



# Guía de Práctica Clínica Mexicana de EPOC 2025

## Mexican Clinical Practice Guideline for COPD 2025

### Grupo Mexicano de EPOC Comité Ejecutivo y Grupo Nuclear

Juan Carlos Vázquez-García,<sup>1</sup> Rafael de Jesús Hernández-Zenteno,<sup>1</sup> Marisol Arroyo-Hernández,<sup>2</sup> Abelardo Elizondo-Ríos,<sup>3</sup> Catalina Casillas-Suárez,<sup>4</sup> Arturo Cortés-Telles,<sup>5</sup> José Rogelio Pérez-Padilla,<sup>1</sup> José Luis Sandoval-Gutiérrez,<sup>1,5</sup> Jesús Javier Vázquez-Cortés,<sup>6</sup> Ileri Isadora Thirión-Romero,<sup>1</sup> Sergio Monraz-Pérez,<sup>1</sup> Robinson Emmanuel Robles-Hernández,<sup>1</sup> Mario Rodríguez-Vega,<sup>7</sup> José Luis Mayorga-Butrón<sup>7</sup>

### Coautores

Luis Adrián Rendón-Pérez,<sup>8</sup> Sebastián Rodríguez-Llamazares,<sup>1</sup> Andrés Palomar Lever,<sup>9</sup> Saraí del Carmen Toral-Freyre,<sup>1,10</sup> Alejandra Ramírez-Venegas,<sup>1</sup> Janeth Real-Ramírez,<sup>11</sup> Dulce González-Islas,<sup>1</sup> Aloisia Paloma Hernández-Morales,<sup>1</sup> Eusebio Pérez-Flores,<sup>1</sup> Teresa Aguirre-Pérez,<sup>1</sup> Olivia Sánchez-Cabral,<sup>1</sup> Francina Valezka Bolaños-Morales,<sup>1</sup> Moisés Acuña-Kaldman,<sup>12</sup> Jonathan Álvarez-Pinto,<sup>13</sup> José Omar Barreto-Rodríguez,<sup>1</sup> Rosaura Esperanza Benítez-Pérez,<sup>1</sup> Josué Daniel Cadeza-Aguilar,<sup>1</sup> Robert Camargo-Ángeles,<sup>14</sup> Rafael Patricio Castañón-Rodríguez,<sup>1</sup> Andrea Alicia Colli-Domínguez,<sup>15</sup> María Guadalupe Espitia-Hernández,<sup>16</sup> Rogelio Alejandro García-Torrentera,<sup>1</sup> Julio Edgardo González-Aguirre,<sup>3</sup> Fernando Carlos Guillén-Ortega,<sup>17</sup> Simón Hernández-Campos,<sup>18</sup> José Carlos Herrera-García,<sup>19</sup> Ricardo Lemus-Rangel,<sup>20</sup> Marco Antonio Loustaunau-Andrade,<sup>21</sup> Gerardo Ezequiel Magdaleno-Maldonado,<sup>22</sup> Fernando Morett-Vera,<sup>23</sup> Enrique Eduardo Olaya-López,<sup>24</sup> Rafael Francisco Páramo-Arroyo,<sup>25</sup> Ana Sofía Ramírez-García-Luna,<sup>26</sup> Luis Albrecht Septién-Estute,<sup>27</sup> Juan Silva-Gallardo,<sup>28</sup> Héctor Gleen Valdéz-López,<sup>29</sup> Alejandra Velázquez-Montero,<sup>1</sup> José Felipe Villegas-Elizondo,<sup>3</sup> Edgar Gerardo Zozoaga-Velázquez<sup>30</sup>

### Guía de Práctica Clínica Oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), México.

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Tlalpan, Ciudad de México.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México.

<sup>3</sup>Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Monterrey, Nuevo León.

<sup>4</sup>Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México.

<sup>5</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán-IMSS Bienestar. Yucatán.

<sup>6</sup>Hospital Ángeles Lomas. Ciudad de México.

<sup>7</sup>A2DAHT, Agencia Ibero Americana para el Desarrollo y Evaluación de Tecnologías de la Salud.

<sup>8</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León.

<sup>9</sup>Centro Médico ABC. Ciudad de México.

<sup>10</sup>Asociación Mexicana de Terapia Respiratoria, AC. Ciudad de México.

<sup>11</sup>Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos.

<sup>12</sup>Facultad de Medicina de la Universidad de Sonora. Hermosillo, Sonora.

<sup>13</sup>Hospital Valentín Gómez Farías-ISSSTE. Zapopan, Jalisco.

- <sup>14</sup>Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades, CENAPRECE, Secretaría de Salud. Ciudad de México.  
<sup>15</sup>NeumoLab, Oaxaca.  
<sup>16</sup>Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE. Ciudad de México  
<sup>17</sup>Hospital General Belisario Domínguez, ISSSTE. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.  
<sup>18</sup>Hospital General 450, Secretaría de Salud. Durango, México.  
<sup>19</sup>Universidad Popular del Estado de Puebla. Puebla, México.  
<sup>20</sup>Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Ciudad de México.  
<sup>21</sup>ISSSTECALI UABC. Mexicali, Baja California.  
<sup>22</sup>Hospital Central Militar. Ciudad de México.  
<sup>23</sup>Hospital San Javier, Instituto de Pensiones del Estado de Jalisco. Guadalajara, Jalisco.  
<sup>24</sup>Hospital Español de México. Ciudad de México.  
<sup>25</sup>Hospital TEC 100, Universidad Anáhuac Querétaro. Querétaro, México.  
<sup>26</sup>Hospital Universitario de Puebla. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, México.  
<sup>27</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México.  
<sup>28</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social. México.  
<sup>29</sup>Hospital de Cardiología No. 34 del IMSS, Centro Médico Nacional del Noreste. Monterrey, Nuevo León.  
<sup>30</sup>UMAE Hospital de Especialidades Número 1 Bajío, IMSS. León, Guanajuato.

---

*Correspondencia:*

**Dr. Juan Carlos Vázquez García**

CIEMBE, Coordinación de Investigación Educativa y Medicina Basada en Evidencia,  
Dirección de Enseñanza, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

**Correo electrónico:** drjcvazquez@gmail.com

**Citar como:** Vázquez-García JC, Hernández-Zenteno RJ, Arroyo-Hernández M, Elizondo-Ríos A, Casillas-Suárez C, Cortés-Tellez A, et al. Guía de Práctica Clínica Mexicana de EPOC 2025. Neumol Cir Torax. 2025; 84 (supl. 1):s8-s106. <https://dx.doi.org/10.35366/119442>

Artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)



**RESUMEN. Introducción:** en 2020, fue publicada la primera edición de la Guía de Práctica Clínica (GPC) Mexicana de EPOC (GMEPOC). Debido al progreso de la evidencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad es fundamental contar con una GPC actualizada. **Objetivo:** desarrollar una GPC original para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC dirigida a los tres niveles de atención en México y para profesionales de la salud, así como para los pacientes y sus cuidadores, las instituciones de salud y los tomadores de decisiones. **Métodos:** GMEPOC 2025 se desarrolló en cumplimiento con estándares internacionales. Se integró un Grupo de Desarrollo interdisciplinario, principalmente neumólogos y metodólogos expertos. Se consensaron los alcances y las preguntas clínicas, se evaluaron las guías internacionales, se realizó una búsqueda exhaustiva de la evidencia seguida de su evaluación y jerarquización; finalmente, se formularon y graduaron recomendaciones para cada pregunta, las cuales fueron consensuadas a través de un panel formal de expertos. **Resultados:** se definieron un total de 25 preguntas estructuradas y clínicamente relevantes, agrupadas en tres categorías: evaluación inicial y diagnóstico, tratamiento integral de EPOC estable y tratamiento de la exacerbación de EPOC. Las recomendaciones formuladas alcanzaron un valor promedio de consenso de 98.5% (91-100%) en una sola ronda de Panel Delphi. **Conclusiones:** GMEPOC 2025 proporciona recomendaciones clínicas basadas en evidencia científica, las cuales fueron formuladas por consenso de expertos. Estas recomendaciones son objetivas, aplicables, integrales y adecuadas para el sistema de salud mexicano y se espera que contribuyan a mejorar la calidad de la atención.

**Palabras clave:** Guías de Práctica Clínica, Medicina Basada en Evidencia, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, México.

**ABSTRACT. Introduction:** in 2020, the first edition of the Mexican Clinical Practice Guideline (CPG) for COPD (GMEPOC) was published. Given the progress of evidence in the diagnosis and treatment of the disease, it is essential to have an updated CPG. **Objective:** to develop an original CPG for the diagnosis and treatment of COPD aimed at the three levels of care in Mexico and for health professionals, as well as for patients and their caregivers, health institutions and stakeholders. **Methods:** GMEPOC 2025 was developed in compliance with international standards. An interdisciplinary Development Group was integrated, mainly expert on pulmonary medicine and methodologists. The scope and clinical questions were defined by consensus, international guidelines were evaluated, an exhaustive search for evidence was carried out followed by its evaluation and grading; finally, recommendations were formulated for each question by, which were agreed upon through a formal panel of experts. **Results:** a total of 25 structured and clinically relevant questions were defined, grouped into three categories: initial evaluation and diagnosis, comprehensive treatment of stable COPD, and treatment of COPD exacerbation. The formulated recommendations reached an average consensus value of 98.5% (91-100%) in a single round of a Delphi Panel. **Conclusions:** GMEPOC 2025 provides clinical recommendations based on scientific evidence, which were formulated by consensus of experts. These recommendations are objective, applicable, comprehensive and suitable for the Mexican health system and are expected to contribute to improving the quality of care.

**Keywords:** Clinical Practice Guidelines, Evidence-Based Medicine, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Mexico.

## ABREVIATURAS

- ACIP = Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización  
 ADO = edad, disnea y obstrucción del flujo aéreo (del inglés: *Age, Dyspnea, and airflow Obstruction*)  
 ALAT = Asociación Latinoamericana de Tórax  
 AMBMT = terapias activas de movimiento de mente y cuerpo (del inglés: *Active Mind-Body Movement Therapies*)  
 ATS/ERS = Sociedad Torácica Americana/Sociedad Respiratoria Europea (del inglés: *American Thoracic Society/European Respiratory Society*)  
 AUC = área bajo la curva  
 AV = arritmias ventriculares  
 BCSS = escala de disnea, tos y esputo (del inglés: *Breathlessness, Cough, and Sputum Scale*)  
 BDI = índice de disnea basal (del inglés: *Baseline Dyspnea Index*)  
 BODE = índice de masa corporal, obstrucción, disnea y capacidad de ejercicio (del inglés: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity*)  
 BODEx = índice de masa corporal, obstrucción, disnea y exacerbaciones (del inglés: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, and Exacerbations*)  
 BODEx-S90 = índice de masa corporal, obstrucción, disnea, exacerbaciones y saturación de oxígeno menor de 90%  
 BOSA-90 = índice de masa corporal, obstrucción al flujo aéreo, tabaquismo activo, edad y saturación de oxígeno menor de 90% (del inglés: *Body mass index, Obstruction, Smoke, Age, SpO<sub>2</sub> < 90*)  
 BOSEA-90 = *Body mass index, Obstruction, Smoke, Exercise, Age, SpO<sub>2</sub> < 90* (índice de masa corporal, obstrucción, fumar, ejercicio, edad y saturación de oxígeno menor de 90%)  
 BTVA = ablación térmica con vapor broncoscópico (del inglés: *Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation*)  
 CC16 = proteína secretora de Células Club-16 (del inglés: *Club Cell secretory protein-16*)  
 C6M = caminata de seis minutos  
 CAPTURE = COPD Assessment in Primary Care to Identify Undiagnosed Respiratory Disease and Exacerbation Risk  
 CAT = cuestionario de evaluación de EPOC (del inglés: *COPD Assessment Test*)  
 CCQ = cuestionario clínico de EPOC (del inglés: *Clinical COPD Questionnaire*)  
 CDC = Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (del inglés: *Centers for Disease Control and Prevention*)  
 CDQ = cuestionario diagnóstico de EPOC (del inglés: *COPD Diagnostic Questionnaire*)  
 CEI = corticoesteroides inhalados  
 CERT = herramienta de reconocimiento de exacerbaciones de EPOC (del inglés: *COPD Exacerbation Recognition Tool*)  
 CNAF = cánula nasal de alto flujo  
 CO = monóxido de carbono  
 COPD-PS = cuestionario de tamizaje poblacional de EPOC (en inglés *COPD Population Screener*)  
 COTE = índice de comorbilidad en EPOC (del inglés: *COPD-specific Comorbidity Test*)  
 COVID-19 = infección por coronavirus 19  
 CRQ = Cuestionario Respiratorio Crónico (del inglés: *Chronic Respiratory Questionnaire*)  
 DAAT = deficiencia de Z-alfa1-antitripsina.  
 DLCO = difusión pulmonar de monóxido de carbono  
 DM = diferencia media  
 DMCI = diferencia mínima clínicamente importante  
 DME = diferencia media estandarizada  
 DMP = diferencia de medias ponderada  
 DOSE = disnea, obstrucción, tabaquismo y exacerbaciones (del inglés: *Dyspnea, Obstruction, Smoking and Exacerbations*)  
 DPPE = diferencia de los promedios ponderados de los efectos  
 EBV = válvulas endobronquiales (del inglés: *EndoBronchial Valves*)  
 ECC = estudios clínicos controlados  
 EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
 FA = fibrilación auricular  
 FDA = *Food and Drug Administration* (Administración de Alimentos y Medicamentos)  
 FeNO = fracción de óxido nítrico exhalado  
 FEP = flujo espiratorio pico (del inglés: *Peak Espiratory Flow*)  
 FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo (del inglés: *Forced Espiratory Volume in 1 second*)  
 FEV<sub>1</sub>/FVC = cociente del volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada  
 FiO<sub>2</sub> = fracción inspirada de oxígeno  
 FV = fibrilación ventricular  
 FVC = capacidad vital forzada (del inglés: *Forced Vital Capacity*)  
 GBD = Carga Mundial de Enfermedades (del inglés: *Global Burden of Disease*)  
 GDG = Grupo de Desarrollo de la Guía  
 GesEPOC = Guía Española de la EPOC  
 GMEPOC = GPC Mexicana de EPOC  
 GN = Grupo Nuclear  
 GOLD = *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (Iniciativa Mundial para EPOC)  
 GPC = Guías de Práctica Clínica  
 GRADE = Calificación de las Recomendaciones de Evaluación, Desarrollo y Valoración (del inglés: *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*)  
 HEPA = supresor de partículas de alta eficiencia (del inglés: *High Efficiency Particle Arrester*)  
 HR = cociente de riesgo (del inglés: *Hazard Ratio*)  
 HZ = herpes zoster

