la eficacia de los tratamientos orales/sistémicos en el paciente EPOC?

Intervenciones evaluadas: inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (roflumilast); metilxantinas (teofilina); y corticoides sistémicos (metilprednisona, betametasona), mucolíticos (N-acetil cisteína), otros.

Los resultados buscados para cada intervención farmacológica: disminución de la mortalidad, mejoría del valor de VEF₁, prevención de exacerbaciones, internaciones y de complicaciones, mejoría de la disnea, tolerancia al ejercicio y calidad de vida.

REHABILITACIÓN RESPIRATORIA Y EDUCACIÓN:

¿Cuál es la eficacia de los programas multidisciplinarios de rehabilitación respiratoria en el paciente EPOC? ¿Cuál es la eficacia de la implementación de educación para el automanejo en el paciente EPOC?

Intervenciones evaluadas: programas de rehabilitación respiratoria y programas educativos para el automanejo. **Resultados esperados:** disminución de la mortalidad, mejoría del valor de VEF₁, prevención de exacerbaciones, internaciones y de complicaciones, mejoría de la disnea, tolerancia al ejercicio y calidad de vida.

OXIGENOTERAPIA CRÓNICA DOMICILIARIA:

¿Cuál es la eficacia de la oxigenoterapia crónica domiciliaria en el paciente EPOC?

Intervenciones evaluadas: oxigenoterapia. **Resultados esperados:** reducción mortalidad.

VACUNAS:

¿Cuál es la eficacia de las vacunas en el paciente EPOC?

Intervenciones evaluadas: vacunación antigripal y antineumocócica. Lisados bacterianos orales. **Resultados esperados:** reducción de las exacerbaciones.

DÉFICIT DE ALFA 1 ANTITRIPSINA:

¿Cuál es la eficacia del reemplazo de $\alpha 1$ antitripsina en el paciente EPOC?

Población: pacientes con EPOC con déficit de alfa 1 antitripsina. **Resultados esperados:** disminución de la mortalidad, mejoría del valor de VEF₁, prevención de exacerbaciones, internaciones y de complicaciones, mejoría de la disnea, tolerancia al ejercicio y calidad de vida. Enlentecimiento de la pérdida del parénquima pulmonar.

DEPRESIÓN:

¿Cuáles son las estrategias efectivas para las patologías psiquiátricas (depresión) frecuentemente asociadas al EPOC?

Población: pacientes con EPOC. **Intervenciones evaluadas:** tratamiento de modificación conductual, farmacológico y otros. **Resultados esperados:** mejoría de los síntomas depresivos.

PC DE TRATAMIENTO EN EPOC REAGUDIZADA (POBLACIÓN):

¿Cuál son las estrategias eficaces en el tratamiento ambulatorio de la exacerbación aguda en el paciente EPOC?

Intervenciones evaluadas: tratamientos farmacológicos (broncodilatadores, corticoides sistémicos, antibióticos, otros), rehabilitación respiratoria. **Los resultados buscados para cada intervención:** disminución de la mortalidad, prevención de exacerbaciones y de complicaciones, disminución del número de re-exacerbaciones.

Anexo 2. Valoración de los potenciales conflictos de intereses

Un conflicto de interés existe cuando el juicio profesional referente a un interés primario (tal como bienestar de pacientes o la validez de los resultados de la investigación) puede ser influenciado por un interés secundario (tal como aumento financiero o rivalidad personal).

Existe un conflicto de interés cuando el profesional experto (o alguien con quien la/el experto/a mantiene una relación personal cercana) o la institución en la cual trabaja, posee algún interés financiero o de otra naturaleza que podría influenciar su opinión.

1. Valoración de los potenciales conflictos de intereses del Panel de Consenso

Cuando se decide participar en la elaboración de una guía de práctica clínica, se asume la responsabilidad de revelar todas las relaciones personales y económicas que puedan influir en las recomendaciones de la misma.

Cada uno de los integrantes del panel señaló explícitamente si existen o no conflictos potenciales con un cuestionario específico a tal fin con la validez de declaración jurada.

En el cuestionario se valoraron los últimos cinco años:

1. Si ha aceptado de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente por los resultados de las recomendaciones de la GPC:
Reembolso por concurrir a algún simposio o evento científico relacionado con el tema de la guía; honorario para dictar una conferencia o charla relacionado con el tema de la guía; honorario para la educación dentro de la organización relacionado con el tema de la guía; fondos/ beca / subsidio para realizar alguna investigación relacionada con el tema de la guía; honorarios por consultas o asesoramiento relacionado con el tema de la guía.
2. Si ha sido contratado por alguna organización que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones de la GPC, si posee acciones o bonos de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones de la GPC.
3. Si posee propiedad actual de una droga, tecnología o proceso (ejemplo: posesión de patente) que sea parte del tema a tratar o éste vinculado a éste.
4. Si en los últimos cinco años ha actuado como experto/consultor/director u otra posición, remunerado o no, en entidades comerciales que tenga intereses en el tema a tratar, o una negociación en curso referida a perspectivas de empleo, u otra asociación.
5. Si tiene otros intereses financieros competentes
6. Otra clase de conflictos de intereses:
 - Una relación cercana con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación de su estudio o revisión.
 - Una relación de compañerismo o rivalidad académica con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
 - Ser miembro de un grupo político o de interés especial que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
 - Una convicción personal o religiosa profunda que pudo haber afectado la publicación del estudio o revisión.

Valoración:

Veinticinco miembros del panel, contestaron que NO a TODOS los ítems. Siete integrantes declararon presentar uno o más conflictos de interés. Los conflictos presentados estuvieron relacionados con algún tipo de vinculación con empresas de la industria farmacéutica: cinco de ellos manifestaron haber recibido reembolso por participación en simposios y honorarios como conferencistas. Cuatro de ellos recibieron subsidio para investigación clínica (uno

mantiene el vínculo vigente), 2 fueron contratados como consultores (uno mantiene el vínculo vigente) y uno recibió honorarios por educación dentro de la empresa.

Se consideró que la constitución numerosa del panel favoreció la participación de distintos sectores y la neutralización de potenciales conflictos de intereses.

Por otra parte, los traslados desde el interior del país fueron cubiertos por el Ministerio de Salud de la Nación.

Las declaraciones individuales se encuentran disponibles en la Dirección de Promoción de la Salud y control de Enfermedades No Transmisibles, del Ministerio de Salud de la Nación, Av. 9 de Julio 1925 piso 9.

2. Declaración de independencia editorial del Equipo Elaborador

Esta guía fue impulsada y realizada por el Ministerio de Salud de la Nación. El equipo elaborador está compuesto por consultores propios y consultores externos. Se declara que el equipo gozó de independencia editorial en la redacción de las recomendaciones.

Anexo 3. Búsqueda sistemática y análisis de la evidencia

1. Estrategias de búsqueda de GPC

Se realizó una búsqueda sistemática de Guías internacionales disponibles en castellano e inglés. La misma se realizó por internet utilizando los descriptores “*COPD*” y “*guidelines*”, “*rehabilitation*”, “*alfa 1 antitripsina*”, “*guías*”, “*EPOC*”, etc. Los resultados fueron revisados de manera independiente por dos metodólogos, con el objeto de identificar los trabajos potencialmente relevantes. En el caso de guías que actualizaban documentos previos, se revisaron también los documentos originales.

Se utilizaron en varios motores de búsqueda: Google <http://www.google.com.ar/>, Google Académico <http://scholar.google.com.ar/>, Pubmed <http://www.pubmed.com/buscar.htm>, Trip Database <http://www.tripdatabase.com/>, Epistemonikos <http://www.epistemonikos.org>, Proquest <http://proquest.com>, National Guideline Clearinghouse. www.guidelines.gov Excelencia Clínica <http://www.excelenciaclinica.net/index.php/search>, Centre for Evidence Based Medicine, <http://www.cebm.net>, Guías de Práctica Clínica en el Centro Nacional de Salud (España), <http://www.guiasalud.es/home.asp>, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/>, Atención Primaria en la Red <http://www.fisterra.com/>, Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net>, International Network of Agencies for Health Technology Assessment <http://www.inahta.org/>.

De los documentos identificados, 25 eran GPC y fueron objeto de la revisión crítica (Tabla A. 2 y Tabla A. 3).

Tabla A. 2: Criterios de Inclusión de GPC (todos los criterios debían estar presentes).

- a) Documentos que contengan recomendaciones explícitas para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC.
- b) Documentos que en su título o resumen contengan al menos uno de los siguientes términos: “Guía”, “Guía de Práctica Clínica”, “Recomendaciones”, “Consenso” para los documentos en castellano y “Guideline”, “Clinical Practice Guideline”, “Recommendations”, “Consensus” para los documentos en inglés.
- c) Documentos cuya fecha de elaboración sea igual o mayor al año 2009.

Criterios de Exclusión de GPC (sólo uno de estos criterios fue razón de exclusión):

- d) Documentos no disponibles en idioma español o inglés.
- e) Documentos cuya versión completa no pueda ser recuperada.

Tabla A. 3. Guías resultantes de la búsqueda sistemática, incluidas en la revisión crítica.

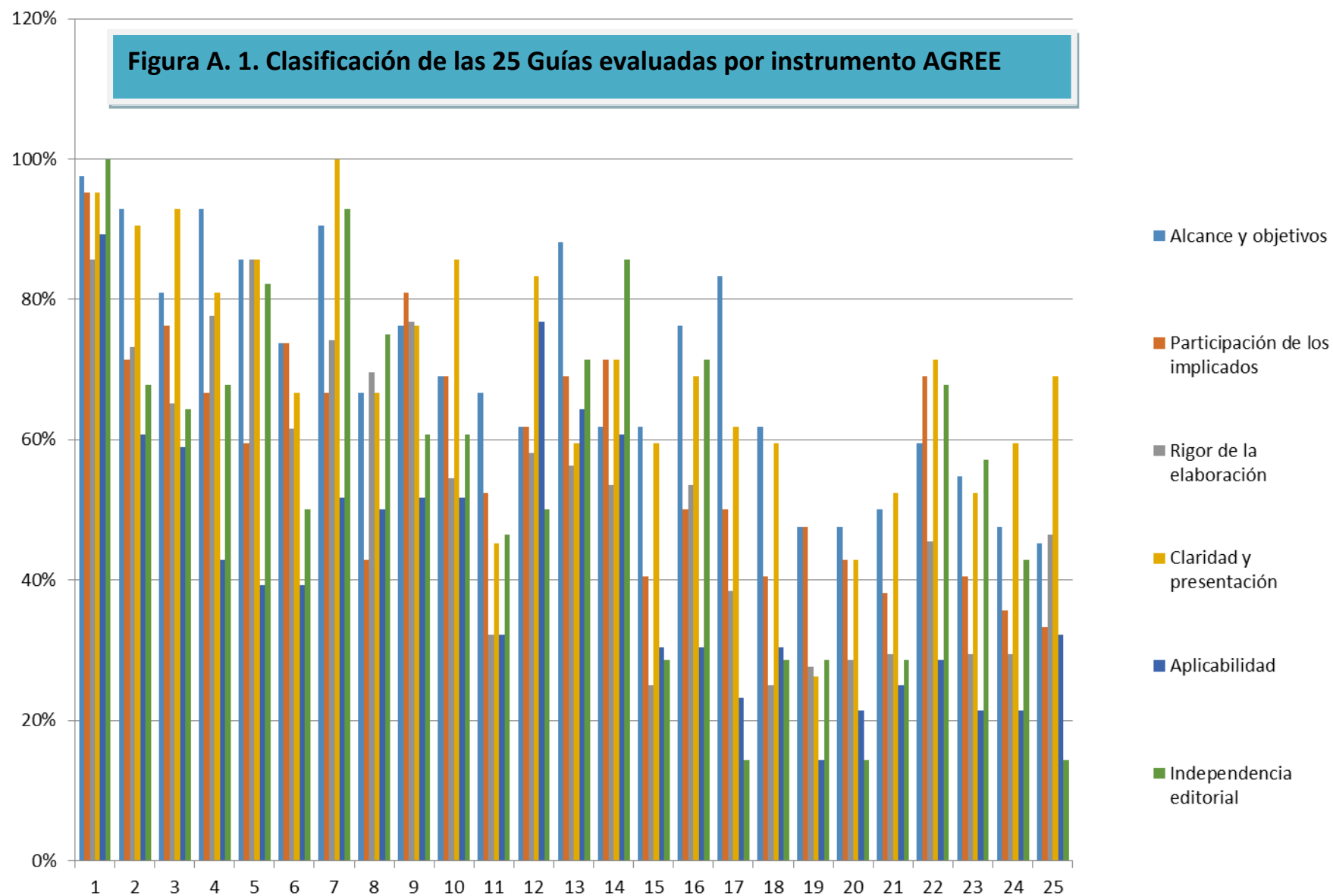
	Título	País de origen	Año	Institución de origen
1	Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care ²⁰	Reino Unido	2010	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
2	Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD ²¹	Iniciativa global	2014	Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD)
3	Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) GesEPOC ²²	España	2014	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y otras sociedades científicas
4	Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline ²³	Canadá	2010	Canadian Thoracic Society
5	Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease – practical issues: A Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline ²⁴	Canadá	2010	Canadian Thoracic Society
6	Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline ²⁵	Canadá	2011	Canadian Thoracic Society
7	Diagnosis and Management of Stable	EE.UU.	2011	American College of Physicians,