- IC95% = intervalo de confianza del 95%
- ICSI = Instituto para la Mejora de los Sistemas Clínicos (del inglés: *Institute for Clinical System Improvement*)
- IDM = dispositivo de inhalación de dosis medida
- IgG = inmunoglobulina G
- IMC = índice de masa corporal
- IMT = ejercitador de músculos inspiratorios (del inglés: *Inspiratory Muscle Training*)
- INEGI = Instituto Nacional de Estadística y Geografía
- INER = Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas
- IPAG = *International Primary Care Airway Group questionnaire*
- LABA = agonistas beta de acción prolongada (del inglés: *Long-Acting Beta-Agonist*)
- LAMA = antagonistas muscarínicos de acción prolongada (del inglés: *Long-Acting Muscarinic Antagonist*)
- LFQ = *Lung Function Questionnaire*
- LIN = límite inferior de la normalidad
- MET = metas y estrategias integrales del tratamiento
- MLD = densidad pulmonar media (en inglés: *Mean Lung Density*)
- mMRC = *escala modificada del Consejo de Investigación Médica* (del inglés: *modified Medical Research Council*)
- NAC = N-acetilcisteína
- NCT = Neumología y Cirugía de Tórax
- NHANES III = Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (del inglés: *National Health and Nutrition Examination Survey*)
- NICE = Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido (del inglés: *National Institute for Clinical Excellence*)
- NNT = número necesario a tratar
- NO<sub>2</sub> = dióxido de nitrógeno
- NZCG = Grupo sobre Guías de Nueva Zelanda (del inglés: *New Zealand Guidelines Group*)
- OMS = Organización Mundial de la Salud
- OR = razón de momios (del inglés: *Odds Ratio*)
- PaCO<sub>2</sub> = presión arterial de dióxido de carbono
- PaO<sub>2</sub> = presión arterial de oxígeno
- PCR<sub>2</sub> = proteína C reactiva
- PCV = vacuna neumocócica conjugada
- PDE<sub>4</sub> = isoenzima fosfodiesterasa 4
- PICO = población, intervención, comparación y desenlace clínico (del inglés: *Population, Intervention, Comparison and Outcome*)
- Pimax = presión inspiratoria máxima
- PLATINOC = cuestionario platino
- PM<sub>10</sub> = masa particulada menor de 10 micras
- PM<sub>2.5</sub> = masa particulada menor de 2.5 micras
- PPSV23 = vacuna neumocócica no conjugada
- PRISm = espirometría anormal de cociente conservado (del inglés: *Preserved Ratio Impaired Spirometry*)
- PUMA = Prevalencia y práctica habitUal (diagnóstico y tratamiento) en población de riesgo de EPOC en **Médicos** generales de cuatro países de América Latina
- R-CDQ = Cuestionario Diagnóstico de EPOC Revisado
- RP = rehabilitación pulmonar
- RR = riesgo relativo
- Rrs = resistencias
- RS = revisiones sistemáticas de la literatura
- RV = volumen residual
- SABA = agonistas beta de acción corta (del inglés: *Short-Acting Beta-Agonists*)
- SAE = síndrome de agudización de la EPOC
- SAMA = antagonistas muscarínicos de acción corta (del inglés: *Short-Acting Muscarinic Antagonists*)
- SaO<sub>2</sub> = saturación arterial de oxígeno
- SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (del inglés: *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*)
- SEANS = sistemas electrónicos de administración de nicotina
- SGRQ = Cuestionario Respiratorio de «Saint George» (del inglés: *Saint George's Respiratory Questionnaire*)
- SIGN = Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia (del inglés: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)
- SMNyCT = Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, A.C.
- SO<sub>2</sub> = dióxido de azufre
- SP-D = proteína D del surfactante (del inglés: *Surfactant Protein D*)
- SpO<sub>2</sub> = saturación parcial de oxígeno
- sRAGE = receptor soluble para productos finales de glicación avanzada (del inglés: *soluble Receptor for Advanced Glycation End products*)
- TC = tomografía computarizada
- Tdap = tétanos, difteria y tos ferina (del inglés: *Tetanus, diphtheria and pertussis*)
- TDI = índice de transición de la disnea (del inglés: *Transition Dyspnea Index*)
- TIO/OLO = B. tiotropio y olodaterol
- TLC = capacidad pulmonar total
- TOLP = terapia con oxígeno de largo plazo
- TS90 = tiempo total de sueño con SaO<sub>2</sub> < 90%
- TSN o TRN = terapia sustitutiva o de reemplazo de nicotina
- TV = taquicardia ventricular
- UMEC/VI = umeclidinio y vilanterol
- USPSTF = *United States Preventive Services Task Force*
- V/Q = ventilación/perfusión
- VAFOSQ = *Veterans' Airflow Screening Questionnaire*
- VIH = virus de inmunodeficiencia humana
- VMI = ventilación mecánica invasiva
- VNI = ventilación no invasiva
- VSR = virus sincitial respiratorio
- WA% = porcentaje de superficie de la pared de las vías respiratorias (del inglés: *Wall Area percentage*)
- WT = grosor de la pared de las vías respiratorias (del inglés: *Wall Thickness*)
- Xrs = reactancias

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las principales causas de muerte en México y en el mundo. La carga a la salud de los mexicanos por esta enfermedad es mayor, no sólo en fatalidades, también lo es en la discapacidad que produce, en la afectación en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, y en los costos personales y al sistema de salud. Sin embargo, en las últimas décadas, se ha alcanzado un gran progreso en la incorporación de nuevos tratamientos y en el manejo integral de los enfermos, lo que también significa un desafío mayor para la educación continua y la capacitación de los profesionales médicos, así como para la asistencia y educación de las personas que padecen la enfermedad.

La toma de decisiones, tanto por los profesionales médicos como por las instituciones y/o los sistemas de salud deben estar basadas sobre el mejor análisis de la evidencia científica, así como bajo recomendaciones de expertos realizadas por consenso y con la mayor transparencia. A nivel global son cada vez más los esfuerzos que se hacen para generar estas recomendaciones, generalmente tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de las principales enfermedades comunicables y no comunicables, entre ellas la EPOC. Estas recomendaciones se agrupan en documentos oficiales denominados Guías de Práctica Clínica (GPC) que suelen ser gestionadas y desarrollados por organizaciones gubernamentales o no gubernamentales, como son las asociaciones médicas profesionales. Las GPC deben desarrollarse bajo procedimientos y metodología estandarizada y validada, así como criterios estrictos de calidad.

La inequidad de los sistemas de salud en México es una realidad insoslayable; claramente, existe una menor disponibilidad de recursos y especialistas, particularmente de la medicina respiratoria, así como fuera de las grandes ciudades y centros hospitalarios. Esto contrasta con una creciente mortalidad y prevalencia de la EPOC, al igual que las demás enfermedades respiratorias que son un problema de salud pública. Por lo tanto, las recomendaciones de las GPC deben tomar en cuenta el estado actual y la organización de los sistemas de salud, la disponibilidad de recursos, las diferencias culturales y la preferencia de los pacientes, considerando y respetando sus valores y creencias.

La GPC Mexicana de EPOC (GMEPOC 2020) nació como un esfuerzo de los autores y sus instituciones, bajo la gestión de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, A.C. (SMNyCT). En esta nueva versión de la GPC Mexicana de EPOC (GMEPOC 2025), el grupo desarrollador decidió realizar una GPC original, bajo los mayores estándares metodológicos y de calidad. Por primera vez, en México se presenta una GPC, GMEPOC 2025, como un documento oficial de las mayores instituciones de la medicina respiratoria, la SMNyCT y el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER). Su desarrollo, pero sobre todo su implementación, busca principalmente contribuir a disminuir la brecha en el diagnóstico y en el tratamiento de las personas con EPOC, entre las diferentes instituciones y en todos los niveles de atención de nuestro sistema de salud.

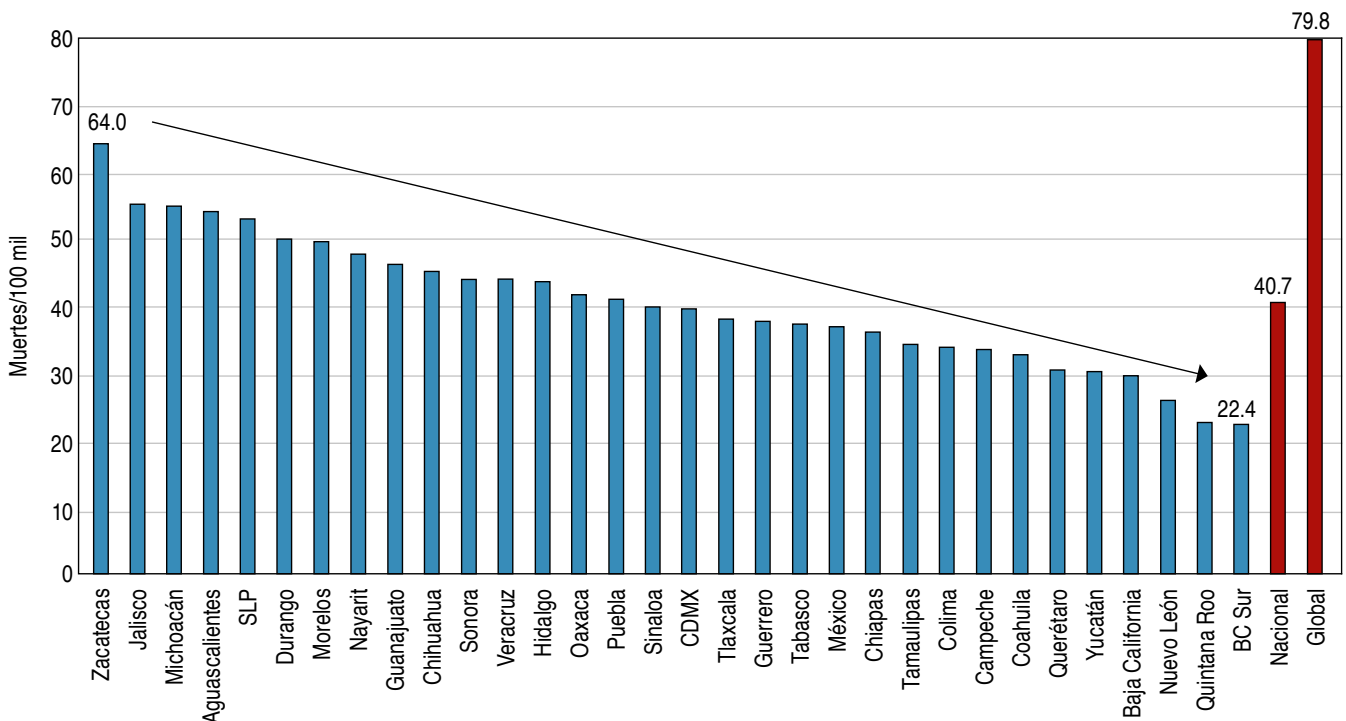
## LA CARGA DE LA EPOC EN MÉXICO

El estudio sobre la Carga Mundial de Enfermedades 2021 (GBD, por sus siglas en inglés: *Global Burden of Disease*) contiene información de enfermedades y factores de riesgo que abarca a casi 330 mil datos de diferentes fuentes y de 204 países y territorios a nivel global, incluido México.<sup>1,2</sup> En 2017, este estudio colocó a la EPOC como la tercera causa de muerte general con 46.1 muertes/100 mil; desplazada al cuarto lugar de mortalidad en 2021 (45.2 muertes/100 mil) solamente por el advenimiento de la pandemia COVID-19, que ocupara el tercer lugar durante ese año. La mortalidad por EPOC corresponde al 5.48% de todas las fatalidades, más 3 millones de muertes anuales a nivel mundial.<sup>1,3</sup>