	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 ²⁶			American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, European Respiratory Society
8	Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) ²⁷	Latinoamérica	2014	Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)
9	Quality Standards for Pulmonary Rehabilitation in Adults ²⁸	Reino Unido	2013	British Thoracic Society (BTS)
10	Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2013 ⁴³⁵	Australia Nueva Zelanda	2013	Lung Foundation Australia - The Thoracic Society of Australia and New Zealand
11	Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la EPOC en la Argentina ⁴³⁶	Argentina	2009	Asociación Argentina de Medicina Respiratoria
12	Nursing Care of Dyspnea: The 6th Vital Sign in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Canadá	2010	Registered Nurses' Association of Ontario
13	Guía Clínica Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica de tratamiento ambulatorio	Chile	2013	Ministerio De Salud
14	Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	EE.UU.	2013	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
15	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Canadá (Columbia Británica)	2011	Ministerio de Servicios de Salud
16	Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Desde la Atención Primaria a la Especializada.	España	2010	Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)
17	Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica	México	2011	Instituto Mexicano del Seguro Social
18	Clinical Practice Guideline in the diagnosis and management exacerbation of COPD (ECOPD)	Filipinas	2009	Philippine College of Chest Physicians
19	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	EE.UU.	2010	Universidad de Michigan
20	Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Swiss Guidelines	Suiza	2012	Swiss Respiratory Society
21	Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease – 2011 update	Sudáfrica	2011	South African Thoracic Society
22	Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Malasia	2009	Ministerio de Salud de Malasia
23	Prevention of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline ⁴³⁷	EE.UU y Canadá	2014	American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society
24	Guidelines for the diagnosis and management of COPD	Arabia Saudita	2014	Saudi Thoracic Society/ Saudi Initiative for Chronic Airway Disease
25	Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	India	2014	Indian Chest Society and National College of Chest Physicians

2. Revisión Crítica de las GPC: Calidad por método AGREE y pertinencia

La **calidad** de las GPC fue evaluada utilizando el método AGREE (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*). Este instrumento ha sido validado como un marco sistemático para el análisis de los componentes clave de la calidad de las guías¹³. Distingue seis áreas que suman 23 criterios: (1) alcance y objetivo; (2) participación de los implicados; (3) rigor en la elaboración; (4) claridad y presentación; (5) aplicabilidad e (6) independencia editorial. Las GPC fueron calificadas en estos 23 criterios por dos observadores independientes (figura A. 1). Los resultados de la evaluación fueron volcados en una planilla de Excel ®. Los desacuerdos entre los evaluadores fueron resueltos por consenso. Aquellas GPC cuyo puntaje superó al 60% en “rigor en la elaboración” y fue mayor al 30% en los restantes, fueron utilizadas como insumos de esta guía (figuras A. 2).

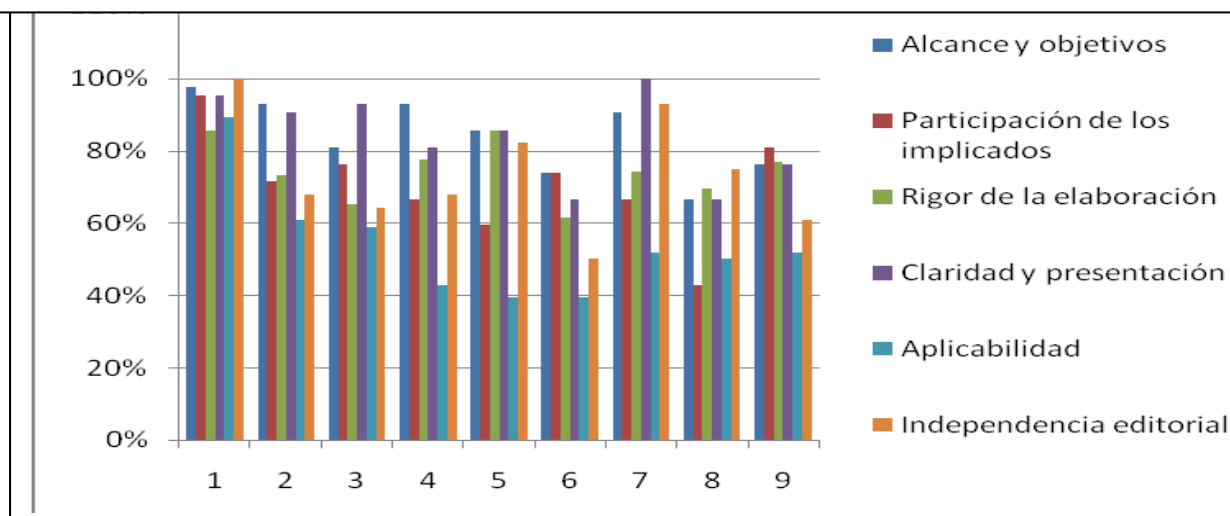
Figura A. 1. Clasificación de las 25 Guías evaluadas por instrumento AGREE



Guías seleccionadas

1. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE 2010²⁰
2. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD) 2014²¹
3. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). GesEPOC. España 2014²²
4. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline 2010²³
5. Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease – practical issues: A Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline 2010²⁴
6. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline 2011²⁵
7. 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 2011²⁶
8. Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). ALAT 2014²⁷
9. Quality Standards for Pulmonary Rehabilitation in Adults. BTS. 2013²⁸

Fig A.2. Guías incluidas con más del 60% en el dominio de rigor de elaboración y ninguno por debajo de 30%



Se analizó su **pertinencia** conforme a los objetivos y alcances planteados para la guía en desarrollo. La pertinencia depende de la concordancia para la población, el ámbito y el tipo de intervención entre las GPC y la guía en elaboración. Este análisis fue realizado por dos metodólogos independientes utilizando un instrumento que contiene cada uno de los componentes y emplea una escala de concordancia del 0 al 2 (0=*ausente*; 1=*baja*; 2=*elevada*).¹² Las situaciones de diferencia de criterio entre los dos revisores, fueron resueltas por consenso informal.

Las nueve GPC seleccionadas por su calidad, resultaron pertinentes. Las mismas, junto con RS y MA, fueron utilizadas para responder las PC en **la tabla de evidencia** utilizando un instrumento adaptado por la Guía de la Academia Nacional de Medicina.^{12,438}

3. Búsqueda sistemática y Revisión Crítica de MA y RS (CEBM)

Tabla A. 4: Criterios de Inclusión de Metanálisis.

- a) Publicación en el año 2009 o posterior.
- b) MA referidos a la eficacia de intervenciones en el tratamiento de la EPOC.
- c) MA que informan la medida de efecto de la intervención en forma de OR o RR.

Criterios de Exclusión de MA (sólo uno de estos criterios fue considerado razón suficiente para excluir el MA):

- d) Documentos no disponibles en idioma español o inglés.
- e) Documentos cuya versión completa no pueda ser recuperada.
- f) Documentos que constituyan revisiones narrativas de la literatura elaborados por uno o más autores o que no incluyan resultados originales.

La respuesta a las preguntas clínicas fue completada con la búsqueda de RS y MA relevantes.

Se utilizaron los motores de búsqueda antes descriptos, utilizando los términos “*meta-analysis AND ...*” “*systematic review AND*” para cada la palabra clave (intervención), de cada pregunta clínica. Se incluyeron aquellos documentos posteriores al año 2009, accesibles en texto completo en inglés o español (Tabla A.4. y Fig. A. 3.).

Se seleccionaron 82 revisiones sistemáticas y metanálisis (2009-2015) que fueron evaluados mediante el instrumento CEMB (<http://www.cebm.net/critical-appraisal/>)(Tabla A.7). En el caso de discrepancia de criterios, estas fueron resueltas por consenso dentro del equipo elaborador.

Tabla A. 5. Revisiones Sistemáticas incluidas como insumo de la Guía (2009-2015)

RS y/o MA	Recomendación	Calidad metodológica
Agarwal R 2010 ¹⁵³	CI	Buena
Ameer F 2014 ³⁵⁵	Oxigenoterapia	Buena
Atlantis E 2013 ⁴⁰⁵	Depresión y Ansiedad	Buena
Boland MR 2013 ³²⁵	Educación para el automanejo	Buena
Beauchamp MK 2013 ³²¹	Rehabilitación respiratoria	Buena
Bradley J 2005 ³⁵⁶	Oxigenoterapia	Buena

Broekhuizen BD 2009 ³¹	Diagnóstico	Regular (serie de casos)
Cazzola M 2012 ³⁸³	Lisados	Buena
Cope S 2012 ²⁰⁶	BD de acción larga	Buena
Coventry PA 2013 ⁴⁰⁴	Depresión y ansiedad	Buena
Cruikshank HC 2014 ³⁷⁷	Vacunas	Buena
Chapman KR 2009 ⁴²⁷	Alfa 1 antitripsina	Buena
Chong J 2011 ⁴³⁹	Roflumilast	Buena
Chong J 2012 ¹⁸²	BD de acción larga	Buena
Dong YH 2013 ¹⁷¹	BD de acción larga	Buena
Effing T 2007 ³²²	Educación para el automanejo	Buena
Jimeno-Santos E 2014 ³²⁰	Rehabilitación respiratoria	Buena
Geake JB 2015 ²⁰⁴	BD de acción larga	Buena
Gotzsche PC 2010 ⁴²⁸	Alfa 1 antitripsina	Buena
Gosselink R 2011 ³⁰³	Rehabilitación respiratoria	Buena
Halpin DM 2011 ²³⁸	BD de acción larga	Buena
Hurley J 2012 ³²⁴	Educación para el automanejo	Buena
Hu G 2010 ³⁶	Diagnóstico	Buena
Jacome CIO 2013 ²⁹⁸	Rehabilitación respiratoria	Buena
Kaplan A 2010 ¹⁶⁶	BD de acción larga	Buena
Karner C 2011 ²⁵⁸	BD de acción larga	Buena
Karner C 2011 ²⁵⁹	BD de acción larga	Buena
Karner C 2014 ¹⁷²	BD de acción larga	Buena
Karner C 2012 ²¹¹	BD de acción larga	Buena
Kew KM 2013 ¹⁸⁷	BD de acción larga	Buena
Kew KM, Dias S 2014 ²⁴⁸	BD de acción larga	Buena
Kew KM 2014 ²³⁹	BD de acción larga	Buena
Kim JS 2015 ²⁰⁵	BD de acción larga	Buena
Loke YK 2013 ¹⁵⁸	CI	Buena
McCarthy B 2015 ²⁹⁷	Rehabilitación respiratoria	Buena
Mills EJ 2011 ²⁵¹	BD de acción larga	Buena (network MA)
Moberley S 2013 ³⁷⁸	Vacunas	Buena
Nadeem NJ 2011 ¹⁵²	CI	Buena
Nannini LJ Lasserson TJ 2012 ⁴⁴⁰	BD de acción larga	Buena
Nannini LJ Poole P 2013 ²³¹	BD de acción larga	Buena
Nannini LJ Poole P 2013 ²³³	BD de acción larga	Buena
Neyt M 2009 ¹⁸⁰	BD de acción larga	Buena
Oba Y 2012 ⁴³³	Roflumilast	Buena
Ohtac Copd Collaborative 2012 ³³⁵	Oxigenoterapia	Buena
Panagioti M 2014 ⁴⁰⁷	Depresión	Buena
Pan L 2013 ⁴⁴¹	Roflumilast	Buena
Po JYT 2009 ³⁷	Diagnóstico	Buena
Poole P 2012 ⁴⁴²	Mucolíticos	Buena
Puhan M 2009 ²⁸²	Rehabilitación respiratoria	Buena
Puhan MA 2011 ³⁰⁹	Rehabilitación respiratoria	Buena
Reid WD 2012 ³¹⁴	Rehabilitación respiratoria	Buena
Riemsma R 2011 ²⁵²	BD de acción larga y roflumilast	Buena (network MA)

Rodrigo GJ, Plaza V 2012 ²¹²	BD de acción larga	Buena
Rodrigo GJ, Plaza V 2014 ²¹⁶	BD de acción larga	Buena
Rodrigo GJ, Neffen H 2012 ¹⁸³	BD de acción larga	Bueno
Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA 2009 ¹⁷³	BD de acción larga	Buena
Rugbjerg M 2015 ²⁹⁹	Rehabilitación respiratoria	Buena
Shivathan MC 2014 ³⁹⁶	Exacerbaciones	Buena
Sin DD 2009 ²³⁷	BD de acción larga	Buena
Singh S 2009 ¹³⁸	CI	Buena
Singh S 2011 ¹⁷⁰	BD de acción larga	Buena
Spencer S 2011 ²⁰⁰	BD de acción larga	Buena
Stoilkova A 2013 ³²³	Educación para el automanejo	Buena
Tan JY 2012 ³²⁶	Educación para el automanejo	Buena
Tricco AC 2014 ²⁴⁹	BD de acción larga	Buena
Ulrik CS 2012 ¹⁶⁸	BD de acción larga	Regular
Ulrik CS 2014 ²¹⁷	BD de acción larga	Buena
Uronis H 2011 ³⁵²	Oxigenoterapia	Buena
Van Dijk WD 2011 ⁶⁷	Índices multidimensionales	Buena (estudios observacionales)
Van Dijk WD 2014 ²⁹	Diagnóstico	Buena
Vollenweider DJ 2012 ³⁹⁴	Exacerbaciones	Buena
Walters JA 2009 ²⁶⁴	Corticoides sistémicos	Buena
Walters JA 2010 ³⁷⁹	Vacunas	Buena
Walters J 2012 ³⁹¹	Exacerbaciones	Buena
Wang J 2011 ²¹³	BD de acción larga	Buena
Welsh EJ 2013 ²⁴⁷	BD de acción larga	Buena
Wiles L 2015 ⁴⁰⁸	Depresión	Buena
Yan JH 2014 ⁴⁴³	Roflumilast	Buena
Yang IA 2012 ¹¹³	CI	Buena
Yohannes AM 2011 ¹⁶⁷	BD de acción larga	Buena
Zwerink M 2014 ³³⁰	Educación para el automanejo	Buena

Anexo 4. Elaboración de las Recomendaciones

1. Sistema GRADE de valoración de la evidencia y fuerza de las recomendaciones (<http://www.gradeworkinggroup.org/>)

Las recomendaciones se elaboran como respuesta a las PC a partir de la síntesis de evidencias (tablas de evidencia). Las tablas de evidencia contienen tanto la recomendación (GPC), como la evidencia (GPC, RS-MA, referencias bibliográficas, tipo de estudio, comentarios de posibles sesgos o limitaciones de los estudios) que respondían total o parcialmente a cada PC. En base a este compendio de evidencia, se propusieron redacciones de recomendación a ser valoradas formalmente por el panel.

Tabla A. 6 : Representación de la calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación según el GRADE ¹

Calidad de evidencia

Alta calidad	⊕⊕⊕⊕ o A
Moderada calidad	⊕⊕⊕○ o B
Baja calidad	⊕⊕○○ o C
Muy baja calidad	⊕○○○ o D

Fuerza de la recomendación

Recomendación fuerte para el uso de una intervención	↑↑ o tipo 1
Recomendación débil/condicional para el uso de una intervención	↑ ? o tipo 2
Recomendación débil/condicional contra el uso de una intervención	↓ ? o tipo 2
Recomendación fuerte contra el uso de una intervención.	↓↓ o tipo 1

La **calidad de la evidencia** indica hasta qué punto podemos confiar en que el estimador del efecto es correcto, y la **fuerza de una recomendación** significa hasta qué punto podemos confiar en que poner en práctica una recomendación conllevará más beneficios que riesgos. El GRADE propone realizar juicios secuenciales acerca de: 1) La calidad de la evidencia de los diferentes estudios para cada uno de los resultados importantes; 2) Los resultados clave para una decisión; 3) La calidad global de la evidencia para estos resultados clave; 4) El balance entre beneficios y riesgos y, 5) La fuerza de las recomendaciones.

La **fuerza de las recomendaciones**, resultará de consideraciones acerca de la evaluación de 4 criterios: la calidad global de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, la contextualización de la evidencia a las circunstancias específicas (valores y preferencias), así como la consideración de los costos (utilización de recursos). Las cuatro categorías de recomendaciones sugeridas por GRADE son: recomendación fuerte a favor (*Hazlo/do it*), recomendación débil/opcional a favor (*probablemente hazlo/probably do it*), recomendación fuerte en contra (*no lo hagas/don't do it*), recomendación débil/opcional en contra (*probablemente no lo hagas /probably don't do it*).

El sistema GRADE permite calificar de forma independiente la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación ya que no sólo la calidad de la evidencia incide en la fuerza de una recomendación. Las recomendaciones FUERTES (tipo 1), son aquellas que cumplan con todas las siguientes condiciones:

C1: Basarse en evidencia de alta calidad (AGER: recomendación con alto grado de evidencia)

C2: Estimar un balance positivo entre los beneficios para los pacientes que traerá aplicar la recomendación y los riesgos con los que puede asociarse

C3: Estimar que la recomendación será aceptable para los pacientes a los cuales se aplicará

C4: Estimar que el beneficio neto esperado de aplicar la recomendación justifica la utilización de los recursos que conlleva.

Tabla A. 7. Definición y alcance de las recomendaciones tipo 1 (fuertes) y 2 (opcionales/condicionales)¹

Grado de la recomendación /descripción	Beneficio contra riesgo y costos	Implicancias para la práctica clínica	Implicancias para los pacientes	Implicancias para la salud pública
TIPO 1 Recomendación fuerte RECOMIENDA	El balance beneficio/riesgo y de uso de recursos es claramente favorable	La recomendación se aplica a la mayoría de los pacientes	La mayoría de las personas querrían recibir la intervención y sólo una minoría no lo querría	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones
TIPO 2 Recomendación OPCIONAL/CONDICIONAL SUGIERE	El balance beneficio/riesgo y de uso de recursos tienen un margen estrecho	La mejor acción puede variar según circunstancias o valores del paciente o la sociedad. Ayudar a los pacientes a tomar una decisión consistente con sus valores	La mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención pero muchos no lo querrían	Es necesario un debate sustancial con la participación de todos los interesados

VALORACION DE LOS CRITERIOS DEL GRADE POR EL PANEL:

Se constituyó un panel de consenso por 32 profesionales del equipo de salud de distintas profesiones, especialidades y regiones del país. Los C1 los valoró el equipo elaborador y el C4 se valoró por vía virtual entre abril 2014 a abril 2015.

Los criterios C2, C3 se valoraron mediante técnica de GRUPO NOMINAL para el Consenso Formal el 30 de abril de 2015. Los participantes del PANEL fueron aleatorizados por estratificación en cuatro grupos de ocho personas cada uno. Por razones de fuerza mayor, tres participantes lo hicieron a distancia por internet.

VALORACION DEL CRITERIO 1 (C1) La calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia fue analizada por el equipo elaborador (AGREE + CEMB). Los aspectos en los que se basa la evaluación del GRADE son el diseño, la calidad metodológica, la consistencia, la precisión y si la evidencia es directa o indirecta. (Tabla A. 8.)

El **diseño del estudio** se refiere al tipo de estudio: se considera que la calidad de la evidencia es alta para el Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) y baja para los estudios observacionales.

La **calidad metodológica** hace referencia a los métodos utilizados y a su realización para cada resultado. La valoración de la evidencia puede bajar en (-1) (-2), en función de las limitaciones metodológicas de los ECA; y aumentar o disminuir en el caso de los estudios observacionales.

La **consistencia** se refiere a la similitud en las estimaciones del efecto entre los estudios para las variables de resultado. Si hay inconsistencias importantes sin una causa que lo explique, la calidad puede igualmente disminuir (-1).

La **precisión** se refiere al grado de certeza de la estimación del efecto para cada resultado importante. El criterio principal es el intervalo de confianza. La calidad puede bajar cuando el intervalo de confianza cruza el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar la intervención, o cuando, a pesar de tener un intervalo de confianza adecuado, la muestra es pequeña o la tasa de eventos muy baja.

El tipo de **evidencia directa o indirecta** indica hasta qué punto los sujetos, las intervenciones, las comparaciones y los resultados de los estudios son similares a la pregunta de nuestro interés. En el caso de existir algún grado de incertidumbre acerca de si la evidencia es directa, se disminuye una o dos categorías. Otros aspectos que podrían disminuir la calidad de la evidencia son disponer de datos imprecisos y sospechar un sesgo de información (reporting bias) (Tabla A. 4).

Tabla A. 8. Criterios GRADE para evaluar la calidad de la evidencia¹⁵.

Calidad de la evidencia	Diseño de estudio	Disminuir si*	Aumentar si*
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio	Asociación: evidencia de una fuerte asociación: $RR > 2$ ó $< 0,5$ basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1). Evidencia de una muy fuerte asociación $RR > 5$ ó $< 0,2$ basada en evidencia sin posibilidad de
Moderada		Inconsistencia importante (-1)	
Baja	Estudio observacional	Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de la que	

Muy baja	Cualquier otra evidencia	evidencia sea directa	sesgos (+2)
		Datos escasos o imprecisos (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1)
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)

Como puede apreciarse en el cuadro GRADE, el grado más alto de calidad corresponde al diseño de ECA y no contempla los MA. Se compatibilizaron ambas clasificaciones considerándose:

Alto nivel de calidad

- MA con resultados congruentes
- Un MA de alta calidad sin otros MA con resultados contradictorios o
- ECA de muy buena calidad

Nivel moderado de evidencia:

- MA con resultados incongruentes o
- MA y/o ECA con algunas limitaciones metodológicas.

Todos estos componentes descritos clasifican la calidad de la evidencia para cada variable de resultado. La calidad de la evidencia es un juicio acerca de la fuerza con la que confiamos en que las estimaciones del efecto son correctas. El juicio se basa en el tipo de estudio, el riesgo de sesgo, la consistencia de los resultados entre diversos estudios y la precisión de la estimación total entre estudios. Para cada resultado clínico la calidad de la evidencia se califica como:

- **Calidad alta (A):** es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen nuestra confianza en el resultado estimado;
- **Calidad moderada (B):** es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que tenemos en el resultado estimado y que éstos puedan modificar el resultado
- **Calidad baja (C):** es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que tenemos en el resultado estimado y que éstos puedan modificar el resultado;
- **Calidad muy baja (D):** cualquier resultado estimado es incierto

PANEL DE CONSENSO: CRITERIO 1 (C1) ¿La recomendación se basa en evidencia de alta calidad?

En forma ciega a la respuesta de sus pares, por vía electrónica, los panelistas podían aportar RS y MA para el periodo 2009-2015 que considerasen omitidas por parte del equipo elaborador.

PANEL DE CONSENSO: CRITERIO 2 (C2) ¿Estima que la aplicación de esta recomendación conllevará un balance positivo entre los beneficios y los riesgos para los pacientes?

Es aconsejable que los juicios sobre el balance entre beneficios y riesgos, se lleven a cabo teniendo en cuenta tanto las variables clave como las importantes. Las preguntas a responder fueron: ¿Cuál es la magnitud del beneficio y hasta qué punto los resultados son reproducibles y precisos?, ¿Cuál es la magnitud del riesgo, daño y la carga que representan y hasta qué punto los resultados son reproducibles y precisos? ¿Hasta qué punto los beneficios superan a los riesgos, daños y la carga que representan? ¿Los beneficios compensan a los riesgos, los daños y la carga que representan? Este balance se clasifica en: beneficios netos, balance entre beneficios y riesgos, balance incierto, ausencia de beneficios netos y riesgos netos.

PANEL DE CONSENSO CRITERIO 3 (C3): “¿Estima que la recomendación será aceptable para los pacientes a quienes se aplicará?”

Se aplicó la técnica de grupo nominal para generar consenso en relación a los **criterios 2 y 3**, para todas las recomendaciones. Se consideró que se llegaba a consenso con el acuerdo positivo o negativo de al menos un 75 % del grupo en relación a la fuerza de cada recomendación.

Las 22 R propuestas como FUERTES quedaron consensuadas por más del 75% de acuerdo del panel en el C2 y C3.

PANEL DE CONSENSO CRITERIO 4 (C4): ¿Considera que el beneficio neto esperado de aplicar esta recomendación justifica la utilización de los recursos que conlleva?

La valoración de las recomendaciones de acuerdo C4 se realizó en forma ciega a la respuesta de sus pares, respondiendo a envíos realizados por correo electrónico, justificando la respuesta.

Una vez valorada la fuerza de las recomendaciones, el panel pudo separar recomendaciones fuertes y opcionales/condicionales:

Hazlo (“recomendamos” o “deberíamos recomendar”) es una recomendación fuerte (Tipo 1) a favor de, e indica que los beneficios claramente sobrepasan los riesgos y que la gran mayoría de personas bien informadas harían la misma elección (alta confianza, poca

incertidumbre). En este caso la mayoría de los pacientes recibirían la intervención sin necesidad de ayuda en la decisión y no se esperaría mucha variación en la práctica clínica. Probablemente hazlo (“sugerimos”, “podríamos”, “consideramos”), es una recomendación opcional (tipo 2) a favor de, e indica que muchas personas bien informadas harían la misma elección, pero un grupo sustancial no la llevaría a cabo (incertidumbre significativa) y que los beneficios y los riesgos están equilibrados o son inciertos. En este caso será particularmente útil la discusión de los pros y los contras con los pacientes y se espera mayor variabilidad en la práctica clínica. Este mismo razonamiento se aplica a la recomendación de no hacer y probablemente no hacer.

2. Apropriabilidad

El objetivo de esta fase siguiente fue **generar un método formal para reflexionar y decidir acerca de cuan apropiado resulta incluir las recomendaciones débiles/opcionales** o que generan desacuerdo, en la guía. Para ello, se utilizó el método Delphi modificado (RAND).¹⁶

En relación a las **débiles/tipo 2**, el panel reconoció que **diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes** de acuerdo a sus valores y preferencias, estado y condiciones clínicas específicas, y posibilidades del sistema de salud; o que no ha podido ponerse de acuerdo al respecto. Por eso, para evaluar si es apropiado incluirlas en la guía, se propuso una reflexión más profunda dentro del panel.

La exclusión en esta etapa quiere decir que no es apropiado que la guía se expida al respecto por diferentes motivos.