En 2017, en México se estimó que 4.07% de todas las muertes fueron por EPOC, casi 29 mil fatalidades; mientras que en 2021, durante la pandemia COVID-19, representó 2.75% de las defunciones (23.75 muertes/100 mil) con una mortalidad creciente desde 1990.<sup>4</sup> En las últimas dos décadas, esta enfermedad ha fluctuado entre la cuarta y la novena causa de muerte según estadísticas oficiales de nuestro país. En 2022, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), la EPOC se ubicó como la novena causa de mortalidad con un total 18,605

fallecimientos, 39% en mujeres y 61% en hombres.<sup>5</sup> Los datos de mortalidad en México se deben interpretar con reserva ya que las denominaciones de la enfermedad son aún muy variadas dentro de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE J40-J44); entre ellas, se incluyen EPOC, enfisema, bronquitis crónica, aunque se cuenta con grupos separados para asma (J45-J46) y bronquiectasias (J47), se llegan a agrupar junto con EPOC, enfisema y bronquitis crónica, como enfermedades obstructivas. La exactitud de los registros también puede verse afectada por subdiagnóstico y error diagnóstico de la enfermedad ya que las enfermedades obstructivas fácilmente se confunden o se superponen entre sí.

En general, la tasa de mortalidad por EPOC en México es menor al promedio mundial (40.7 versus 79.8 muertes/100 mil) para hombres y mujeres de 25 años y más. Sin embargo, si se revisa en detalle la mortalidad para cada Estado de la república, ésta fluctúa de 22.4/100 mil, para Baja California Sur y Zacatecas, respectivamente, una diferencia de 2.85 veces dentro del territorio nacional (*Figura 1*). Las diferencias geográficas de mortalidad podrían estar influidas por factores de riesgo, como exposiciones, factores poblacionales y la calidad de los registros locales. Lo que



**Figura 1:** Tasa de mortalidad por EPOC en México, 2021.

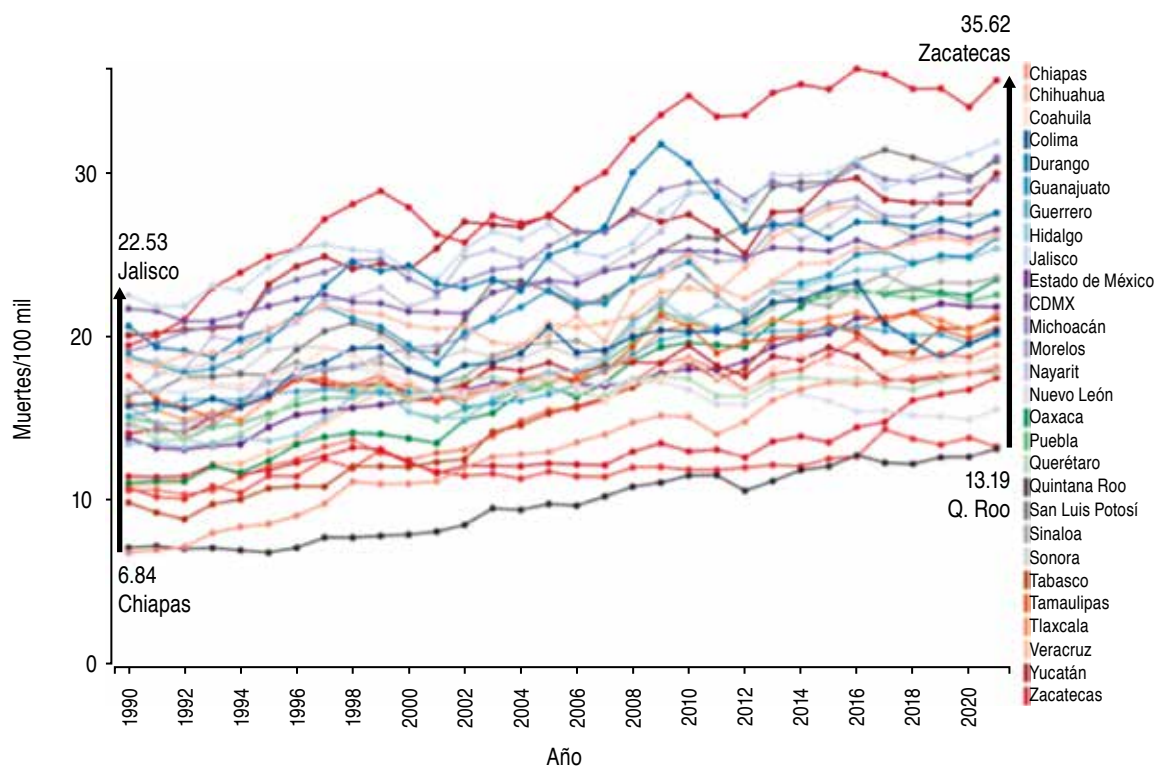
Tasa de mortalidad por EPOC por Estados de la República Mexicana en 2021, muertes/100 mil de 25 o más años y ambos sexos, de acuerdo con el estudio de la Carga Mundial de las Enfermedades.<sup>1</sup>

sí resulta evidente es que la mortalidad ha sido ascendente en todo el territorio y prácticamente se ha duplicado desde 1990; en la *Figura 2* se ilustra la tendencia para la tasa de mortalidad general por Estado de 1990 a 2021.

Los datos de prevalencia de EPOC son todavía pocos para las dimensiones de la enfermedad en nuestro país, ya que no tienen representación del todo el territorio nacional. El estudio PLATINO, un estudio de base poblacional realizado en el área metropolitana de la Ciudad de México en sujetos de 40 años o más, mostró una prevalencia de la EPOC de 7.8%, diagnóstico hecho con en el estándar de oro, la espirometría y su criterio de  $FEV_1/FVC < 0.70$  posbroncodilatador.<sup>6</sup> Esta encuesta es de hace más de 20 años (2002) y la definición puede incluir una proporción significativa de falsos positivos, particularmente en personas mayores de 60 años. Análisis más recientes de esta misma información estiman que la prevalencia real en México es cercana a 4%, una de las más bajas a nivel global.<sup>7</sup> De forma similar, otro estudio con la misma base poblacional de PLATINO realizado en 2010, encontró una prevalencia de EPOC de sólo 2.5%.<sup>8</sup> La EPOC asociada al humo de biomasa es también una condición importante en México. Un estudio de una población suburbana a la Ciudad de México describió una prevalencia de exposición al humo de biomasa de 47%, con una prevalencia EPOC de 2.5% de toda la población estudiada y de 3.1% para las

mujeres expuestas al humo de biomasa.<sup>9</sup> Similarmente, en mujeres de una zona rural del Estado de México se describió una prevalencia general de EPOC de 13.1% (GOLD 1-4) y de 2.5% de EPOC GOLD 2-4.<sup>10</sup> Al igual que la mortalidad, la prevalencia podría sufrir las mismas diferencias territoriales significativas, como se puede comprobar en el estudio GBD 2021.<sup>1</sup> En la *Figura 3* se grafican las prevalencias estimadas por el estudio GBD, para cada Estado de 1990 a 2021. Aunque son estimaciones basadas en mortalidad, la prevalencia es claramente ascendente de forma lineal.

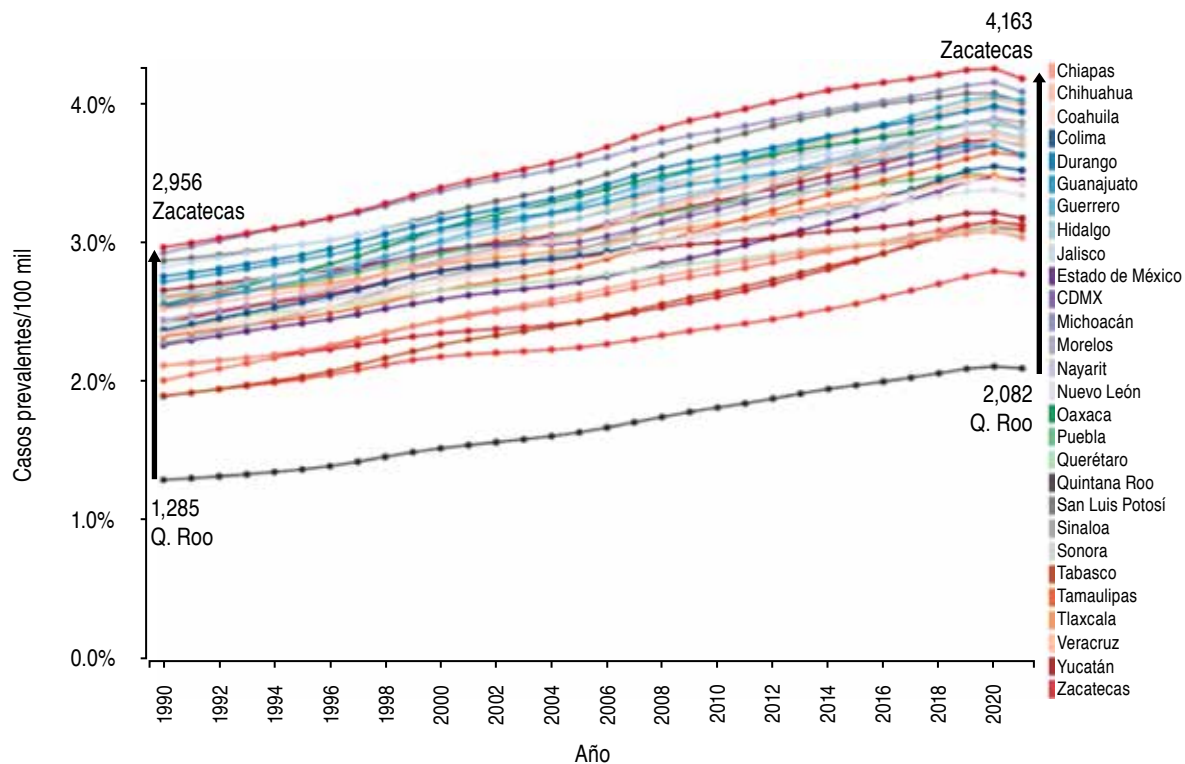
El subdiagnóstico y el error diagnóstico son dos de los aspectos más desafiantes de la EPOC en México y en el mundo. En el estudio PLATINO se describió que 86% de las personas con EPOC no habían sido diagnosticadas previamente (subdiagnóstico); además, se encontró que aproximadamente la mitad de los individuos con diagnóstico médico previo de EPOC, bronquitis crónica o enfisema nunca se habían realizado una espirometría (error diagnóstico).<sup>11</sup> El subdiagnóstico fue > 85% en los casos con obstrucción al flujo aéreo de grado leve-moderado (GOLD 1 y 2), 60% en casos graves (GOLD 3) y 25% en los casos muy graves (GOLD 4). El diagnóstico de EPOC requiere confirmación por medio de espirometría con broncodilatador, un método que demuestra la obstrucción al flujo del aire y que sigue siendo insuficientemente disponible en nuestro país. En



**Figura 2:** Tasa de mortalidad por EPOC en México de 1990 a 2021.

Tasa de mortalidad por EPOC y por Estado de 1990 a 2021, para ambos sexos y todas las edades, de acuerdo con el estudio de la Carga Mundial de las Enfermedades.<sup>1</sup>





**Figura 3:** Casos prevalentes de EPOC en México de 1990 a 2021.

Casos prevalentes por 100 mil y por Estado durante 1990 a 2021, para hombres y mujeres de 25 o más años, de acuerdo con el estudio de la Carga Mundial de las Enfermedades.<sup>1</sup>

2015, un estudio de 44 ciudades de 27 países, encontró una frecuencia de EPOC subdiagnosticada a nivel poblacional de 81.4% en promedio (50-98%) e incluyó a la Ciudad de México con 81.6%.<sup>12</sup>

Los factores de riesgo causal pueden explicar el comportamiento y la carga de EPOC, y predicen un aumento de la carga de la enfermedad en las próximas décadas; explicado por la persistencia de exposiciones causales, el envejecimiento poblacional y los estilos de vida relacionados. El estudio GBD 2017, estimó que la mortalidad por EPOC fue atribuible en 67% a las exposiciones nocivas del aire: 37% a tabaquismo, 14% a la exposición del humo de biomasa y 16% a la contaminación atmosférica (partículas 6%, ozono 5% y contaminantes de ambiente ocupacional 5%).<sup>4</sup>