VALORACION de la apropiabilidad de las recomendaciones OPCIONALES/CONDICIONALES O TIPO 2. Consenso formal con la técnica DELPHI-RAND

Cada miembro del panel reflexionó, en forma individual, sobre las **ventajas y desventajas** que tendría incluir cada una de esas recomendaciones. La unidad de análisis fue cada recomendación individual, puntuando del 1 a 9, en relación a lo apropiado de incluir la recomendación en la guía: 1. **Absolutamente NO** apropiado, 2. **NO** apropiado, 3. **Probablemente NO** apropiado, 4. **No estoy seguro** pero creo que NO, 5. **Me da igual**, 6. **No estoy seguro** pero creo que SI, 7. **Probablemente SI** apropiado, 8. **SI** apropiado y 9. **Absolutamente SI** apropiado. De este balance, surgió la ponderación final.

Dos R fueron consideradas NO apropiadas por mediana y RIC para formar parte de esta GPC: CI más BD de acción corta ante VEF menor al 60% y N-Acetilcisteína a dosis altas y sostenidas para prevenir exacerbaciones.

Otras dos R obtuvieron medianas y RIC no definitorios, por los que fueron llevadas a plenario donde cada participante podía explicar su opinión. La valoración en la iteración, se

definía por SI o por NO. Ambas fueron consideradas NO apropiadas para formar parte de esta GPC: Roflumilast y CI más BD de acción corta ante VEF menor al 50%.

RESULTADO: 19 DE LAS 23 RECOMENDACIONES OPCIONALES/CONDICIONALES, FUERON VALORADAS COMO APROPIADAS PARA SER INCLUIDAS EN LA GUIA.

Evidencia evaluada de las recomendaciones que no superaron la apropiabilidad y en consecuencia la guía no se expide al respecto.

Roflumilast (RF):

El panel consideró que: siendo una droga aun en fases recientes de salida a su comercialización, cuyo perfil de seguridad está siendo determinado en estudios actuales, cuya población objetivo son personas con EPOC muy avanzado y su uso se dirige en el contexto muy específico en la especialidad neumonológica. Por lo expuesto, el panel consideró NO apropiado expedirse sobre esta droga en la GPC. Se resume la evidencia evaluada.

La GPC NICE (en un documento anexo de 2012⁴⁴⁴) la considera una droga exclusiva para el ámbito de investigación. ACP no lo considera.²⁶ GesEPOC²² y el MA de la Colaboración Cochrane 2011 plantean la necesidad de estudios de larga duración y seguridad en comparación directa entre RF y CI, y de sustitución de CI asociado a BD y para mejor valoración del efecto sobre el VEF₁, las internaciones o la mortalidad de la EPOC.⁴³⁹

GOLD sugiere RF como tratamiento adyuvante a los BD y CI en EPOC con obstrucción severa y muy severa, bronquitis crónica y con exacerbaciones frecuentes no controladas adecuadamente por broncodilatadores de acción prolongada.²¹ Se apoya en un ECA que muestra reducción de las exacerbaciones moderadas y severas (que requieren corticoides orales) en un 15 a 20% en pacientes con bronquitis crónica, EPOC severa y muy severa e historia de exacerbaciones, quienes ya reciben broncodilatadores.⁴⁴⁵

Las RS y MA actuales, son congruentes en que los beneficiarios son personas con EPOC severa o muy severa (VEF 1 menor al 50% del predicho) con exacerbaciones frecuentes o bronquitis crónica, en reemplazo de CI por intolerancia. La evidencia apoya la existencia de una reducción de exacerbaciones comparado con placebo en quienes ya están tratados con BD de acción larga.^{439,444,446} Dos “network metanálisis” aportados en GesEPOC, compararon CI y RF en forma indirecta y no detectaron diferencias en cuanto a la frecuencia de exacerbaciones anuales.^{251,252}

Una RS y MA de la colaboración Cochrane⁴³⁹ concluye que los PDE4 mejora modestamente la función pulmonar (DMP 45,60 mL IC95% 39,45-51,75) y disminuye la probabilidad de exacerbaciones comparados con placebo un 23% (NNT=20 IC95% 16-17). La tasa global de exacerbaciones disminuyó en un 13%. Incluyó 29 ECA de inhibidores de pDE4 (RF 15 estudios, n=12.654, y cilomilast 14 estudios, n=6.457) en EPOC de moderada a muy severa, media de 64 años, duración de 6 meses a un año, realizados en varios países. De estos estudios, 3 permitían el uso concomitante de CI y dos de LABA,

provinendo la mayor proporción de la evidencia de estudios en que suspendieron otras medicaciones.

En la misma línea concluyen otros dos RS y MA,^{443,446} El MA de Oba y col. (8 ECA, n=8.698), con una duración mayor a 12 semanas de RF comparado con placebo. RF se asoció significativamente a una reducción de exacerbaciones moderadas a severas analizadas conjuntamente (RR 0,85 IC95% 0,80-0,91), pero no significativo para las severas solas (RR 0,83 IC95% 0,68-1,01). También se observó mejora del VEF₁ pre BD (DMP resumida 55 ml; IC95% 42–68; p < 0.0001). Según los resultados del MA de Yan y col. (11 ECA; n=9.675) RF significativamente redujo la tasa de exacerbaciones leves, moderadas y severas (DMP -0.23 IC95%: -0.33 a -0.13; p < 0.00001) y mejoró el VEF₁ (DMP 53,52 ml IC95% 42,49-64,55; p < 0.00001), y otros parámetros post BD de la espirometría como CVF.⁴⁴³ Un MA no encontró suficiente evidencia de efecto sobre disnea.⁴⁴¹

Calidad de evidencia alta (atención a la seguridad).

SEGURIDAD: como contracara, preocupa el perfil de EA: ^{439,443} náusea, pérdida del apetito con pérdida de peso promedio de 2 kg, dolor abdominal, diarrea, trastornos de sueño y cefalea, que desaparecen con el tiempo; y EA psiquiátricos (ej. idea suicida) por lo que se debe usar con precaución en pacientes con depresión. Sin embargo estos EA también se observan sin antecedente de depresión. No es conveniente asociarlo a teofilina. En los estudios clínicos un 16% de pacientes presentaron reacciones adversas contra 5% en el grupo placebo.⁴⁴⁴

La GPC NICE refiere como EA: diarrea (5,9%), pérdida de peso (3,4%), náuseas (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y cefalea (1,7%). Destaca que El RF se asoció a mayor riesgo de alteraciones psiquiátricas como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión. Se han reportado raramente pensamientos suicidas y comportamiento suicida (incluso consumado).

En el MA de Oba y col. los EA (RR 1,11 IC95% 1,3-1,19) y las interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos fueron significativamente más frecuentes con RF que el placebo (15% *contra* 9,2%; RR 1,63 IC95% 1,45-1,84). En cuanto a EA graves un análisis sumariado (12.054 pacientes), no encontró que la incidencia global de EA adversos graves fuera diferente entre los grupos. Sin embargo, la fibrilación auricular (0,4% *contra* 0,2%, p=0,02) y las tendencias suicidas (0,08 % frente a 0 %) fueron más frecuentes con roflumilast.

Respecto a la seguridad cardiovascular en un análisis agrupado de ECA contra placebo en EPOC moderada a severa, con 12 a 52 semanas de duración se encontró de los 6.563 pacientes que recibieron RF, 52 presentaron efectos cardiovasculares mayores (14,3 por 1000 pacientes/años) *contra* 76 de los 5.491 del placebo (22,3 por 1000 pacientes/años), siendo marginalmente significativa para RF (HR 0,65 IC95% 0,45-0,93; p=0,019). Todas

las muertes y efectos cardiovasculares mayores fueron evaluadas independientemente y ciegamente por un comité de adjudicación.⁴⁴⁷

Mucolíticos:

El panel consideró que la evidencia disponible presenta inconsistencia y su uso a altas dosis de modo sostenido por un largo periodo aumenta notablemente los costos, no quedando claro el balance costo/beneficio. Por lo expuesto, el panel consideró NO apropiado expedirse sobre esta droga en la GPC. Se resume la evidencia evaluada.

El uso de mucolíticos (carbocisteína, n-acetilcisteína (N-AC), ambroxol y otros) en EPOC fue controvertido. Drogas como N-AC o carbocisteína serían antioxidantes. N-AC inicialmente redujo exacerbaciones en pacientes sin CI en algunos estudios (generalmente con bronquitis crónica),⁴⁴⁸⁻⁴⁵⁰ pero no en todos.⁴⁵¹ Así la actualización de la RS y MA de Poole 2012⁴⁴² (30 ECA, n=7.430), los mucolíticos contra placebo, aumentan el tiempo libre de exacerbaciones a 10 meses (22 ECA doble ciego, n=4.886) OR 1,84 IC95% 1,63-2,07, con NNT=7 IC95% 6-9, con una reducción de 0,04 exacerbaciones por participante por mes (IC95% -0,04 a -0,03); es decir aproximadamente una exacerbación cada dos años. Sin embargo, es muy alta la heterogeneidad ($I^2=87\%$) por estudios pequeños con alto riesgo de sesgo de selección, inclusión de un amplio espectro de severidades de la EPOC junto a pacientes con bronquitis crónica sin obstrucción y exclusión de diez estudios en EPOC severa. No hubo mejoría en la función pulmonar ni en la CVRS. Tampoco aumento de efectos adversos, incluyendo la mortalidad (OR 0,75 IC95% 0,35-1,64).

Otros análisis previos vinculados al MA de Poole⁴⁵² combinado con otros ECA realizados GesEPOC⁴⁵³ o por NICE encontraron similares resultados con alta heterogeneidad y alto riesgo de sesgos. Calidad de evidencia moderada

El HIACE, ECA doble ciego de Tse y col.⁴⁵⁰ (n=120, VEF₁ 58,6 a 60,6%; China) comparó N-AC 1200 mg/día contra placebo en casos con antecedente de al menos 1 exacerbación el año previo y realizó seguimiento de 1 año. Un 74 a 84% recibían CI de base. N-AC redujo las agudizaciones (0,96 agudizaciones/año contra 1,71; p=0,019). No hubo diferencias para: disnea (mMRC), CVRS (SGRQ), y distancia recorrida. Recientemente un análisis post hoc en el subgrupo de alto riesgo de exacerbación (antecedente de 2 ó más exacerbaciones por año y/o VEF₁ <50%),⁴⁵¹ encontró que N-AC redujo la frecuencia de exacerbaciones tanto a los 8 meses (0,85 contra 1,59; p=0,019) como al año (1,08 contra 2,22; p=0,04), con mayor tiempo hasta la primera exacerbación (258,2 ± 20,8 días contra 203,6 ± 20,4, p=0,02) y aumentó la probabilidad de estar libre de exacerbación en 1 año (51,3% contra 24,4%; p=0,013). Este beneficio no fue significativo en el grupo bajo riesgo, con antecedente de menos de 2 exacerbaciones por año y/o VEF₁ ≥ 50%.

Carbocisteína. Tres ECA de carbocisteína oral (1500 a 2700 mg/día) frente a placebo en pacientes con EPOC^{454,455} o bronquitis crónica⁴⁵⁶ con tratamiento y seguimiento de seis meses o un año. Con carbocisteína presentaron 0,03 exacerbaciones menos por paciente y mes (DM -0,03; IC95% -0,02 a -0,04). El estudio de Zheng no detectó que el tratamiento concomitante con CI modificara el efecto de la carbocisteína, lo cual podría deberse a que las dosis de CI utilizadas fueron muy bajas.⁴⁵⁵ Carbocisteína incrementó un 16% la proporción de pacientes sin ninguna exacerbación (RR=1,16 IC95% 1,03-1,30; NNT=14 IC95% 8-69). Calidad Baja. Mejora la CVRS (SGRQ) -5,27 unidades IC95% -8,54 a -2,00. Mejora los síntomas respiratorios (SGRQ) -6,69 unidades IC95% -10,17 a -3,21 (Calidad Alta). No mejora la tolerancia al ejercicio (SGRQ) (DM -2,10 IC95% -5,60 a 1,40) (Calidad moderada), No afecta mortalidad por cualquier causa OR 1,02 IC95% 0,06-16,71 (MA 2 ECA, n=816; seguimiento de 6 a 12 meses) (Calidad muy baja). Ni los eventos adversos OR 0,87 IC95% 0,64-1,19 (MA 3 ECA, n=1.257, seguimiento de 6 a 12 meses). **Erdosteína** (150 a 300 mg dos o tres veces al día) comparado con otros mucolíticos o placebo⁴⁵⁷ mejoraría solo las características de la tos y expectoración en un MA de muy baja calidad por fallas en el flujo de los estudios (sólo incluyó los del fabricante), con alta heterogeneidad en los resultados y otras fallas.

Actualización

Se realizará una actualización de la Guía a los cinco años de la presente versión o bien cuando cambios en la evidencia lo justifiquen.

Recomendaciones claves

El equipo elaborador valoró por técnica Delphi-RAND las recomendaciones claves dentro de las valoradas como FUERTES. Las mismas se señalan con un asterisco en la tabla de recomendaciones.

Anexo 5. Revisión externa.

3. Revisión de expertos

El actual documento contiene las observaciones de los revisores externos, consensuadas en el equipo elaborador acorde a la evidencia.

4. Revisión del público general (Agosto-septiembre 2015)

Anexo 6. Participación de pacientes

El panel, realizó una evaluación de la aceptación de los pacientes en el GRADE (C3). Se solicitó revisión externa a la Fundación de pacientes con EPOC (Fundepoc).

Se publicó en las páginas web para la lectura de distintos pacientes para su comprensión y revisión. Se envió a revisión externa a la asociación de pacientes con EPOC. Se continúa trabajando con las preferencias y puntos de vista de los pacientes en la etapa de implementación, tomando en cuenta los posibles conflictos de interés de las asociaciones de pacientes.

Anexo 7. Estrategias de implementación de la presente GPC, en el marco del modelo de atención de personas con enfermedades crónicas

La implementación de una GPC se basa en el diseño y aplicación de un conjunto de estrategias que apuntan a mejorar la calidad de atención de la población bajo cuidado. Comprenden el conocimiento de las recomendaciones -tanto por parte del equipo de salud como de los pacientes-, y cambios en las actitudes y comportamientos para la aplicación de las mismas en la práctica clínica.

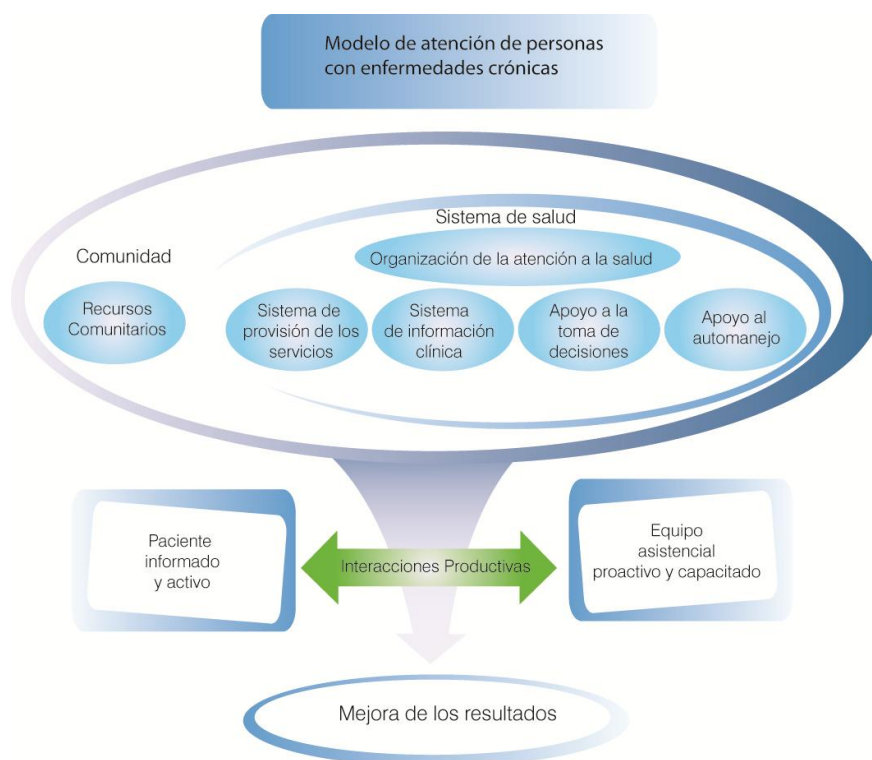
El proceso de implementación es de naturaleza dinámica, debe adecuarse a las particularidades locales y ajustarse en función de los resultados de la evaluación continua. Se parte del análisis del contexto, las características de los usuarios de la GPC y la identificación de las potenciales barreras y facilitadores para su utilización.

Modelo de Atención de Personas con Enfermedades Crónicas

La transición epidemiológica y demográfica de las últimas décadas ha generado un incremento de las enfermedades crónicas no transmisibles, principalmente la enfermedad cardiovascular, la diabetes, el cáncer y la enfermedad respiratoria crónica.

El sistema de salud no ha acompañado en la misma medida estos cambios, quedando orientado principalmente a la atención de procesos agudos y a los cuidados de la población materno-infantil. Desde esta lógica, el sistema responde en forma reactiva centrado en la enfermedad. La atención de personas con enfermedades crónicas requiere pasar de un modelo reactivo, a un modelo proactivo y planificado, centrado en la persona y su contexto, que garantice una buena calidad de atención, favorezca el seguimiento longitudinal y promueva la adherencia al tratamiento.

El modelo de atención de personas con enfermedades crónicas (MAPEC), impulsado por la OPS, constituye un esquema básico pero comprehensivo para organizar la atención y consta de 6 componentes:



Modelo de cuidados crónicos. Adaptado del gráfico original desarrollado por el Mc Coll Institute.⁴⁵⁸

- **Organización de la atención a la salud.** Se estima que la mitad de las personas con problema crónicos reciben una atención poco adecuada. -La organización de la atención a la salud es el primero y más amplio componente del modelo y abarca tres aspectos clave: un **entorno de políticas** que priorice el tema y asigne recursos, **liderazgo** en todos los niveles de la organización con referentes que promuevan una atención segura y de alta calidad, e implementar **un modelo de mejora de la calidad de atención** que permita desarrollar, probar y poner en práctica cambios en la forma en que se hacen las cosas, evaluar el grado de mejora y replanificar.
- **Sistema de provisión de servicios.** Se refiere al equipamiento, accesibilidad, nominalización de las personas que se atienden en cada centro de salud, sistema de registro, gestión de turnos programados, coordinación entre los distintos niveles de atención, trabajo en equipo, modelo de atención que haga foco en la adherencia terapéutica y gestión de casos.
- **Soporte para la toma de decisiones.** Acercar al equipo de salud las recomendaciones más efectivas para el cuidado de su población a cargo, reduciendo la variabilidad inadecuada de la práctica y así mejorar la calidad de los cuidados provistos. El desarrollo de GPC basadas en evidencia y su implementación a través de intervenciones multicomponente (recordatorios, talleres de capacitación, incentivos, intervenciones mediadas por pacientes) son medidas efectivas para lograr los resultados esperados.

- **Autocuidado.** Se basa en la necesidad de aplicar un modelo de atención integral e integrado que contemple el desarrollo de un soporte para el autocuidado. Un 95 a 99 % de los cuidados que estas personas deben recibir, son autoimpartidos. Desde la Dirección de Promoción de la Salud y Control de ENT, se han desarrollado diferentes herramientas para facilitar este componente (materiales educativos, manuales de autoayuda, libretas de cuidados, afiches para la sala de espera con recomendaciones).
- **Sistema de información.** Se trata de un mecanismo de retroalimentación hacia los diferentes niveles de gestión, con información útil para la toma de decisiones, con la obtención de indicadores de calidad de la atención (ej. cuántos de sus pacientes reciben las prácticas preventivas, diagnósticas y terapéuticas recomendadas).
- **Recursos comunitarios.** Las comunidades pueden brindar servicios que complementen y apoyen la atención prestada. Por lo tanto es importante que los equipos de salud identifiquen las organizaciones comunitarias y las ONG (ej. asociaciones de pacientes) que desempeñan un papel importante al abogar en favor de políticas de promoción de la salud, prevenir las enfermedades y mejorar la atención de las personas con enfermedades crónicas.

El propósito de la implementación del modelo es **promover interacciones productivas** entre **pacientes** activos, informados e involucrados, y **equipos de salud** proactivos y capacitados, para mejorar los resultados de salud.

Plan de implementación

El Área de Servicios de Salud de la Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles, ha diseñado y ejecutado desde 2009, una estrategia de componentes múltiples para la implementación de GPC desarrolladas y vinculadas al área. (www.msal.gov.ar/ent) Dicha estrategia está compuesta por: materiales (versiones abreviadas, recordatorios y otros), intervenciones económicas (ej. compra de medicamentos) y talleres de implementación.

Versiones abreviadas de las GPC. Se realizan versiones abreviadas que incluyen gráficos, algoritmos y herramientas prácticas para mejorar la aplicabilidad de las recomendaciones. Así se intenta superar las barreras para la implementación relacionadas con el diseño (textos extensos, incómodos o de difícil lectura).

Recordatorios. Los recordatorios, son mensajes diseñados para que el equipo de salud recuerde información que le permita aplicar las recomendaciones (afiches, trípticos, historia clínica y otros sistemas de registro). Estas intervenciones se encuentran dentro de las más efectivas para implementar una GPC. Con este fin se

elaboró un conjunto de herramientas con recordatorios de las recomendaciones claves (ej. historia clínica orientada a problemas).

Intervenciones mediadas por pacientes. Se trata de intervenciones cuya finalidad es cambiar el comportamiento de los profesionales, a través de la información/demanda suministrada directamente por los pacientes. El principal actor es el paciente que demanda una acción que el profesional podría estar omitiendo en su cuidado.

Así, se incluyó información del tabaco en la libreta personal de cuidados de personas con diabetes y riesgo cardiovascular de la Dirección de ENT ya adoptada por varias provincias a partir de los talleres de implementación. También se realizaron y distribuyeron afiches de la línea gratuita para dejar de fumar para centros médicos de todo el país entre otras acciones.

Intervenciones económicas. Se trata de incentivos que el equipo de salud o la jurisdicción recibe por la realización de prácticas recomendadas por la guía. A través de incentivos económicos del seguro del Programa Sumar y el Programa Redes se promoverá la aplicación de recomendaciones de las GPC.

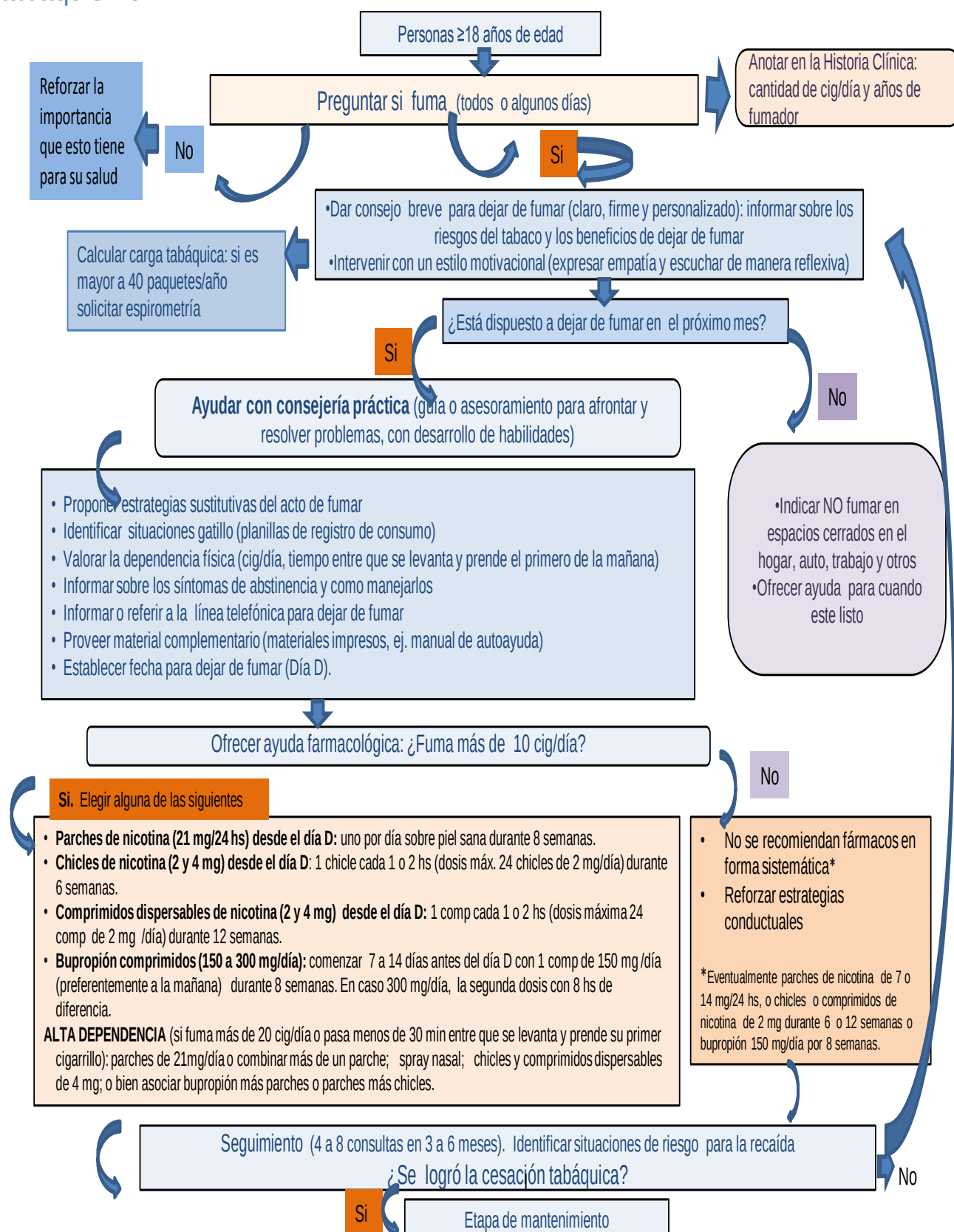
Para más información puede visitar sus respectivas páginas web: www.remediar.gov.ar y www.msal.gov.ar/htm/site/plan_nacer/index.asp

Taller de implementación de GPC. Se realizan talleres en todo el ámbito nacional, para acercar los contenidos de las GPC y demás herramientas a los equipos de salud del primer nivel de atención. Están basados en sesiones prácticas interactivas que incluyen entrenamiento para la toma de decisiones, análisis de barreras y facilitadores locales, reorientación de los servicios para la atención de personas con enfermedades crónicas y resolución de casos clínicos aplicando las recomendaciones de la guía.