Los gastos que se derivan de las enfermedades respiratorias son enormes. En 2006, el Instituto Nacional de Salud Pública estimó que el costo anual de las enfermedades relacionadas al tabaquismo fue de 45 mil millones de

pesos; correspondió al 8-15% del gasto en salud, solo para cuatro padecimientos: EPOC, cáncer pulmonar, enfermedad isquémica miocárdica y enfermedad cerebrovascular.<sup>13</sup> En 2016, en el INER el gasto por EPOC fue de 52 millones de pesos por 508 pacientes, un promedio de 102,362 pesos por paciente.<sup>14</sup> En 2022, un estudio en México mediante la técnica de microcosteo y con un horizonte temporal de un año, estimó el costo promedio para el diagnóstico de EPOC en 1,255 USD mientras que para control de la enfermedad fue de \$1,500 a \$5,110 para estadios GOLD 1 a 4; el costo promedio de los pacientes con exacerbación fue de \$1,164 a \$23,718 para los mismos estadios; un claro aumento de los costos relacionado con la gravedad y las exacerbaciones.<sup>15</sup> Además, los gastos de bolsillo de los pacientes son también proporcionales a la gravedad de la enfermedad; en el año 2014, en Estados Unidos se estimaron de 1,116 a 2,240 USD por año, con un costo nacional anual total de 36 mil millones de dólares para 13.7 millones de personas con EPOC.<sup>16</sup>

## METODOLOGÍA

### Material y métodos

El proceso de aprendizaje continuo y progresivo, que exige tiempo y se perfecciona gradualmente, tiene como objetivo desarrollar las habilidades diagnósticas y terapéuticas necesarias para ofrecer un mejor cuidado a los pacientes. Este proceso da lugar a la experiencia clínica, la cual, además, requiere herramientas que faciliten la incorporación del conocimiento científico emergente para apoyar la toma de decisiones clínicas. Las revisiones sistemáticas de la literatura (RS) son fundamentales, ya que presentan protocolos de investigación explícitos, rigurosos y exhaustivos que permiten identificar, evaluar críticamente y sintetizar los estudios relevantes, convirtiéndose así en la base de la medicina basada en evidencia.<sup>17</sup> En este contexto, nuestro documento ha sido elaborado conforme a los más altos estándares internacionales de calidad.

Las GPC requieren un protocolo bien definido para su desarrollo, en el que se integre la mejor evidencia disponible junto con la experiencia clínica de grupos de expertos mul-

tidisciplinarios. La clasificación de la evidencia científica se realizó siguiendo el sistema instituido por la Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia (SIGN, por sus siglas en inglés) (Tabla 1). En este sistema, se otorga el nivel más alto de evidencia a las revisiones sistemáticas de los estudios clínicos controlados (ECC) con muy bajo riesgo de sesgo, y la calidad de la evidencia disminuye progresivamente, pasando por ECC con alto riesgo de sesgo, estudios de cohortes, casos y controles, hasta llegar a los estudios no analíticos, como las series de casos y los reportes de casos. En el nivel más bajo de evidencia se encuentra la opinión de los expertos.<sup>18</sup>

### Grupo de Desarrollo de la GPC

La Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax integró un grupo de trabajo multicolaborativo e interdisciplinario compuesto por expertos clínicos de diversas áreas terapéuticas, tales como neumología, cardioneumología, fisiología respiratoria, geriatría, cuidados paliativos, rehabilitación, medicina crítica, salud pública, epidemiología,

Tabla 1: Evaluación de calidad de la evidencia, SIGN 50.

Nivel de la evidencia	
1++	Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de ECC, o ECC con muy bajo riesgo de sesgo
1+	Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis bien desarrolladas o ECC con bajo riesgo de sesgo
1-	Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de ECC con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos y controles. Estudios de alta calidad de cohortes o de casos y controles con un riesgo muy bajo de sesgo y una alta probabilidad de que la asociación sea causal
2+	Estudios de cohortes y casos y controles bien desarrollados con un riesgo bajo de sesgo y una alta probabilidad de que la asociación sea causal
3	Estudios observacionales no analíticos, como series de casos y reportes de casos
4	Opinión de los expertos
Grados de recomendación	
A	Por lo menos una revisión sistemática con o sin metaanálisis o ECC calificado como 1++, y directamente aplicable a la población en estudio, o un cuerpo de evidencia que consiste principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes
B	Un cuerpo de evidencia que incluyen estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un cuerpo de evidencia que incluyen estudios clasificados como 2+, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++
D	Un cuerpo de evidencia clasificada como 3 o 4, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+

ECC = ensayo clínico aleatorizado.

Es importante resaltar que el grado de recomendación se relaciona con la fuerza de la evidencia en la cual se ha basado la recomendación clínica. No refleja la importancia clínica de la recomendación.

Modificado de *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*.<sup>18</sup>



Figura 4:

Desarrollo global de la Guía de Práctica Clínica. Modificado de Mayorga J, et al.<sup>19</sup>

medicina interna y urgencias. También se incluyeron expertos metodológicos con experiencia en el desarrollo de RS y GPC. El grupo de trabajo estuvo compuesto por un Grupo nuclear (GN) o *Core Group* encabezado por dos coordinadores. Este grupo se reunió en múltiples ocasiones a distancia, mediante plataformas en línea, para definir el modo de trabajo, los plazos y la distribución de las responsabilidades, así como los aspectos clave en la definición de alcances generales de la GPC y las preguntas clínicas estructuradas. El 17 de julio del 2023 se presentó la metodología y los integrantes del Grupo de Desarrollo de la GPC. El 24 de julio del mismo año, se consensuaron el documento de alcances y la lista de preguntas clínicas. Posteriormente, se llevaron a cabo reuniones quincenales a distancia, a través de plataformas electrónicas, para discutir los resultados de las búsquedas sistematizadas y la redacción de las recomendaciones iniciales (Figura 4).

### Definición de alcances

El Grupo de Desarrollo de la GPC elaboró de manera consensuada el documento que definió los alcances generales de la guía, en el que se establecieron las características de la población a tratar, así como las de la población excluida del alcance del documento. Esta sección definió el marco general de trabajo para el desarrollo de la GPC. Se detallaron los aspectos generales de la enfermedad y los aspectos clínicos abordados, además de especificar a la audiencia objetivo de la GPC, a la cual van dirigidas las recomendaciones clínicas.

### Preguntas clínicas estructuradas

El Grupo de Desarrollo de la GPC elaboró de manera conjunta el listado completo de preguntas clínicas que abordan los temas centrales de la guía. Las preguntas clínicas abordan brechas en el conocimiento y los aspectos clínicos más relevantes, según la evaluación de los miembros del Grupo de Desarrollo. Además, se

incluyeron nuevas terapias y métodos diagnósticos que están cambiando la forma de tratar a los pacientes con EPOC en la actualidad. Se procuró que las preguntas fueran claras, precisas y específicas, con el fin de facilitar la búsqueda y la identificación de la evidencia científica, evitando recomendaciones que no se alinearan adecuadamente con los problemas clínicos que la GPC plantea. Para su formulación, se aplicó el esquema PICO, que considera la «población», la «intervención», el «comparador» y el «desenlace clínico», facilitando de este modo la identificación y obtención de la evidencia científica relevante (Tabla 2).

### Búsqueda exhaustiva de la evidencia científica

La evidencia fue identificada siguiendo algoritmos y estrategias validadas internacionalmente. Se identificaron y emplearon términos MeSH (siglas del inglés: *Medical Subject Headings*) para ensamblar una estrategia de búsqueda sensible y específica, además de explícita para que sea reproducible en un futuro. De acuerdo con la naturaleza de la pregunta clínica a responder, se estableció el tipo de estudio que fuera más confiable para contestarla y, a partir de ahí, otros tipos de estudios que ayuden a dar respuesta, aunque con menos confianza, en los resultados siguiendo los modelos de clasificación de la evidencia.

La revisión bibliográfica preliminar incluyó la localización de GPC relevantes que ya existan sobre el mismo tema. Esto permitió facilitar el ensamblaje del documento de alcances y la identificación de preguntas clínicas relevantes sobre el tema. A partir de esto se llevó a cabo la identificación, la evaluación y la síntesis de la evidencia científica. Las GPC identificadas fueron evaluadas con la herramienta AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) que fue diseñada para evaluar la calidad metodológica y variabilidad de las GPC.

Las bases de datos que recopilan GPC fueron consultadas usando los términos MeSH en caso de que

existieran, o en defecto, términos médicos avalados en RS ya publicadas. Se consultaron para la identificación de GPC, en el Reino Unido el *Guidelines Finder National Electronic Library for Health* y la *Trip Database*, en España Guíasalud. Se consultaron también las bases de datos de las principales sociedades y academias del área de especialidad a nivel internacional: búsqueda de GPC

publicadas. Se consultaron NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido), SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica), ICSI (*Institute for Clinical System Improvement*, Instituto para la Mejora de los Sistemas Clínicos) en EEUU, el Consejo Nacional Australiano de

**Tabla 2:** Preguntas clínicas de la Guía de Práctica Clínica Mexicana de EPOC (GMEPOC) 2025.

Evaluación y diagnóstico	
1	¿Cuál es la definición actual de EPOC?
2	¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de EPOC?
3	¿Cuáles son los estudios indicados para la búsqueda de casos y diagnóstico de EPOC?
4	¿Cuáles son los criterios de diagnóstico espirométrico para EPOC?
5	¿Cuál es la utilidad diagnóstica de otros estudios de fisiología pulmonar en pacientes con EPOC?
6	¿Cuál es la precisión diagnóstica de los estudios de imagen en pacientes con EPOC?
7	¿Cuál es la utilidad de los estudios de laboratorio y biomarcadores durante el abordaje y seguimiento de EPOC?
8	¿Cuál es la utilidad de las escalas clinimétricas en la evaluación inicial de los pacientes con EPOC?
9	¿Cuál es el impacto de las comorbilidades en el pronóstico de la EPOC?
Tratamiento de EPOC estable	
10	¿Cuál es la eficacia de las distintas estrategias para la cesación tabáquica en pacientes con EPOC?
11	¿Cuál es el beneficio de las distintas estrategias para el control de otras exposiciones asociadas a EPOC?
12	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los cambios en el estilo de vida, dieta y ejercicio, en pacientes con EPOC?
13	¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia farmacológica inhalada para el tratamiento de la EPOC estable?
14	¿Cuál es la eficacia y seguridad de otros fármacos no inhalados (macrólidos, inhibidores de fosfodiesterasa 4, dupilumab y mucolíticos) para prevenir las exacerbaciones de EPOC a pesar de tratamiento inhalado óptimo (triple terapia LABA-LAMA-CEI)?
15	¿Cuál es la eficacia y seguridad de terapias varias (lisados bacterianos, inmunoglobulinas, antileucotrienos, factor de transferencia e inmunoterapia) en pacientes con EPOC?
16	En pacientes con EPOC estable, ¿cuál es la eficacia y seguridad de la terapia con oxígeno de largo plazo de acuerdo con sus indicaciones, uso en diferentes condiciones y actividades, así como los diferentes dispositivos disponibles?
17	¿Cuál es la eficacia y seguridad de la rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC?
18	¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas vacunas para disminuir las exacerbaciones en pacientes con EPOC?
19	¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas alternativas de tratamiento con intervencionismo broncoscópico y cirugía en pacientes con EPOC?
Exacerbación de EPOC	
20	¿Cuáles son los criterios diagnósticos que definen la exacerbación de EPOC?
21	¿Cuáles son los criterios para manejo ambulatorio y de hospitalización de los pacientes con exacerbación de EPOC?
22	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los fármacos empleados para la exacerbación de EPOC?
23	¿Cuál es la eficacia y seguridad de las de la terapia con oxígeno y el apoyo ventilatorio en el manejo de los pacientes con exacerbación de EPOC?
24	¿Cuáles son los criterios de egreso hospitalario de pacientes con exacerbación grave de EPOC?
25	¿Cuáles son las medidas efectivas para los cuidados paliativos y de apoyo al final de la vida de los pacientes con EPOC?

CEI = corticoesteroides inhalados. LABA = beta-agonista de acción prolongada (*Long-Acting Beta-Agonist*). LAMA = antagonista muscarínico de acción prolongada (*Long-Acting Muscarinic Antagonist*).

Tabla 3: Tipos de recomendaciones.