Capacitaciones al equipo de salud. Se desarrollaron cursos de carácter autoadministrado sobre modelos de cuidados en personas con enfermedades crónicas, de Abordaje integral del Tratamiento del Tabaquismo con usuarios de todo el país y amplia representación de todo el equipo de salud. Actualmente se encuentra en desarrollo un curso virtual autoadministrado sobre realización e interpretación de espirometrías.

ANEXOS PRÁCTICOS

Anexo 8. Algoritmo de detección y tratamiento del tabaquismo



Anexo 9. Escalas y cuestionarios para diagnóstico y estadificación

CODE: Cuestionario para Detección de EPOC⁶⁶

Identificación de quienes más se benefician de realizar la espirometría.

✓ Para sistema de autoadministrado/autocompletado

CODE

•

•

•

**Cuestionario para
Detección de EPOC**

Enfermedad pulmonar
obstructiva crónica

La **detección temprana** ayuda a controlar el avance

Coloque un círculo en la respuesta correcta

SÍ

NO

✓ ¿Su género es masculino?

1

0

✓ ¿Su edad es mayor o igual a 50 años?

1

0

✓ ¿Ha fumado 30 o más paquetes/año?
($\frac{\text{Cigarillos por día} \times \text{años de fumador}}{20}$)

1

0

✓ ¿Siente falta de aire al subir pendientes
leves o caminar apurado?

1

0

✓ ¿Ha tenido tos, la mayoría de los días,
por más de 2 años?

1

0

✓ ¿Ha tenido flemas, la mayoría de los días,
por más de 2 años?

1

0

Sume el contenido de cada círculo

=



Si obtuvo un puntaje de **4 ó más**,
usted debería realizar una espirometría

≥4

Anexo 10. Escala de evaluación de la disnea modificada (mMRC) del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (*Medical Research Council*)
459

GRADO	ACTIVIDAD
0	sólo me falta el aire cuando hago ejercicio intenso
1	me falta el aire cuando camino rápido en llano o subo una pendiente ligera
2	tengo que detenerme a recuperar aliento después de caminar unos 100 metros o después de unos pocos minutos de caminar en llano
3	tengo que detenerme a recuperar aliento después de caminar unos 100 metros o después de unos pocos minutos de caminar en llano
4	me falta demasiado el aire como para salir de mi casa o me falta el aire para vestirme o desvestirme

Anexo 11. Orientación de cuándo interconsultar

• Dudas en el diagnóstico
• Presencia de cor pulmonale o sospecha de apnea de sueño
• Descenso acelerado de la función pulmonar (pérdida de más de 50 ml del VEF ₁ por año)
• Pacientes con exacerbaciones y hospitalizaciones frecuentes, o alto uso de recursos del sistema de salud
• Síntomas desproporcionados para el nivel de deterioro de la función pulmonar
• EPOC con obstrucción severa candidatos a cirugía de la EPOC o trasplante pulmonar (en particular menores de 65 años)
• Dificultades en el manejo
• Evaluación y manejo de la indicación de oxigenoterapia crónica domiciliar
• Manejo del déficit de alfa 1 antitripsina
• Consultas periódicas ante obstrucción severa (VEF ₁ menor al 50%)

Bibliografía

1. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51.
2. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *European Respiratory Journal* 1996;9:1160-6.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Manual Director de Actividad Física y Salud de la República Argentina: Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades no Transmisibles; 2013.
4. Field MJ, Lohr KN. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. 4ta ed. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1990.
5. ATS Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;166:111-7.
6. Sivori M, Almeida M, Benzo R, et al. Nuevo consenso argentino de rehabilitación respiratoria. *Medicina (B Aires)* 2008;68:325-44.
7. Eisner MD, Blanc PD. Gas stove use and respiratory health among adults with asthma in NHANES III. *Occupational and Environmental Medicine* 2003;60:759-64.
8. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *European Respiratory Journal* 2008;31:416-69.
9. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco. Buenos Aires: Estrategia Nacional de Prevención y Control de Enfermedades no Transmisibles. ; 2011.
10. Hayward RA, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the medical literature: Viii. how to use clinical practice guidelines a. are the recommendations valid? *JAMA* 1995;274:570-4.
11. Organización Mundial de la Salud. WHO Handbook for Guideline Development: WHO Press; 2012.
12. Ministerio de Salud de la Nación, Academia Nacional de Medicina. Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica: RM 850/08 <http://wmasl.gov.ar/pngcam/resoluciones/msres850.2008.pdf>; 2008.
13. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18- 23.
14. Instituto de Investigaciones Epidemiológicas. Instrumento para la evaluación de la Pertinencia de las Guías. . Buenos Aires, Argentina: Academia Nacional de Medicina; 2008.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
16. Dalkey NC, Helmer O. An experimental application of the Delphi method to the use of experts. Santa Monica, CA.: Rand Copr.; 1962.
17. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. The Guideline Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Med Inform Decis Mak* 2005;5:23.
18. Ciapponi A, Alison L, Agustina M, Demián G, Silvana C, Edgardo S. The Epidemiology and Burden of COPD in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;11:339-50.
19. Nascimento OA, Camelier A, Rosa FW, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in Sao Paulo (Brazil): results of the PLATINO study. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:887-95.
20. National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions (Great Britain), Royal College of Physicians of London. Chronic obstructive pulmonary disease management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care : update guideline. NICE clinical guidelines no 101. London: National Clinical Guideline Centre-Acute and Chronic Conditions at the Royal College of Physicians,; 2010.
21. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2014. Report No.: 1073-449X.

22. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Archivos de Bronconeumología 2014;50:1-16.
23. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. Can Respir J 2012;19:109-16.
24. Marciniuk DD, Brooks D, Butcher S, et al. Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease – practical issues: A Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Canadian Respiratory Journal : Journal of the Canadian Thoracic Society 2010;17:159-68.
25. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. Canadian Respiratory Journal : Journal of the Canadian Thoracic Society 2011;18:69-78.
26. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, 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.
27. Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, et al. Guía de práctica clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ALAT-2014: Preguntas y respuestas. Archivos de Bronconeumología 2014.
28. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults: accredited by NICE. Thorax 2013;68:ii1-ii30.
29. van Dijk WD, Gupta N, Tan WC, Bourbeau J. Clinical relevance of diagnosing COPD by fixed ratio or lower limit of normal: a systematic review. COPD 2014;11:113-20.
30. Holleman DR, Simel DL. Does the Clinical Examination Predict Airflow Limitation? . In: Simel DL, Rennie D, eds. The Rational Clinical Examination Evidence-Based Clinical Diagnosis New York, N.Y., EE.UU.: Mc Graw Hill 2009.
31. Broekhuizen BD, Sachs AP, Oostvogels R, Hoes AW, Verheij TJ, Moons KG. The diagnostic value of history and physical examination for COPD in suspected or known cases: a systematic review. Fam Pract 2009;26:260-8.
32. Straus SE, McAlister FA, Sackett DL, Deeks JJ. The accuracy of patient history, wheezing, and laryngeal measurements in diagnosing obstructive airway disease. CARE-COAD1 Group. Clinical Assessment of the Reliability of the Examination-Chronic Obstructive Airways Disease. JAMA 2000;283:1853-7.
33. Birring SS, Brightling CE, Bradding P, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1078-83.
34. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest 2000;118:981-9.
35. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. The Lancet 2009;374:733-43.
36. Hu G, Zhou Y, Tian J, et al. Risk of copd from exposure to biomass smoke: A metaanalysis. Chest 2010;138:20-31.
37. Po JYT, Shahidi N, Fitzgerald J, Arlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: a systematic review and meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: A4740.
38. Sood A, Petersen H, Blanchette CM, et al. Wood smoke exposure and gene promoter methylation are associated with increased risk for COPD in smokers. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:1098-104.
39. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. Copd in never smokers: Results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest 2011;139:752-63.
40. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: Distinct demographic profiles. Chest 2005;128:1239-44.
41. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 2002;156:738-46.

42. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
43. 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.
44. Weinmann S, Vollmer WM, Breen V, et al. COPD and occupational exposures: a case-control study. *J Occup Environ Med* 2008;50:561-9.
45. Bakke B, Ulvestad B, Stewart P, Eduard W. Cumulative exposure to dust and gases as determinants of lung function decline in tunnel construction workers. *Occup Environ Med* 2004;61:262-9.
46. Bergdahl IA, Toren K, Eriksson K, et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J* 2004;23:402-6.
47. Plit ML, Anderson R, Van Rensburg CE, et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1998;12:351-6.
48. Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1989;83:195-8.
49. Ehrlich RI, White N, Norman R, et al. Predictors of chronic bronchitis in South African adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:369-76.
50. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 2008;133:343-9.
51. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
52. Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:629-34.
53. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
54. Abhyankar A, Salvi S. Prevalence of COPD with reversible obstruction in first spirometries, among patients with obstructive airways disease in western Maharashtra, India. *European Respiratory Society Annual Conference*; 2008; Germany. p. Abstr E456.
55. Fairbairn AS, Reid DD. Air pollution and other local factors in respiratory disease. *British journal of preventive & social medicine* 1958;12:94-103.
56. Holland WW, Reid DD. The Urban Factor in Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:445-8.
57. Lambert PM, Reid DD. Smoking, air pollution, and bronchitis in Britain. *Lancet* 1970;1:853-7.
58. Burrows B, Kellogg AL, Buskey J. Relationship of symptoms of chronic bronchitis and emphysema to weather and air pollution. *Arch Environ Health* 1968;16:406-13.
59. Kan H, Heiss G, Rose KM, Whitsel E, Lurmann F, London SJ. Traffic exposure and lung function in adults: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Thorax* 2007;62:873-9.
60. Arbex MA, de Souza Conceicao GM, Cendon SP, et al. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:777-83.
61. Downs SH, Schindler C, Liu L-JS, et al. Reduced Exposure to PM10 and Attenuated Age-Related Decline in Lung Function. *New England Journal of Medicine* 2007;357:2338-47.
62. Lepeule J, Litonjua AA, Coull B, et al. Long-Term Effects of Traffic Particles on Lung Function Decline in the Elderly. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014;190:542-8.
63. Schindler C, KÜNZli N, Bongard J-P, et al. Short-Term Variation in Air Pollution and in Average Lung Function Among Never-Smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;163:356-61.
64. 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.
65. Hagstad S, Bjerg A, Ekerljung L, et al. Passive smoking exposure is associated with increased risk of COPD in never smokers. *Chest* 2014;145:1298-304.
66. Bergna MA, Garcia GR, Alchapar R, et al. Development of a single binary response questionnaire to identify airflow obstruction in a smoking population in Argentina. The CODE (COPd Detection questionnaireE) questionnaire. *Eur Respir Rev* 2015;24:320-6.

67. van Dijk WD, van den Bemt L, van den Haak-Rongen S, et al. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. *Respiratory Research* 2011;12:151-.
68. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med* 2009;103:373-8.
69. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005;128:3810-6.
70. Celli BR, Cote CG, Marin JM, 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.
71. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008;133:1336-43.
72. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: the COCOMICS study. *European Respiratory Journal* 2013;42:323-32.
73. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Ställberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Primary Care Respiratory Journal* 2012;21:295.
74. Rolink M, van Dijk W, van den Haak-Rongen S, Pieters W, Schermer T, van den Bemt L. Using the DOSE index to predict changes in health status of patients with COPD: a prospective cohort study. *Primary Care Respiratory Journal* 2013;22:169.
75. Motegi T, Jones RC, Ishii T, et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2013;8:259-71.
76. Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, et al. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ open* 2012;2.
77. 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.
78. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
79. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698-702.
80. Jones P, Tabberer M, Chen W-H. Creating scenarios of the impact of copd and their relationship to copd assessment test (CATTM) scores. *BMC Pulmonary Medicine* 2011;11:42.
81. Soriano JB, Alfageme I, Almagro P, et al. Distribution and prognostic validity of the new global initiative for chronic obstructive lung disease grading classification. *Chest* 2013;143:694-702.
82. Johannessen A, Nilsen RM, Storebø M, Gulsvik A, Eagan T, Bakke P. Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Guidelines for Predicting Mortality and Hospitalization. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013;188:51-9.
83. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using the New GOLD Classification. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012;186:975-81.
84. Agusti A, Hurd S, Jones P, et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *European Respiratory Journal* 2013;42:1391-401.
85. Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *European Respiratory Journal* 2013;42:636-46.
86. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, et al. Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Study Design. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2010;7:32-43.
87. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013;1:43-50.
88. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008;31:869-73.
89. Burgel P-R, Paillasseur J-L, Caillaud D, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *European Respiratory Journal* 2010;36:531-9.

90. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011;66:430-7.
91. Miravittles M, Andreu I, Romero Y, Sitjar S, Altés A, Anton E. Difficulties in differential diagnosis of COPD and asthma in primary care. *The British Journal of General Practice* 2012;62:e68-e75.
92. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, et al. Characterisation of the overlap COPD–asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respiratory Medicine* 2013;107:1053-60.
93. Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, et al. Effects of Allergic Phenotype on Respiratory Symptoms and Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013;188:187-92.
94. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respiratory Medicine* 2013;107:10-22.
95. Garcha DS, Thurston SJ, Patel ARC, et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax* 2012;67:1075-80.
96. Stockley RA. Bronchiectasis with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013;187:786-8.
97. Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al. Annual Change in Pulmonary Function and Clinical Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012;185:44-52.
98. Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, et al. Emphysema scores predict death from copd and lung cancer. *Chest* 2012;141:1216-23.
99. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
100. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary Arterial Enlargement and Acute Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine* 2012;367:913-21.
101. Thomsen M, Ingebrigtsen T, Marott J, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2013;309:2353-61.
102. 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.
103. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73.
104. Cazzola M, Matera MG. Bronchodilators: current and future. *Clin Chest Med* 2014;35:191-201.
105. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
106. The Lung Health Study Research Group. Effect of Inhaled Triamcinolone on the Decline in Pulmonary Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine* 2000;343:1902-9.
107. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
108. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
109. Agency for Healthcare Research and Quality. Use of Spirometry for Case Finding, Diagnosis, and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
110. Bestall J, Paul E, Garrod R, Garnham R, Jones P, Wedzicha J. 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.
111. O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam Y-M, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax* 2009;64:216-23.
112. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003;58:654-8.

113. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
114. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Archivos de Bronconeumología* 2012;48:247-57.
115. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995;107:401-5.
116. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Comparative dose-response study of three anticholinergic agents and fenoterol using a metered dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:62-6.
117. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4:415-20.
118. Braun SR, McKenzie WN, Copeland C, Knight L, Ellersieck M. A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med* 1989;149:544-7.
119. Campbell S. For COPD a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base. *Arch Intern Med* 1999;159:156-60.
120. Colice GL. Nebulized bronchodilators for outpatient management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1996;100:11S-8S.
121. Rennard SI, Serby CW, Ghafouri M, Johnson PA, Friedman M. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest* 1996;110:62-70.
122. Taylor J, Kotch A, Rice K, et al. Ipratropium bromide hydrofluoroalkane inhalation aerosol is safe and effective in patients with COPD. *Chest* 2001;120:1253-61.
123. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. an 85-day multicenter trial. . *CHEST Journal* 1994;105:1411-9.
124. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1087-92.
125. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115:957-65.
126. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, et al. Inhaled Formoterol Dry Powder Versus Ipratropium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;164:778-84.
127. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001495.
128. Ram FSF, Sestini P. Regular inhaled short acting β_2 agonists for the management of stable chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2003;58:580-4.
129. Cook D, Guyatt G, Wong E, et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:85-90.
130. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review for a Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine* 2007;147:639-53.
131. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *The Lancet* 1999;353:1819-23.
132. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.

133. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
134. van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP, et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999;54:7-14.
135. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59-65.
136. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2003;361:449-56.
137. Calverley PM, Spencer S, Willits L, Burge PS, Jones PW, Group IS. Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* 2003;124:1350-6.
138. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM, Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study i. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21:68-73.
139. Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of Fluticasone Propionate and Salmeterol Combination Delivered via the Diskus Device in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;166:1084-91.
140. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2003;21:74-81.
141. Yang D, Luo H, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Comparison of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists in adolescents and adults with mild to moderate asthma: a meta-analysis. *The clinical respiratory journal* 2013;7:74-90.
142. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *The European respiratory journal* 2002;20:819-25.
143. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166:1358-63.
144. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
145. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
146. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
147. Anthonisen NR CJ, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. . Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. . *JAMA* 1994;272:1497-505.
148. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and Mortality in the Lung Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;166:333-9.
149. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
150. Lapperre TS S-SJ, Gosman MM, Jansen DF, van Schadewijk A, Thiadens HA, et al; Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease Study Group. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:517-27 [PMID: 19841453] 2009.
151. Lapperre TrsS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MME, et al. Effect of Fluticasone With and Without Salmeterol on Pulmonary Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary DiseaseA Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* 2009;151:517-27.
152. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD--a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011;12:107.

153. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest* 2010;137:318-25.
154. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *The European respiratory journal* 2002;19:1058-63.
155. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009;136:1456-65.
156. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2008;300:1439-50.
157. Drummond M, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
158. Loke YK, Kwok CS, Wong JM, Sankaran P, Myint PK. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality from pneumonia: meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2013;67:477-87.
159. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine* 2008;359:1543-54.
160. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404.
161. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:1136-42.
162. Casaburi R, Briggs DD, Jr., Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ, Jr. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. *Chest* 2000;118:1294-302.
163. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
164. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
165. Salpeter SR. Bronchodilators in COPD: impact of beta-agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:11-8.
166. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2010;19:315-25.
167. Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respir Care* 2011;56:477-87.
168. Ulrik CS. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2012;7:673-8.
169. Chapman KR, Beeh KM, Beier J, et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm Med* 2014;14:4.
170. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215.
171. Dong YH, Lin HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013;68:48-56.
172. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD009285.

173. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza Moral V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med* 2009;103:1421-9.
174. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010;363:1097-9.
175. Barnes NC, Jones PW, Davis KJ. Safety of tiotropium through the Handihaler: why did meta-analyses and database studies appear to give a false alarm? *Thorax* 2014;69:598-9.
176. Verhamme 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. *European Respiratory Journal* 2013;42:606-15.
177. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *New England Journal of Medicine* 2013;369:1491-501.
178. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122:47-55.
179. Shukla VK, Chen S, Boucher M, Mensinkai S, Dales R. Long-acting β_2 -agonists for the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with reversible and nonreversible airflow obstruction: a systematic review of clinical effectiveness. Ottawa, Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006.
180. Neyt M, Van den Bruel A, Gailly J, Thiry N, Devriese S. Tiotropium in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Health Technology Assessment (HTA). . Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2009.
181. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:495-502.
182. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009157.
183. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of Indacaterol with Tiotropium or Twice-Daily Long-Acting Beta-Agonists for Stable Copd: A Systematic Review. *Chest* 2012;142:1104-10.
184. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine* 2011;364:1093-103.
185. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.
186. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008;133:1079-87.
187. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD010177.
188. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH Study results. *Thorax* 2010;65:719-25.
189. Fan VS, Curtis JR, Tu SP, McDonell MB, Fihn SD. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest* 2002;122:429-36.
190. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The European respiratory journal* 1997;10:815-21.
191. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995;50:750-4.
192. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *The European respiratory journal* 2000;15:878-85.
193. Aalbers R, Ayres J, Backer V, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *The European respiratory journal* 2002;19:936-43.

194. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:1058-69.
195. Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166:1084-91.
196. Appleton S SB, Veale A et al. . Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2003; Issue 3(3). 2003.
197. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;155:1283-9.
198. Rutten-van Molken M, Roos B, Van Noord JA. An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax* 1999;54:995-1003.
199. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a Long-acting Inhaled β 2-Adrenergic Agonist, Salmeterol Xinafoate, in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;163:1087-92.
200. Spencer S, Karner C, Cates CJ, Evans DJ. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007033.
201. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al. Once-Daily Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010;182:155-62.
202. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *European Respiratory Journal* 2011;37:273-9.
203. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013;1:524-33.
204. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010139.
205. Kim JS, Park J, Lim SY, et al. Comparison of Clinical Efficacy and Safety between Indacaterol and Tiotropium in COPD: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2015;10:e0119948.
206. Cope S, Zhang J, Williams J, Jansen J. Efficacy of once-daily indacaterol 75 μ g relative to alternative bronchodilators in COPD: A study level and a patient level network meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2012;12:1-15.
207. Vogelmeier C, Magnussen H, LaForce C, Owen R, Kramer B. Profiling the bronchodilator effects of the novel ultra-long-acting β 2-agonist indacaterol against established treatments in chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2011;5:345-57.
208. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
209. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJM, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: A 6-month study. *Respiratory Medicine* 2008;102:1511-20.
210. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone–Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary DiseaseA Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* 2007;146:545-55.
211. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008989.
212. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodriguez JA. 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.
213. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2011;16:350-8.

214. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
215. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013;1:199-209.
216. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest* 2014;146:309-17.
217. Ulrik CS. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;9:331-8.
218. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *European Respiratory Journal* 2014;43:1599-609.
219. Rossi A, van der Molen T, Olmo Rd, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *European Respiratory Journal* 2014;44:1548-56.
220. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine* 2014;371:1285-94.
221. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:199-209.
222. Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;9:215-28.
223. Doherty DE, Tashkin DP, Kerwin E, et al. Effects of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination formulation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results from a 52-week Phase III trial in subjects with moderate-to-very severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:57 - 71.
224. Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
225. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003794.
226. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
227. O'Brien K, Geddes EL, Reid WD, Brooks D, Crowe J. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention* 2008;28:128-41.
228. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal* 2003;22:912-9.
229. Global Initiative for Asthma P, Disease GIfCOL. Asthma COPD and Asthma - COPD Overlap Syndrome 2014.
230. Yoshida M, Nakano T, Fukuyama S, et al. Effects of tiotropium on lung function in severe asthmatics with or without emphysematous changes. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:159-66.
231. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD003794.
232. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013;1:210-23.

233. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006826.
234. Dransfield MT, Feldman G, Korenblat P, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (100/25 mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) in COPD patients. *Respiratory Medicine* 2014;108:1171-9.
235. Festic E, Scanlon PD. Incident Pneumonia and Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Double Effect of Inhaled Corticosteroids? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014;191:141-8.
236. Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *European Respiratory Journal* 2014.
237. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet* 2009;374:712-9.
238. Halpin DM, Gray J, Edwards SJ, Morais J, Singh D. Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2011;65:764-74.
239. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010115.
240. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting beta2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306.
241. Larsson K, Janson C, Lisspers K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med* 2013;273:584-94.
242. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006829.
243. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respiratory medicine* 2008;102:1099-108.
244. Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009;69:549-65.
245. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008;68:1975-2000.
246. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. 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.
247. 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.
248. 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.
249. Tricco AC, Striffler L, Yazdi F, et al. Comparative safety and effectiveness of inhaled long-acting agents (corticosteroids, beta agonists) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic review and network meta-analysis. Ontario, Canada: Ontario Drug Policy Research Network; 2014.
250. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008;134:255-62.
251. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clinical epidemiology* 2011;3:107-29.
252. Riemsma R, Lhachimi SK, Armstrong N, et al. Roflumilast for the management of severe chronic obstructive pulmonary disease: a Single Technology Appraisal. York, U.K.2011.

253. Buhling F, Lieder N, Kuhlmann UC, Waldburg N, Welte T. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro. *Respiratory medicine* 2007;101:2386-94.
254. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007;146:545-55.
255. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109:1156-62.
256. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;162:174-8.
257. Boehringer Ingelheim Ltd. Boehringer Ingelheim Ltd. UPLIFT subgroup analyses (Number 5 - RIGHT DATA). . 2009.
258. Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD009039.
259. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008532.
260. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study—a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:519-27.
261. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;114:216-23.
262. Corden Z, Rees PJ. The effect of oral corticosteroids on bronchodilator responses in COPD. *Respiratory Medicine* 1998;92:279-82.
263. Weiner P, Weiner M, Rabner M, Waizman J, Magadle R, Zamir D. The response to inhaled and oral steroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Internal Medicine* 1999;245:83-9.
264. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005374.
265. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996;153:1958-64.
266. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994;150:11-6.
267. Rossi A GS, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985;Jun;58(6):1849-58.
268. Ram FS JP, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, Mazzini R, Goldstein R, Cendon S. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003902.
269. Zhou YM, Wang XP, Zeng XY, et al. Theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* 2006;29:577-82.
270. Vassallo R LJ. Theophylline: recent advances in the understanding of its mode of action and uses in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 1998;73(4):346-54.
271. Murciano D AM, Lecocguic Y, et al. . Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;311(6):349-53.
272. Ziment I. Theophylline and mucociliary clearance. *Chest* 1987;92(Suppl 1):38S-43S.
273. Upton RA. Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication. . *Clinical Pharmacokinetics* 1991;20(Part 1):66-80.
274. Aronson JK HM, Reynolds DJ. . ABC of monitoring drug therapy. Theophylline. *Br Med J* 1992;305(6865):1355-8.
275. Ram FSF JP, Castro AA et al. . Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. . *The Cochrane Library* 2003;3(3).

276. Ram FS JJ, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, Lacasse Y, Cendon S. . Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. . *Respir Med* 2005;Feb;99(2):135-44.
277. Rossi A KP, Levine BE et al. . Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121(4):1058-69.
278. ZuWallack RL MD, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, Knobil K. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;Jun;119(6):1661-70.
279. Bellia V FA, Bianco S et al. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). . *Respir Med* 2002;96(11):881-9.
280. Nishimura K KH, Ikeda A et al. . The additive effect of theophylline on a high-dose combination of inhaled salbutamol and ipratropium bromide in stable COPD. . *Chest* 1995;107(3):718-23.
281. Zacarias EC CA, Cendon S. . Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. . *J Bras Pneumol* 2007 Mar-Apr;33(2):152-60 2007;Mar-Apr;33(2):152-60.
282. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
283. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4S-42S.
284. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348:1115-9.
285. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
286. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009;CD005305.
287. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003793.
288. Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Australian and New Zealand journal of medicine* 1999;29:59-65.
289. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *The European respiratory journal* 1998;12:363-9.
290. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;152:861-4.
291. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones RW, Wedzicha AJ. Longitudinal trends in exercise capacity and health status after pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Respiratory medicine* 2003;97:173-80.
292. Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. *Thorax* 2001;56:827-34.
293. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2001;56:827-34.
294. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003793.
295. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-8.
296. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of internal medicine* 1995;122:823-32.
297. 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.