Evidencia y consenso clínico	Recomendación
Consecuencias indeseables claramente superan los beneficios	Recomendación fuerte en contra
Consecuencias indeseables probablemente superan a los beneficios	Recomendación condicionada en contra
El balance entre consecuencias indeseables y beneficios clínicos está equilibrado o es incierto	Recomendación para realizar investigación y posiblemente recomendación condicionada para uso en estudios clínicos
Beneficios clínicos probablemente superan a las consecuencias indeseables	Recomendación condicionada
Beneficios clínicos claramente superan a las consecuencias indeseables	Recomendación fuerte
Redacción de las recomendaciones	
« <b>Recomendación fuerte</b> » se puede hacer cuando hay confianza en que, para la mayoría de nuestros pacientes, la intervención o acción ofrece más beneficio que riesgo (o más riesgo que beneficio). La recomendación debe claramente dirigir y contener «debe/no debe» en la redacción de ésta.	
« <b>Recomendaciones condicionadas</b> » pueden hacerse cuando la intervención o acción va a brindar más beneficio que riesgo en la mayoría de los pacientes. Las recomendaciones condicionadas pueden incluir «se puede considerar» en la redacción de las recomendaciones.	

Modificado de *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*.<sup>18</sup>

Salud e Investigación Médica de Australia (*National Health and Medical Research Council de Australia*), NZGG (*New Zealand Guidelines Group*, Grupo sobre Guías de Nueva Zelanda). Finalmente, se consultaron base de datos de sociedades médicas reconocidas por su labor en la investigación y desarrollo de documentos basados en evidencia sobre EPOC.

En la búsqueda exhaustiva de RS se ensamblaron distintas estrategias de búsquedas y se utilizaron diversas bases de datos generales y especializadas en RS. Se emplearon estrategias de búsquedas publicadas y validadas que hayan demostrado ser sensibles y específicas, así como los términos MeSH.

La estrategia de búsqueda exhaustiva incluyó los siguientes términos para PubMed: (((((((chronic obstructive airway disease[MeSH Terms]) OR (chronic obstructive lung disease[MeSH Terms])) OR (chronic obstructive pulmonary disease[MeSH Terms])) OR (pulmonary disease, chronic obstructive[MeSH Terms])) OR (chronic obstructive airway disease[Text Word])) OR (chronic obstructive lung disease[Text Word])) OR (chronic obstructive pulmonary disease[Text Word])) OR (COPD[Text Word])) OR (pulmonary emphysema[Text Word]) y los siguientes términos para Embase: chronic obstructive lung disease/exp.

Se consultó Cochrane Library, The Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination databases (includes DARE) Centre for Reviews and Dissemination, MEDLINE, PubMed (National Library of Medicine in the United States) y EMBASE a través de Elsevier. Solamente en los casos donde las preguntas clínicas no encontraron una RS para ser respondidas o las GPC no hubieran identificado evidencia científica de alta calidad, se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas de la

literatura para identificar estudios clínicos que respondieran a esa pregunta.

Las bases de datos que se consultaron para identificar estudios clínicos publicados fueron: *The Cochrane Library*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*<sup>20</sup> (Issue 1 2023), Medline 1950-2023 (OVID), Embase 1980-2023 (OVID), Cinahl 1982-2023 (NLH Search 2.0), LILACS (1998 to 2023), ARTEMISA (1999 - 2023) y SCIELO (1999-2023).

### Evaluación de calidad y jerarquización de la evidencia

Se empleó la clasificación de la evidencia propuesta por SIGN 2019, la cual utiliza dos atributos para evaluar la calidad de la evidencia científica (nivel de evidencia), lo cuales son el diseño del estudio y el riesgo de sesgo. Para la clasificación del diseño del estudio se utilizan los números del 1 al 4. El número 1 corresponde a ensayos clínicos o a RS, y el 4, a la opinión de expertos. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizan signos que informan sobre el grado de cumplimiento de los criterios clave relacionados con ese potencial riesgo (++, + y -). De esta forma, con la ayuda de la plantilla de lectura crítica se evalúa cada estudio, ya sean estudios individuales (ECCS, cohortes, etcétera) o RS<sup>18</sup> (Tabla 3).

### Extracción de la evidencia y análisis

Una vez que las RS fueron evaluadas en su calidad e incorporadas al cuerpo de evidencia científica, se llevaron a cabo reuniones con el GN para revisar el texto completo de cada una de las RS y así poder extraer los

resultados. Se consideraron las medidas de asociación resultantes de los metaanálisis reportados en las GPC para determinar el tamaño del efecto global, ya fuera la razón de momios (OR por sus siglas en inglés: *Odds Ratio*), el riesgo relativo (RR), la diferencia de los promedios ponderados de los efectos (DPPE) o la diferencia de medias (DM), de acuerdo con los distintos desenlaces definidos por el GDG. Para estudios de prueba diagnóstica se consideraron otras medidas de asociación, tales como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos. En los casos de las preguntas clínicas, en donde no se encontraron RS publicadas de buena calidad, se llevó a cabo la RS para identificar los estudios clínicos pertinentes.

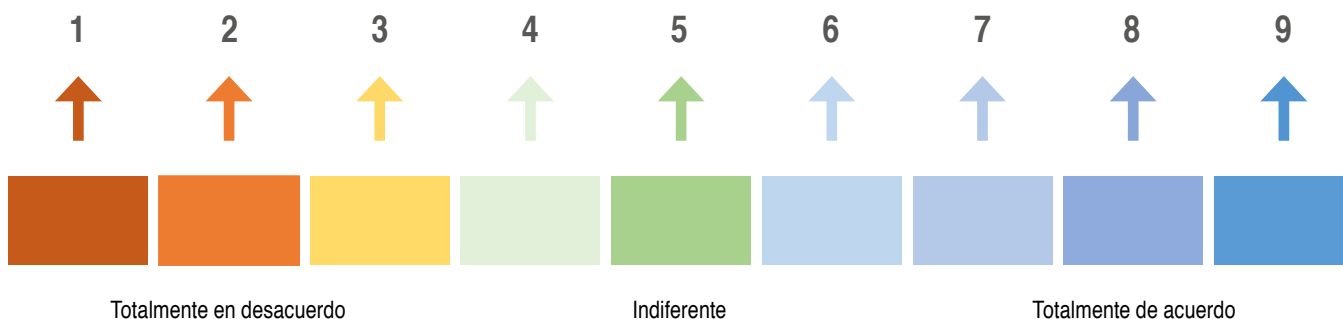
### Consenso formal de expertos

Se llevó a cabo un Panel Delphi modificado como proceso para recoger la opinión de los expertos. Los miembros del GDG recibieron una invitación vía correo electrónico para revisar cada una de las recomendaciones clínicas sugeridas por el GDG, las cuales se colocaron en una plataforma digital diseñada para tal fin (Survey Monkey – <https://es.surveymonkey.com>). Cada uno de los expertos clínicos asignó una calificación utilizando una «escala de Likert» con base en el grado de acuerdo que tuvieron con el contenido, aplicabilidad, redacción y actualidad de cada una de las recomendaciones clínicas. La escala de Likert empleada tiene un límite inferior de 1 y un límite superior de 9; el número 1 determina que el experto está «totalmente en desacuerdo» con el planteamiento de la recomendación y el número 9 determina que el experto está «totalmente de acuerdo» con la misma. Los números intermedios manifiestan que el experto no tiene

una postura bien definida respecto al planteamiento o la redacción de la recomendación. Además, se solicitó que incluyeran un argumento clínico asociado a su respuesta cuantitativa con la finalidad de poder hacer ajustes a la recomendación en caso de que no se lograra un nivel de acuerdo satisfactorio entre los expertos. Se llevó a cabo el cálculo de la media, desviación estándar, mediana, intervalo y porcentaje de consenso para cada una de las recomendaciones. Se estableció como nivel mínimo de consenso una media de 7.0 y un porcentaje de al menos 75% de respuestas en el rango de 7-9 en la escala de Likert. Los miembros del GDG llevaron el control de la interacción entre los participantes, procesando la información y filtrando el contenido relevante, además de modificar las recomendaciones de acuerdo a los argumentos clínicos de todos los panelistas para poder enviar el nuevo texto a la siguiente ronda del Panel Delphi, para volver a ser evaluado por los mismos participantes de la ronda previa (Figura 5).

### Redacción de las recomendaciones

Los miembros del GN se reunieron en diversas ocasiones para revisar el cúmulo de evidencia que respondería a las preguntas clínicas estructuradas y para determinar el grado de recomendación. Tanto la evidencia científica analizada, como la experiencia clínica del GDG y la relación riesgo/beneficio fueron consideradas para la redacción de las recomendaciones, en donde fuimos especialmente cuidadosos para evitar ambigüedades. Los resultados del Panel Delphi se presentan en la [Tabla 4](#) para las 25 preguntas clínicas. Las recomendaciones formuladas alcanzaron un valor promedio de consenso de 98.5% (91-100%) en una sola ronda.



**Figura 5:** Escala de Likert empleada en Panel Delphi modificado.

La escala de Likert evalúa el grado de consenso entre los expertos respecto al contenido y redacción de cada una de las recomendaciones clínicas. Modificado de Mayorga J, et al.<sup>19</sup>

Tabla 4: Resultados de Panel Delphi modificado.

	Pregunta clínica	Promedio ± DE	Mediana [intervalo]	Consenso (%)
1	¿Cuál es la definición actual de la EPOC?	7.9 ± 1.61	9 [2-9]	91
2	¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de la EPOC?	8.6 ± 0.67	9 [7-9]	100
3	¿Cuáles son los estudios indicados para la detección oportuna de EPOC?	8.4 ± 0.83	9 [6-9]	98
4	¿Cuáles son los criterios de diagnóstico espirométrico para la EPOC?	8.3 ± 1.04	9 [5-9]	95
5	¿Cuál es la utilidad diagnóstica de los estudios de fisiología pulmonar en pacientes con EPOC?	8.4 ± 0.98	9 [4-9]	98
6	¿Cuál es la precisión diagnóstica de los estudios de imagen en pacientes con EPOC?	8.3 ± 1.00	9 [5-9]	93
7	¿Cuál es la utilidad de estudios de laboratorio y biomarcadores durante el abordaje y seguimiento de la EPOC?	8.3 ± 1.00	9 [5-9]	95
8	¿Cuál es la precisión diagnóstica de las escalas clinimétricas en pacientes con EPOC?	8.3 ± 0.81	9 [7-9]	100
9	¿Cuál es el impacto de las comorbilidades en el pronóstico de la EPOC?	8.6 ± 0.66	9 [7-9]	100
10	¿Cuál es la eficacia de las distintas estrategias para la cesación tabáquica en pacientes con EPOC?	8.5 ± 0.63	9 [7-9]	100
11	¿Cuál es el beneficio de las distintas estrategias para el control de otras exposiciones asociadas a EPOC?	8.6 ± 0.73	9 [7-9]	100
12	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los cambios en el estilo de vida, dieta y ejercicio, en pacientes con EPOC?	8.5 ± 0.83	9 [6-9]	98
13	¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia farmacológica inhalada para el tratamiento de la EPOC estable?	8.7 ± 0.60	9 [7-9]	100
14	¿Cuál es la eficacia y seguridad de otros fármacos no inhalados (macrólidos, inhibidores de fofodiesterasa 4, dupilumab y mucolíticos) para prevenir las exacerbaciones de EPOC a pesar de tratamiento inhalado óptimo (triple terapia LABA-LAMA-CEI)?	8.5 ± 0.70	9 [7-9]	100
15	¿Cuál es la eficacia y seguridad de terapias varias (lisados bacterianos, inmunoglobulinas, antileucotrienos y factor de transferencia) en pacientes con EPOC?	8.6 ± 0.70	9 [7-9]	100
16	En las personas con EPOC estable, ¿cuál es la eficacia y seguridad de la terapia con oxígeno de largo plazo (TOLP) de acuerdo con sus indicaciones, uso en diferentes condiciones y actividades, así como los diferentes dispositivos disponibles?	8.6 ± 0.54	9 [7-9]	100
17	¿Cuál es la eficacia y seguridad de la rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC?	8.6 ± 0.74	9 [7-9]	100
18	¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas vacunas para disminuir las exacerbaciones en pacientes con EPOC?	8.7 ± 0.60	9 [7-9]	98
19	¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas alternativas de tratamiento con intervencionismo broncoscópico y cirugía en pacientes con EPOC?	8.5 ± 0.77	9 [6-9]	98
20	¿Cuáles son los criterios diagnósticos que definen la exacerbación de EPOC?	8.6 ± 0.66	9 [7-9]	100
21	¿Cuáles son los criterios para manejo ambulatorio y de hospitalización de los pacientes con exacerbación de EPOC?	8.7 ± 0.6	9 [7-9]	100
22	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los fármacos empleados para la exacerbación de EPOC?	8.5 ± 0.74	9 [7-9]	100
23	¿Cuál es la eficacia y seguridad de las de la terapia con oxígeno y el apoyo ventilatorio en el manejo de los pacientes con exacerbación de EPOC?	8.5 ± 0.89	9 [5-9]	98
24	¿Cuáles son los criterios de egreso hospitalario de pacientes con exacerbación grave de EPOC?	8.6 ± 0.62	9 [7-9]	100
25	¿Cuáles son las medidas efectivas para los cuidados paliativos y de apoyo al final de la vida de los pacientes con EPOC?	8.6 ± 0.66	9 [7-9]	100

Se calculó la media, desviación estándar, mediana e intervalo, así como el porcentaje de acuerdo entre los miembros del Grupo de Desarrollo de la Guía. Se estableció un 75% como un porcentaje adecuado de consenso y sólo se requirió una sola ronda para alcanzar el nivel de acuerdo entre los participantes.

CEI = corticosteroides inhalados. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. LABA = beta-agonista de acción prolongada (*Long-Acting Beta-Agonist*). LAMA = antagonista muscarínico de acción prolongada (*Long-Acting Muscarinic Antagonist*).

## EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE EPOC

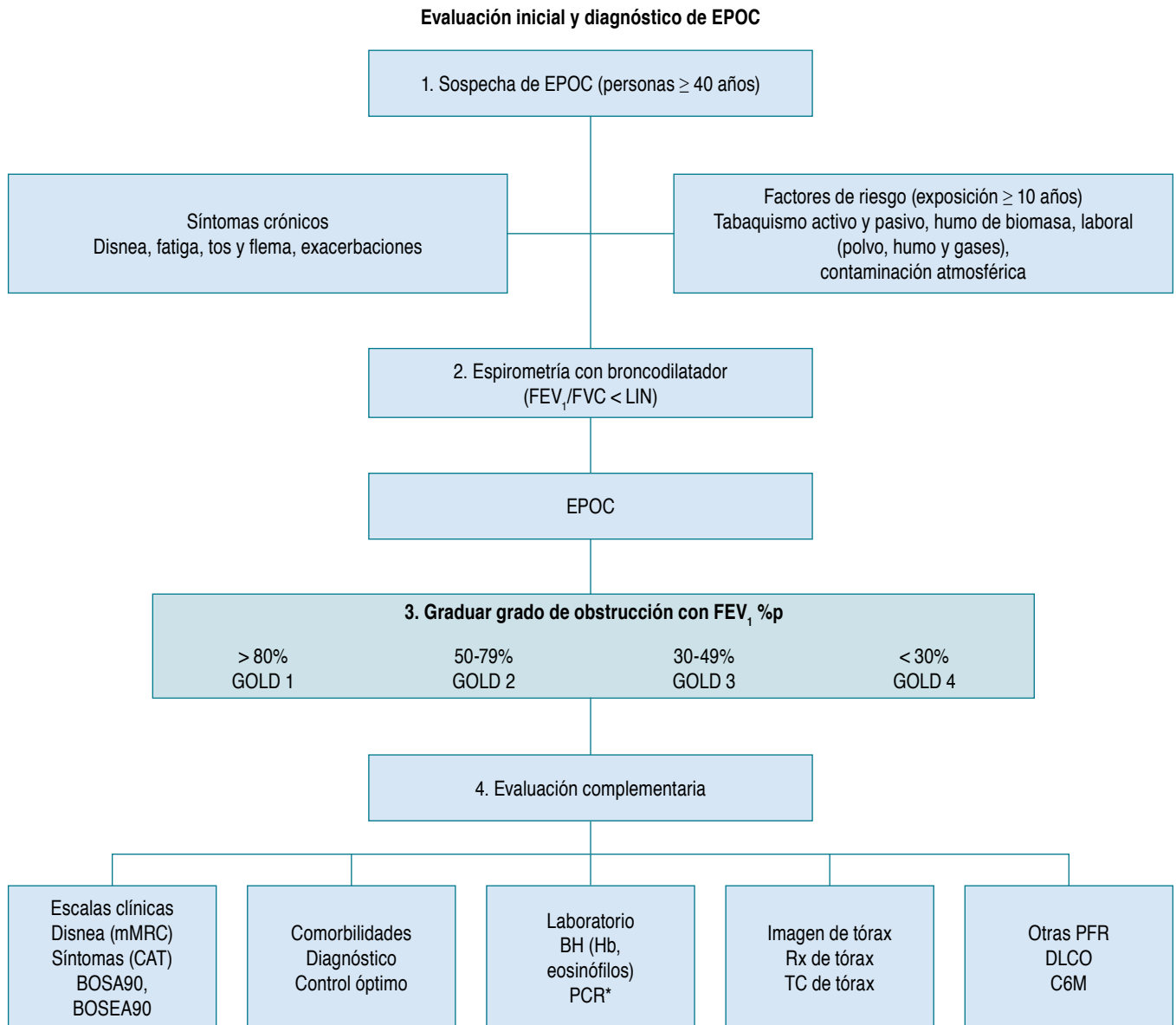
Los puntos clave sobre evaluación y diagnóstico de la EPOC se presentan en la [Tabla 5](#) y en la [Figura 6](#).

**Tabla 5: Puntos clave:** evaluación y diagnóstico.

Puntos clave Evaluación clínica y diagnóstico de los pacientes con sospecha de EPOC
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La definición de EPOC la caracteriza como un problema de salud pública con grandes desafíos; integra sus síntomas crónicos (disnea, tos, flema y exacerbaciones) con su fisiopatología, la obstrucción al flujo aéreo crónica, progresiva y no completamente reversible, solamente demostrable por espirometría y secundaria a exposición crónica de agentes nocivos respiratorios.</li> <li>• Los principales factores de riesgo causal de EPOC son las exposiciones crónicas (mayor a 10 años), como: tabaquismo activo (<math>\geq 10</math> paquetes-año) y pasivo, humo de biomasa, exposiciones ocupacionales (polvos, vapores, gases y humos) y exposición directa a contaminación atmosférica.</li> <li>• En todo nivel de atención, las personas de 40 años y más con síntomas respiratorios crónicos y/o factores de riesgo causal de EPOC se les debe indicar una espirometría con broncodilatador, estándar de oro de diagnóstico de EPOC.</li> <li>• En segundo y tercer nivel de atención se recomiendan pruebas complementarias de función pulmonar, como la prueba de DLCO que mide la capacidad de oxigenación pulmonar (correlaciona con enfisema, síntomas y variables pronósticas) y la caminata de seis minutos que mide objetivamente la capacidad funcional de los individuos.</li> <li>• Todo paciente con sospecha o diagnóstico de EPOC deben tener como estudio de imagen, por lo menos una radiografía de tórax simple; puede demostrar hiperinsuflación (no diagnóstica de EPOC) y confirmar comorbilidades como neumonía, patología pleural, nódulos o masas pulmonares y otras.</li> <li>• Los estudios de laboratorio útiles en la evaluación de las personas con EPOC son: los valores de hemoglobina y hematocrito para investigar anemia o poliglobulia; la cifra de eosinófilos en sangre (<math>\geq 300</math> células/<math>\mu\text{L}</math>) predice riesgo de exacerbaciones y respuesta a corticoesteroides inhalados; y la proteína C reactiva (PCR) que ayuda a clasificar las exacerbaciones como moderadas (<math>\geq 10</math> mg/dL).</li> <li>• Las escalas de disnea y síntomas (mMRC y CAT) ayudan a medir con mayor precisión los síntomas, una estrategia útil para la evaluación, seguimiento y ajuste de tratamiento de los pacientes.</li> <li>• Las escalas predictoras de sobrevida (variantes de BODE) validadas en población mexicana (BOSA90 y BOSEA90), pueden ser usadas para definir objetivos y metas estratégicas de tratamiento, de acuerdo con sus variables pronósticas: bajo peso,<sup>21</sup> grado de obstrucción al flujo aéreo, tabaquismo activo, baja capacidad de ejercicio, edad avanzada y baja oxigenación.</li> <li>• En todo paciente con EPOC se deben identificar y controlar las comorbilidades, con fines pronósticos son de resaltar las de riesgo cardiovascular y otras: cáncer, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, diabetes con neuropatía, úlcera gástrica o duodenal y fibrosis pulmonar.</li> </ul>

BODE = índice de masa corporal, obstrucción, disnea y capacidad de ejercicio (*Body mass index, Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity*). CAT = cuestionario de evaluación de la EPOC (*COPD Assessment Test*). DLCO = difusión pulmonar de monóxido de carbono. mMRC = escala modificada del Consejo de Investigación Médica (*modified Medical Research Council*).



**Figura 6:**

Las escalas clínicas BOSA90 y BOSEA90 son variantes de la escala pronóstica BODE validadas en México.<sup>22</sup>

\* La PCR está indicada en sospecha de exacerbación, un valor de  $\geq 10$  mg/dL es compatible con exacerbación moderada o grave.

BH = biometría hemática. C6M = caminata de seis minutos. CAT = *COPD Assessment Test* (Prueba de Evaluación de EPOC). DLCO = difusión pulmonar de monóxido de carbono. FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en un segundo. FVC = *Forced Vital Capacity* (capacidad vital forzada). mMRC = escala de disnea del Consejo de Investigación Médica. PCR = proteína C reactiva. PFR = pruebas de función respiratoria. Rx = radiografía. TC = tomografía computada.

## La definición de EPOC y su utilidad clínica

### Pregunta clínica 1: ¿Cuál es la definición actual de EPOC?

Recomendaciones		
1	La definición de EPOC se debe considerar con fines de detección, diagnóstico y tratamiento de los pacientes; es un concepto integral que puede tener un impacto en primer nivel de atención al ser un problema de salud pública; caracteriza la enfermedad por sus síntomas crónicos (disnea, fatiga, tos, expectoración y exacerbaciones), frecuentemente subdiagnosticada y con elevada morbimortalidad. Además, aborda su fisiopatología como obstrucción al flujo aéreo progresiva y no completamente reversible, lo que establece su principal criterio diagnóstico con base en espirometría con broncodilatador y puede complementarse con otras pruebas fisiológicas o estructurales	Evidencia 1+ Recomendación A
2	Los nuevos términos nosológicos como EPOC temprano, EPOC leve, EPOC joven, Pre-EPOC y PRISm han sido recientemente propuestos (GOLD 2023) para facilitar su investigación futura como nuevas oportunidades de diagnóstico temprano y prevención. Estas nuevas definiciones están aún bajo investigación y no se recomienda que sean incorporadas de forma generalizada en la práctica clínica del primer nivel de atención	Evidencia 4 Recomendación D

#### Texto de soporte y análisis

#### Definición de EPOC

La EPOC<sup>23</sup> es una afección, condición o síndrome broncopulmonar, heterogénea en su presentación y en su evolución. Se presenta con síntomas respiratorios crónicos como disnea, fatiga, tos, expectoración y/o exacerbaciones. Esta enfermedad es consecuencia de una disfunción de la vía respiratoria (bronquitis, bronquiolitis) y/o de los alvéolos (enfisema) que está vinculada a una respuesta inflamatoria pulmonar anormal frente a la exposición crónica de partículas o gases nocivos.<sup>24-26</sup> Representa un desafío significativo para la salud pública por ser de alta prevalencia, frecuente-

mente subdiagnosticada y con tasas elevadas de morbilidad y mortalidad.<sup>25</sup> Además, se caracteriza por obstrucción al flujo aéreo persistente y comúnmente progresiva, la cual se evalúa principalmente por espirometría y otras pruebas funcionales o de imagen.<sup>27,28</sup> La EPOC puede estar o no acompañada de manifestaciones extrapulmonares o coexistir con otras enfermedades crónicas.<sup>25</sup>

Recientemente, la guía GOLD ha incorporado nuevos términos nosológicos para facilitar su investigación futura como nuevas oportunidades de diagnóstico temprano y prevención. El papel de estas condiciones está aún por definirse para ser incorporadas a la práctica clínica generalizada; incluyen:

**EPOC temprano:** propuesto sólo para analizar los primeros pasos biológicos de la enfermedad dentro de un modelo experimental.

**EPOC leve:** este término se recomienda sólo para describir una enfermedad leve relacionada con la obstrucción al flujo aéreo medido por espirometría (obstrucción leve). Además, esta definición debe excluir EPOC temprano.

**EPOC joven:** EPOC observado en pacientes de 20 a 50 años. Se puede asociar a anomalías estructurales y funcionales y no necesariamente es sinónimo de EPOC leve.

**Pre-EPOC:** término propuesto para clasificar individuos sin obstrucción al flujo aéreo medida por espirometría, pero con síntomas u otras anomalías estructurales o funcionales. Estos individuos pueden o no desarrollar en el tiempo obstrucción al flujo aéreo.