298. Jácome CIO, Marques ASPD. Pulmonary rehabilitation for mild chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respiratory Care* 2013.
299. Rugbjerg M, Iepsen UW, Jorgensen KJ, Lange P. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD with mild symptoms: a systematic review with meta-analyses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:791-801.
300. Panton LB, Golden J, Broeder CE, Browder KD, Cestaro-Seifer DJ, Seifer FD. The effects of resistance training on functional outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European journal of applied physiology* 2004;91:443-9.
301. Phillips WT, Benton MJ, Wagner CL, Riley C. The effect of single set resistance training on strength and functional fitness in pulmonary rehabilitation patients. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation* 2006;26:330-7.
302. Mador MJ, Bozkanat E, Aggarwal A, Shaffer M, Kufel TJ. Endurance and strength training in patients with COPD. *Chest* 2004;125:2036-45.
303. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J* 2011;37:416-25.
304. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:869-78.
305. Egan C, Deering BM, Blake C, et al. Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respir Med* 2012;106:1671-9.
306. Puente-Maestu L, Sanz ML, Sanz P, Cubillo JM, Mayol J, Casaburi R. Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal* 2000;15:517-25.
307. Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998;113:263S-8S.
308. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;172:19-38.
309. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD005305.
310. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2010;65:423-8.
311. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *BMJ* 2004;329:1209.
312. Eaton T, Young P, Fergusson W, 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.
313. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *The American journal of medicine* 2000;109:207-12.
314. Reid WD, Yamabayashi C, Goodridge D, et al. Exercise prescription for hospitalized people with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a synthesis of systematic reviews. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:297-320.
315. Tang CY, Taylor NF, Blackstock FC. Patients admitted with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease had positive experiences exercising from the beginning of their hospital stay: a qualitative analysis. *Chron Respir Dis* 2013;10:197-205.
316. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine* 2000;94:1184-91.
317. Kirsten DK, Taube C, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Exercise training improves recovery in patients with COPD after an acute exacerbation. *Respiratory medicine* 1998;92:1191-8.
318. Nava S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1998;79:849-54.

319. Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respiratory medicine* 2005;99:1297-302.
320. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax* 2014;69:731-9.
321. Beauchamp MK, Evans R, Janaudis-Ferreira T, Goldstein RS, Brooks D. Systematic review of supervised exercise programs after pulmonary rehabilitation in individuals with COPD. *Chest* 2013;144:1124-33.
322. Effing T, Monninkhof EM, van der Valk PD, et al. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007;CD002990.
323. Stoilkova A, Janssen DJ, Wouters EF. Educational programmes in COPD management interventions: a systematic review. *Respiratory medicine* 2013;107:1637-50.
324. Hurley J, Gerkin RD, Fahy BF, Robbins RA. Meta-Analysis of Self-Management Education for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Southwest J Pulm Crit Care* 2012;4:194-202.
325. Boland MR, Tsiachristas A, Kruis AL, Chavannes NH, Rutten-van Molken MP. The health economic impact of disease management programs for COPD: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine* 2013;13:40.
326. Tan JY, Chen JX, Liu XL, et al. A meta-analysis on the impact of disease-specific education programs on health outcomes for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr Nurs* 2012;33:280-96.
327. Wood-Baker R, Reid D, Robinson A, Walters EH. Clinical trial of community nurse mentoring to improve self-management in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2012;7:407-13.
328. Lainscak M, Kadivec S, Kosnik M, et al. Discharge coordinator intervention prevents hospitalizations in patients with COPD: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association* 2013;14:450 e1-6.
329. Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ* 2014;349:g5392.
330. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;3:CD002990.
331. 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.
332. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
333. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003;290:2301-12.
334. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001744.
335. Ohtac Copd Collaborative. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Evidentiary Framework. Ontario health technology assessment series 2012;12:1-97.
336. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52:674-9.
337. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14:1002-8.
338. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD. Version 1.2. New York: American Thoracic Society; 2004 [updated 2005 September 8].
339. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, et al. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax*;66:32-7.
340. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985;102:29-36.

341. Haidl P, Clement C, Wiese C, Dellweg D, Kohler D. Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. *Respiration* 2004;71:342-7.
342. Bahadori K, FitzGerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation--systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:241-51.
343. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100-5.
344. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-64.
345. Wedzicha JA. Effects of long-term oxygen therapy on neuropsychiatric function and quality of life. *Respir Care* 2000;45:119-24; discussion 24-6.
346. Eaton T, Lewis C, Young P, Kennedy Y, Garrett JE, Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med* 2004;98:285-93.
347. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. Effects of long-term oxygen therapy on quality of life and survival in chronic airflow limitation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:193-6.
348. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10:407-15.
349. Okubadejo AA, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia? *Eur Respir J* 1996;9:2335-9.
350. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7.
351. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) evidentiary framework. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012;12:1-97.
352. Uronis H, McCrory DC, Samsa G, Currow D, Abernethy A. Symptomatic oxygen for non-hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006429.
353. McGovern JP, Sasse SA, Stansbury DW, Causing LA, Light RW. COmparison of oxygen saturation by pulse oximetry and co-oximetry during exercise testing in patients with copd. *Chest* 1996;109:1151-5.
354. Salzman SH. The 6-min walk test: Clinical and research role, technique, coding, and reimbursement. *Chest* 2009;135:1345-52.
355. Ameer F, Carson KV, 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.
356. Bradley JM, O'Neill B. Short-term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004356.
357. Ministerio de Salud de la Nacion. Lineamientos Técnicos y Manual del vacunador. Vacunación Antigripal Argentina. In: Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, ed. Buenos Aires, Argentina 2015.
358. Ministerio de Salud de la Nacion. Manual del Vacunador. In: Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, ed. Buenos Aires, Argentina 2011.
359. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.
360. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
361. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86:497-508.
362. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:1-52.
363. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68-76.

364. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-5.
365. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
366. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.
367. Patten CA, Petersen LR, Brockman TA, et al. Development of a telephone-based intervention for support persons to help smokers quit. *Psychol Health Med* 2007;1-12.
368. Bentz CJ. An intensive smoking cessation intervention reduced hospital admissions and mortality in high risk smokers with CVD. *Evid Based Med* 2007;12:113.
369. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
370. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti 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.
371. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006;61:935-9.
372. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397-403.
373. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:2437-42.
374. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 1999;17 Suppl 1:S91-3.
375. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002733.
376. Kyaw MH, Rose CE, Jr., Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192:377-86.
377. Cruickshank HC, Jefferies JM, Clarke SC. Lifestyle risk factors for invasive pneumococcal disease: a systematic review. *BMJ open* 2014;4.
378. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000422.
379. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001390.
380. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *New England Journal of Medicine* 2015;372:1114-25.
381. Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based review. *Ont Health Technol Assess Ser*;12:1-64.
382. Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer J, Tramer MR. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review. *Chest* 2004;126:1645-55.
383. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:62-8.
384. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Archives of internal medicine* 2011;171:1939-46.
385. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.

386. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2003;348:2618-25.
387. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau 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. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;165:698-703.
388. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *The New England journal of medicine* 1999;340:1941-7.
389. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996;154:407-12.
390. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Archives of internal medicine* 2002;162:2527-36.
391. Walters J, Wang W, Morley C, Soltan A. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
392. Wood-Baker R, Walters EH, Gibson P. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library* 2003;3.
393. Cheng T, Gong Y, Guo Y, et al. Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *The clinical respiratory journal* 2013;7:305-18.
394. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010257.
395. Llor C, Moragas A, Hernandez S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;186:716-23.
396. Shivanthan MC, Rajapakse S. Magnesium for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomised trials. *Annals of thoracic medicine* 2014;9:77-80.
397. van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999;54:688-92.
398. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, CJ IJ, van der Zee JS, Schade E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002;57:412-6.
399. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, and validation of the BASDEC screening questionnaire. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:1090-6.
400. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005;127:1205-11.
401. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007;167:60-7.
402. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008;134:43S-56S.
403. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11.
404. Coventry PA, Bower P, Keyworth 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.
405. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and copd: A systematic review and meta-analysis. *CHEST Journal* 2013;144:766-77.
406. Rose C, Wallace L, Dickson R, et al. The most effective psychologically-based treatments to reduce anxiety and panic in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Patient Education and Counseling* 2002;47:311-8.

407. Panagioti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1289-306.
408. Wiles L, Cafarella P, Williams MT. Exercise training combined with psychological interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015;20:46-55.
409. Borson S, McDonald GJ, Gayle T, Deffebach M, Lakshminarayan S, VanTuinen C. Improvement in Mood, Physical Symptoms, and Function With Nortriptyline for Depression in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Psychosomatics* 1992;33:190-201.
410. Okubadejo A, Paul E, Jones P, Wedzicha J. Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia? *European Respiratory Journal* 1996;9:2335-9.
411. Yohannes AM, Connolly MJ, Baldwin RC. A feasibility study of antidepressant drug therapy in depressed elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease†. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2001;16:451-4.
412. Coventry PA, Hind D. Comprehensive pulmonary rehabilitation for anxiety and depression in adults with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2007;63:551-65.
413. Paz-Diaz H, Montes de Oca M, Lopez JM, Celli BR. Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 2007;86:30-6.
414. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2000;355:362-8.
415. Sorheim IC, Bakke P, Gulsvik A, et al. alpha(1)-Antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow obstruction in two large cohorts. *Chest* 2010;138:1125-32.
416. Sansom ME, Ferry BL, Sherrell ZP, Chapel HM. A preliminary assessment of alpha-1 antitrypsin S and Z deficiency allele frequencies in common variable immunodeficiency patients with and without bronchiectasis. *Clinical and experimental immunology* 2002;130:489-94.
417. Eden E, Holbrook JT, Brantly ML, Turino GM, Wise RA. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in poorly controlled asthma--results from the ALA-ACRC low-dose theophylline trial. *J Asthma* 2007;44:605-8.
418. Wencker M, Marx A, Konietzko N, Schaefer B, Campbell EJ. Screening for alpha1-Pi deficiency in patients with lung diseases. *Eur Respir J* 2002;20:319-24.
419. van Veen IH, ten Brinke A, van der Linden AC, Rabe KF, Bel EH. Deficient alpha-1-antitrypsin phenotypes and persistent airflow limitation in severe asthma. *Respir Med* 2006;100:1534-9.
420. Seersholm N, Wilcke JT, Kok-Jensen A, Dirksen A. Risk of hospital admission for obstructive pulmonary disease in alpha(1)-antitrypsin heterozygotes of phenotype PiMZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:81-4.
421. Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest* 2000;117:415-9.
422. Sin mencion de autor. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997;75:397-415.
423. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1468-72.
424. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:49-59.
425. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009;33:1345-53.
426. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res* 2010;11:136.
427. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD* 2009;6:177-84.

428. Gotzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007851.
429. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2015.
430. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax* 2010;65:711-8.
431. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD - A network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009;34:634-40.
432. Warnier MJ, van Riet EE, Rutten FH, De Bruin ML, Sachs AP. Smoking cessation strategies in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;41:727-34.
433. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2010;139:591-9.
434. Sackett D.L., Richardson W.S., Rosenberg W., Haynes R.B. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. New York, N.Y.: Churchill - Livingstone; 1997.
435. Abramson M, Crockett A, Dabscheck EJ, et al. The COPDX Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2003. 2013.
436. Figueroa Casas JC, Schiavi E, Mazzei JA, et al. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de LA EPOC en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2012;72:1-33.
437. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Executive Summary: Prevention of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2014.
438. Etxeberria-Agirre A, Rotaechel del Campo R, Lekue Alkorta I, et al. Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco; 2005.
439. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD002309.
440. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006829.
441. Pan L, Guo Y-Z, Zhang B, Yan J-H. Does roflumilast improve dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease? A meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease* 2013;5:422-9.
442. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001287.
443. Yan JH, Gu WJ, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;27:83-9.
444. Starkie H, Richardson J, Joshi B. Roflumilast for the management of severe chronic obstructive pulmonary disease: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012.
445. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
446. Oba Y, Lone NA. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2012.
447. White WB, Cooke GE, Kowey PR, et al. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD. *Chest* 2013;144:758-65.
448. Thomas KG, West CP, Popkave C, et al. Alternative approaches to ambulatory training: internal medicine residents' and program directors' perspectives. *J Gen Intern Med* 2009;24:904-10.
449. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
450. Sheps CG, Wagner EH, Schonfeld WH, et al. An evaluation of subsidized rural primary care programs: I. A typology of practice organizations. *Am J Public Health* 1983;73:38-49.

451. Schoenbach VJ, Kaplan BH, Wagner EH, Grimson RC, Miller FT. Prevalence of self-reported depressive symptoms in young adolescents. *Am J Public Health* 1983;73:1281-7.
452. Poole P BP. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. . *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001287.
453. Stav D RM. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study. . *Chest* 2009;136.
454. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996;63:174-80.
455. Zheng J-P, Kang J, Huang S-G, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet* 2008;371:2013-8.
456. Grillage M, Barnard-Jones K. Long-term oral carbocisteine therapy in patients with chronic bronchitis. A double blind trial with placebo control. *Br J Clin Pract* 1985;39:395-8.
457. Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:135-44.
458. Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Effective clinical practice* : ECP 1998;1:2-4.
459. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. Significance of Respiratory Symptoms and the Diagnosis of Chronic Bronchitis in a Working Population. *British Medical Journal* 1959;2:257-66.