**PRISm:** acrónimo definido en inglés como espirometría anormal de cociente conservado (*Preserved Ratio Impaired Spirometry*), se refiere a individuos con un cociente  $FEV_1/FVC > 0.70$  después de broncodilatador, pero con un valor de  $FEV_1 < 80\%$  del predicho. Este término se acuñó debido a que su prevalencia es elevada en población general (7.1 a 11%) y en fumadores (10.4-11.3%) y puede estar asociada con síntomas respiratorios, enfermedad cardiopulmonar, mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones y mayor riesgo de desarrollar obstrucción al flujo aéreo.<sup>23</sup>

#### Factores de riesgo

### Pregunta clínica 2: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de EPOC?

Recomendación		
1	En la evaluación de las personas con sospecha de EPOC, siempre se deben interrogar los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad (tabaquismo y otros factores causales), con fines de detección temprana, diagnóstico y evaluación integral de los pacientes.	Evidencia 1++ Recomendación A

<p>Los factores de riesgo pueden ser intrínsecos y extrínsecos. Los intrínsecos incluyen: factores genéticos (deficiencia de alfa1-antitripsina), edad mayor a 40 años, sexo (las mujeres exhiben mayor riesgo de desarrollar la enfermedad al mismo grado de exposición) e historia de infecciones respiratorias graves en la infancia. Los factores extrínsecos incluyen: tabaquismo activo (índice tabáquico <math>\geq 10</math> paquetes-año) y pasivo, otras formas de consumo de tabaco, exposición al humo de combustibles sólidos, factores ocupacionales (exposición a polvos, vapores, gases y humos) y exposición de forma directa a contaminación atmosférica. La cronicidad de la exposición es un componente importante del riesgo de desarrollar enfermedad, por lo que se debe investigar EPOC en personas con exposiciones de riesgo por largos períodos de tiempo (<math>\geq 10</math> años)</p>
--

### Texto de soporte y análisis

La patogénesis de la EPOC involucra una interacción compleja entre factores de riesgo intrínsecos como la etnia, raza, sexo, edad y genes, y la exposición ambiental a factores como el tabaquismo, biomasa, gases y polvos (Tabla 6). Además, enfermedades inflamatorias, como el asma e hiperreactividad bronquial, e infecciones respiratorias (*Mycobacterium tuberculosis*, entre otros) alteran los procesos normales del desarrollo o envejecimiento.<sup>29</sup>

### Factores intrínsecos

- Factores genéticos:** la deficiencia de Z-alfa1-antitripsina (gen SERPINA1) afecta aproximadamente al 1% de los pacientes con EPOC y hasta al 2% de los casos de enfisema.<sup>30</sup>
- Envejecimiento pulmonar:** debido a un acortamiento excesivo de los telómeros.<sup>31</sup>
- Nutrición y peso del paciente:** algunos estudios han reportado resultados contradictorios en relación con el estado nutricional de las personas y el riesgo para desarrollar EPOC. La deficiencia en la ingesta de antioxidantes (vitaminas) y baja en fibra incrementa el riesgo de EPOC.<sup>32-35</sup>
- Infecciones:** los antecedentes de infecciones respiratorias graves durante la infancia se han relacionado con una reducción de la función pulmonar y el riesgo de

presentar EPOC en la edad adulta (OR: 2.23, IC95%: 1.63-3.07).<sup>36</sup>

La prevalencia de EPOC en personas con antecedentes de tuberculosis pulmonar (TBP) es del 21%.<sup>37</sup> El riesgo de obstrucción es 2.33 veces mayor en comparación con aquellos sin historia de TB.<sup>25,38</sup> Se estima que hasta en 69% de estos casos, el único factor predisponente es la enfermedad por tuberculosis.<sup>25</sup> Por otro lado, los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un riesgo incrementado de EPOC, probablemente debido a alteraciones en la metilación del epitelio de las vías respiratorias.<sup>39</sup>

- Edad y sexo:** se ha descrito un aumento en la prevalencia de la EPOC en mujeres. Algunos estudios sugieren que las mujeres podrían ser más vulnerables a los efectos nocivos del tabaquismo, lo que resulta en una enfermedad más grave con una cantidad similar de cigarrillos consumidos. Para las mujeres que fuman a altos niveles ( $> 20$  cigarrillos al día), el riesgo de desarrollar EPOC es de 2.75 veces (IC95% 2.14-3.52), superando la estimación de 1.95 (IC95% 1.70-2.24) en hombres.<sup>40</sup> Así mismo, el humo de biomasa constituye un riesgo significativo tanto para hombres (OR 4.30, IC95% 1.85-10.01) como para mujeres (OR 2.73, IC95% 2.28-3.28). Los pacientes entre 50-69 años presentan un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad que aquellos entre 40-49 (OR 2.20, IC95% 1.60-3.00 versus OR 4.70, IC95% 3.50-6.40).<sup>41</sup>

### Factores extrínsecos

- Tabaquismo:** en países desarrollados, el tabaquismo corresponde al 70% de los casos de EPOC, mientras que en países de ingresos medios-bajos es responsable del 30-40%.<sup>42</sup> El tabaquismo, con hasta tres veces más riesgo (RR 2.89, IC95% 2.63-3.17; tabaquismo activo RR 3.51, IC95% 3.08-3.99)<sup>41</sup> contribuye significativamente al 54% de la mortalidad relacionada con la EPOC en hombres de 30 a 69 años.<sup>28,43,44</sup> Así mismo, la exposición pasiva al humo del cigarro incrementa el riesgo (RR 1.72, IC95% 1.31-2.23),<sup>45</sup> contribuyendo hasta en 46% a su aparición (OR 2.25, IC95% 1.40-3.62) (Tabla 7).<sup>41,46-48</sup>
  - Riesgo asociado a otras formas de consumo de tabaco: uso de pipa de agua: OR 3.18, IC95% 1.25-8.08.<sup>49</sup> Consumo de marihuana: OR 2.45, IC95% 1.55-3.88, cuando se combina con tabaco: OR 2.90, IC95% 1.53-5.51.<sup>50,51</sup>
- Exposición a combustibles sólidos (PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub>):**<sup>52</sup> Contribuye hasta en un 35% al aumento de la prevalencia de EPOC<sup>53</sup> (OR 2.40, IC95% 1.47-3.93).<sup>54</sup> La ex-

**Tabla 6:** Factores de riesgo de EPOC.<sup>59,60</sup>

Intrínsecos	Extrínsecos
Factores genéticos Envejecimiento pulmonar Edad Sexo Etnia y raza Enfermedad inflamatoria pulmonar	Tabaquismo Combustibles sólidos Exposiciones ocupacionales Contaminación ambiental Infecciones Estado socioeconómico medio-bajo

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Tabla 7:** Principales evidencias de tabaquismo y exposición de humo de leña como factores de riesgo para EPOC.

Autores y año	Estudio	Desenlace	Conclusión
Rey-Brandariz et al., 2023. <sup>61</sup>	Analítico transversal	El riesgo de EPOC aumentaba con la duración del tabaquismo hasta $\geq 50$ años OR 3.5 (IC95% 2.3-5.4), $\geq 39$ cigarrillos/día OR 10.1 (IC95% 5.3-18.4), consumo de tabaco a lo largo de la vida hasta $> 29$ años-paquete OR 3.8 (IC95% 3.1-4.8)	Después de 15-25 años de cese, el riesgo de EPOC podría ser igual al de una persona que nunca ha fumado. El tiempo necesario para que un fumador desarrolle EPOC es de aproximadamente 30 años
Forey et al., 2011. <sup>43</sup>	Revisión sistemática	<b>Haber fumado alguna vez</b> (EPOC: RR 2.89, IC95% 2.63-3.17; BC: RR 2.69, IC95% 2.50-2.90; enfisema: RR 4.51, IC95% 3.38-6.02) <b>Fumar actualmente</b> (EPOC: RR 3.51, IC95% 3.08-3.99; BC: RR 3.41, IC95% 3.13-3.72; enfisema: RR 4.87, IC95% 2.83-8.41) <b>Haber fumado en el pasado</b> (EPOC: RR 2.35, IC95% 2.11-2.63; BC: RR 1.63, IC95% 1.50-1.78; enfisema: RR 3.52, IC95% 2.51-4.94)	Evidencia limitada disponible sobre la edad de inicio  Los RR correspondientes a un índice de tabaquismo determinado fueron marcadamente heterogéneos
PLATINO, 2005. <sup>6</sup>	Cohorte	El número medio de cigarrillos fumados también varió considerablemente, desde seis cigarrillos/día en la Ciudad de México hasta 15 cigarrillos/día en Sao Paulo; la historia acumulativa de tabaquismo osciló entre 10 paquete-año en México y 24 paquete-año en Sao Paulo. 2008	
Hu G et al., 2010. <sup>54</sup>	Metaanálisis	Tabla: <i>Exposure-Response Relationships Between Biomass Smoke and COPD</i>	Se utilizaron varias métricas de exposición al humo, lo que hizo impráctico combinar los resultados de los estudios. Los siete análisis de respuesta a la exposición encontraron una tendencia positiva, con una correlación entre el desarrollo de EPOC y el aumento del nivel o la duración de la exposición al humo de biomasa
Torres-Duque et al., 2024. <sup>62</sup>	Estudio poblacional	La exposición al humo de leña $\geq 10$ años se asoció con aumento del riesgo en ambos sexos (mujeres: OR 1.84, IC95% 1.31-2.60; hombres: OR 1.53, IC95% 1.08-2.18), y la prevalencia de EPOC alcanzó el 23.2% en quienes estuvieron expuestos durante $\geq 30$ años La prevalencia de EPOC fue mayor en aquellos expuestos tanto al humo de leña como a tabaco (16.0%) comparado con aquellos expuestos sólo al humo de leña (6.7%) o únicamente a tabaco (7.8%) $p < 0.001$	
Caballero A et al., 2007. <sup>12</sup>	Estudio poblacional	Una gran proporción de los sujetos (60.7%) había utilizado leña para cocinar en algún momento, y el 39.3% lo había hecho durante más de 10 años	La prevalencia de EPOC, según cualquier definición, fue significativamente mayor en las personas expuestas al humo de leña, particularmente en aquellas expuestas durante más de 10 años ( $p < 0.001$ )

Este autor no aparece en la referencia 12.

BC = bronquitis crónica. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IC95% = intervalo de confianza del 95%. OR = razón de momios. RR = riesgo relativo.

posición al humo de los combustibles sólidos se asocia con el desarrollo de EPOC (OR 2.80, IC95% 1.85-4.0). Este riesgo se duplica al combinarse con el tabaquismo (OR 4.39, IC95% 3.38-5.70) (Tabla 7).<sup>54</sup>

3. **Exposiciones ocupacionales:** constituye el 10-20% de los casos.<sup>28,55</sup> Existe una asociación entre la exposición a vapores, gases, polvos y humos con un riesgo aumentado de EPOC (OR 1.43, IC95% 1.19-1.73).<sup>56</sup>
4. **Contaminación ambiental:** se ha observado una asociación negativa entre la exposición a corto plazo a partículas (PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub>), dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>) y dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), y la morbilidad y mortalidad por EPOC. La exposición a SO<sub>2</sub> (RR 1.012, IC95% 1.001-1.023) y NO<sub>2</sub> (RR 1.019, IC95% 1.014-1.024). Un incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en NO<sub>2</sub> mostró un HR de 1.07 (IC95% 1.00-1.16),<sup>41,57</sup> mientras que un aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> en PM<sub>2.5</sub> mostró un HR de 1.18 (IC95% 1.13-1.23).<sup>58</sup> Además, los factores socioeconómicos desfavorables, como la pobreza, se vinculan a una mayor exposición a diversos elementos de riesgo.<sup>28,41</sup>

### Búsqueda de casos y diagnóstico

#### Pregunta clínica 3: ¿Cuáles son los estudios indicados para la búsqueda de casos y diagnóstico de EPOC?

Recomendaciones		
1	Es recomendable la búsqueda de casos de la enfermedad en todos los niveles de atención, principalmente en primero y segundo nivel. Se debe investigar en las personas de 40 años o más, con factores de riesgo (ver recomendación de factores de riesgo) y/o síntomas respiratorios crónicos (disnea y bronquitis crónica). Estas personas deben completar una escala de predicción clínica y una espirometría con broncodilatador. Las escalas de predicción clínica en general muestran baja sensibilidad, pero buena especificidad	Evidencia 1+ Recomendación B
2	Se recomienda el uso de la escala PUMA; las personas con puntaje ≥ 5 deben ser referidos para realizar una espirometría con broncodilatador, la principal prueba diagnóstica. El uso secuencial de esta escala clínica y de espirometría aumenta la sensibilidad diagnóstica y facilita la búsqueda de casos	Evidencia 2- Recomendación C

3	No se recomienda el tamizaje o la búsqueda de casos con espirometría u otras pruebas diagnósticas en adultos asintomáticos y sin factores de riesgo	Evidencia 2+ Recomendación B
---	---	---------------------------------

Existe un subdiagnóstico poblacional de EPOC estimado en 50-90%. Alrededor de 30% de los casos con factores de riesgo son asintomáticos, y puede transcurrir un tiempo considerable entre la aparición de síntomas y la identificación de la limitación del flujo aéreo. La detección temprana es relevante para intervenir (cesación del tabaco y la rehabilitación pulmonar), mejorando la calidad de vida.<sup>28</sup>

Se recomienda realizar la búsqueda de casos a partir de los 40 años en sujetos con factores de riesgo significativos con o sin síntomas, aplicando cuestionarios y utilizando la espirometría con broncodilatador.<sup>25,63</sup> La disnea constituye la principal causa de atención médica y se asocia con desenlaces clínicos. La escala de disnea mMRC (*Modified Medical Research Council*) se utiliza para categorizar el grado de disnea en relación con la capacidad de ejercicio (Tabla 8).<sup>28,63,64</sup>

Previamente, GMEPOC propuso simplificar los grados de disnea en: sin disnea o con disnea leve (mMRC 0 y 1), disnea moderada (mMRC 2) y disnea grave (mMRC 4).<sup>4</sup>

En la Tabla 9 se resumen las principales evidencias sobre las estrategias de tamizaje o búsqueda de casos de EPOC. Aunque el uso de escalas de predicción clínica puede mejorar la detección temprana de la EPOC, la USPSTF (*United States Preventive Services Task Force*) desaconseja el tamizaje en adultos asintomáticos, debido a la buena sensibilidad, pero modesta especificidad de los cuestionarios

Tabla 8: Escala de evaluación de la disnea MRC modificada.

Grado	Descripción
mMRC 0	Disnea con ejercicio extenuante
mMRC 1	Disnea al andar deprisa en plano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
mMRC 2	No puedo mantener el paso de otras personas de mi misma edad en plano o tengo que detenerme para respirar al andar en llano a mi propio paso.
mMRC 3	Me detengo para respirar después de andar unos 100 metros o después de andar pocos minutos en plano
mMRC 4	Tengo demasiada dificultad respiratoria para salir de casa o me cuesta respirar al vestirme o desvestirme

mMRC = *modified Medical Research Council*.

**Tabla 9:** Rendimiento diagnóstico de distintas herramientas de búsqueda de casos.

Lugar, año	Herramienta de estudio	Sensibilidad % (IC95%)	Especificidad % (IC95%)	VPP	VPN
<b>Metaanálisis</b>					
China, 2021. <sup>69</sup>	COPD-PS	66 (47-63)	86		
Internacional, 2015. <sup>70</sup>	CDQ (Punto de corte $\geq 19.5$ )	64.5 (59.9-68.8)	65.2 (52.9- 75.8)	9.7 (6.9- 14.2)	96.9 (95.8-97.7)
Internacional, 2015. <sup>70</sup>	Flujómetro/Miniespirómetro (Piko-6 o COPD-6)	79.9 (74.2-84.7)	84.4 (68.9- 93.0)	23.0 (12.2-41.3)	98.6 (97.9-99.1)
España, 2020. <sup>71</sup>	Miniespirómetro (COPD-6)	65 (63-68)	80 (78-81)	–	–
<b>Estudios observacionales.<sup>72</sup></b>					
Holanda, 2022. <sup>73</sup>	CDQ (Punto de corte $\geq 16.5$ o $> 17$ )	87.5 (83.1-90.9)	38.8 (27.7-51.3)	7.7 (6.3-9.8)	98.2 (96.6- 99.0)
EUA, 2010. <sup>74</sup>	LFQ (Punto de corte $\leq 18$ )	79-93 (75-106)	25-71 (21-77)	–	–
Grecia, 2011. <sup>75</sup>	COPD-PS + flujómetro	20	92.9	14.3	95.1
Grecia, 2011. <sup>70</sup>	CDQ + flujómetro	74.4 (64.2-83.1)	97 (95.2-98.3)	59.1 (43.8-74.0)	98.5 (97.9-99.0)
Austria, 2017. <sup>76</sup>	SCSQ (Punto de corte $\geq 2$ )	69.1 (56.6-79.5)	60 (54.9-64.9)	23.2 (17.7-29.7)	91.8 (87.5-95.7)
Japón, 2020. <sup>77</sup>	IPAG + flujómetro (Punto de corte $\geq 18$ )	81.6	59.7	–	–
EUA, 2016. <sup>78</sup>	VAFOSQ (Punto de corte $\geq 25$ )	59.9	69.8	37.7	85.1
España, 2012. <sup>79</sup>	COPD-PS (v. español) (Punto de corte $\geq 4$ )	93.6	64.8	–	–
Colombia, 2022. <sup>80</sup>	PUMA (Punto de corte $\geq 5$ )	60	66	29	88
Uruguay. <sup>81</sup>	PUMA (Uruguay y PLATINO)	Montevideo: 69.9 PLATINO: 66.7	Montevideo: 62.1 PLATINO: 66.5	–	70.9 89.9
Colombia, Venezuela, Uruguay, 2016. <sup>88</sup>	PUMA (Punto de corte $\geq 5$ )	74.2 (68.6-79.2)	64.8 (61.9-67.6)	34.7 (30.9-38.6)	90.9 (88.7-92.8)
Turquía, 2017. <sup>82</sup>	CAT	66.67	75.15	10.53	98.09
EUA, 2017. <sup>83</sup>	CAPTURE CAPTURE + flujómetro	95.7 89.7	44.4 78.1	–	–
México, 2013. <sup>84</sup>	PLATINOC + espirómetro bolsillo (Punto de corte $\geq 10$ )	PLATINOC 82-92 PLATINOC + espirómetro 64-70	PLATINOC 47 PLATINOC + espirómetro 89	–	–
México, 2020. <sup>8</sup>	COPD-6	81	88	21	97-99

CAPTURE = COPD Assessment in Primary Care to Identify Undiagnosed Respiratory Disease and Exacerbation Risk. CAT = COPD Assessment Test. CDQ = COPD Diagnostic Questionnaire. COPD-PS = COPD Population Screener. IPAG = International Primary Care Airway Group questionnaire. LFQ = Lung Function Questionnaire. PLATINOC = Cuestionario platino. PUMA = Prevalencia y práctica habitUal (diagnóstico y tratamiento) en población de riesgo de EPOC en Médicos generales de cuatro países de América Latina. SCSQ = Salzburg COPD-screening questionnaire. VASFOSQ = Veterans Airflow Screening Questionnaire. VPN = valor predictivo negativo. VPP = valor predictivo positivo.

Tabla 10: Cuestionario PUMA.<sup>67,68</sup>

	Puntaje asignado
¿Cuál es el género de su paciente?	Masculino (1), Femenino (0)
¿Qué edad (años) tiene su paciente?*	40-49 (0), 50-59 (1), ≥ 60 (2)
¿Su paciente fuma o fumó?	No (0) Sí (1)
<b>Si la respuesta es sí:</b>	<b>Sí, paquete/años</b>
Número promedio de cigarrillo por día × número de años fumando/20 = total	< 20 (0), 20-30 (1), ≥ 31 (2)
¿El paciente presenta disnea?	No (0) Sí (1)
¿El paciente presenta producción de flema o expectoración crónica?	No (0) Sí (1)
¿El paciente presenta tos crónica?	No (0) Sí (1)
¿Le han realizado al paciente alguna vez una espirometría durante su vida?	No (0) Sí (1)

Interpretación: resultado ≥ 5 puntos, se recomienda realizar una espirometría para confirmar el diagnóstico de EPOC.

PUMA = Prevalencia y práctica habitual (diagnóstico y tratamiento) en población de riesgo de EPOC en Médicos generales de cuatro países de América Latina.

Tabla 11: Cuestionario CAPTURE-S.<sup>86</sup>

	No	Sí	
1. ¿Ha vivido o trabajado alguna vez en un lugar con aire sucio o contaminado, humo, humo de tabaco que haya inhalado de otros o polvo?			
2. ¿Su respiración cambia con las estaciones, el tiempo o la calidad del aire?			
3. ¿Su respiración le dificulta hacer cosas como cargar objetos pesados, retirar tierra o nieve con una pala, trotar, jugar al tenis o nadar?			
4. Si se compara con otras personas de su edad, ¿se cansa con facilidad?			
	0	1	2 o más
5. En los últimos 12 meses, ¿cuántas veces ha faltado a la escuela, al trabajo o a otras actividades debido a un resfriado, bronquitis o neumonía (pulmonía)?			

Puntuaciones CAPTURE 0-1: riesgo bajo para exacerbación o EPOC. Puntuación 5-6: riesgo alto para EPOC o exacerbación. Puntuación 2-4: se someten a medición de flujo espiratorio pico (FEP).<sup>83</sup>

CAPTURE-S: Spanish translation COPD Assessment in Primary Care to Identify Undiagnosed Respiratory Disease and Exacerbation Risk.

de detección.<sup>65,66</sup> Para nuestro medio consideramos que el cuestionario PUMA debe acompañar a la espirometría como estrategia de detección temprana<sup>67,68</sup> (Tabla 10).

CAPTURE es un cuestionario validado al español, el cual se desarrolló para identificar personas con alto riesgo de EPOC o exacerbación de esta enfermedad (área bajo la curva [AUC] 0.7954), y utiliza un conjunto de ítems que puede ser fácilmente aplicado en atención primaria.<sup>83</sup> Este cuestionario ha demostrado factibilidad para ser aplicado en zonas de ingresos bajos y medios<sup>85</sup> (Tabla 11)

### Criterios de diagnóstico espirométrico

#### Pregunta clínica 4: ¿Cuáles son los criterios de diagnóstico espirométrico para EPOC?

Recomendaciones		
1	En todos los niveles de atención se recomienda que las personas ≥ 40 años y con puntaje ≥ 5 en la escala de PUMA (ver recomendaciones de búsqueda de casos y diagnóstico) completen una espirometría con prueba de broncodilatador. La espirometría debe ser de buena calidad técnica y para ello debe realizarse bajo las especificaciones propias y los estándares internacionales de calidad (ATS/ERS, 2019); con fines de definición de obstrucción al flujo aéreo que confirma EPOC, se recomienda	Evidencia 2++ Recomendación B

	emplear el límite inferior normal (LIN) del cociente $FEV_1/FVC$ de la prueba posbroncodilatador y con los valores de referencia basados en los algoritmos de Martínez Briseño, Pérez Padilla, PLATINO o, en su defecto, NHANES III de mexicanoamericanos	
2	Para graduación de la gravedad de la obstrucción se recomienda usar los estadios GOLD con base en el porcentaje del predicho de $FEV_1$ : obstrucción leve $FEV_1 \geq 80\%$ (GOLD 1); moderada $FEV_1$ de 50 a 79% (GOLD 2); grave $FEV_1$ de 30-49% (GOLD 3); y muy grave $FEV_1 < 30\%$ (GOLD 4)	Evidencia 2++ Recomendación B

Es recomendable que en aquellos individuos que cuentan con edad  $\geq 40$  años, con puntaje  $\geq 5$  en el cuestionario PUMA o exposición a otros factores de riesgo (ver recomendaciones de búsqueda de casos y diagnóstico), realicen una espirometría con prueba de broncodilatador para confirmar el diagnóstico.<sup>4</sup> La espirometría es una prueba fisiológica que mide el volumen máximo de aire exhalado desde un punto de máxima inspiración en una maniobra forzada.<sup>87</sup> Se emplea el término «obstrucción del flujo de aire» para describir la reducción patológica del paso del aire, evidenciada por un cociente  $FEV_1/FVC$  por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN).<sup>88</sup> Las definiciones espirométricas de obstrucción al flujo aéreo difieren entre las recomendaciones de GMEPOC 2020 y ATS/ERS 2021 y las propuestas por GOLD 2024 y ALAT 2019, que utilizan un valor fijo de  $FEV_1/FVC$  de 0.7.<sup>25,28,88</sup> No obstante, el criterio de  $FEV_1/FVC < 0.70$  puede no detectar obstrucción en jóvenes con factores de riesgo y tiene un mayor riesgo de falsos positivos en personas  $> 60$  años sin factores de riesgo, siendo preferible el uso del LIN.<sup>89-91</sup> Los valores de LIN mencionados se basan en la distribución normal y clasifican al 5% inferior de la población sana como anormal (por debajo del LIN). Las variables espirométricas deben compararse con los valores de referencia poblacionales, calculados según la estatura, sexo, edad y población racial. Para México, se recomiendan los algoritmos de referencia de Martínez Briseño, Pérez Padilla, PLATINO o, en su defecto, NHANES III de mexicanoamericanos por ajustarse a la población mexicana.<sup>92-94</sup> De acuerdo con las recomendaciones ATS/ERS 2019, la interpretación adecuada de las pruebas de función pulmonar requiere mediciones que cumplan especificaciones técnicas y niveles de calidad apropiados.<sup>87</sup>

En individuos sanos, una relación  $FEV_1/FVC$  baja acompañada de un  $FEV_1$  dentro del intervalo normal puede atribuirse a un crecimiento desigual de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar, denominado «disanáptico pulmonar». Aunque

se ha considerado como una variante fisiológica normal, puede estar asociado con la propensión a la EPOC.<sup>88</sup> Algunas guías recomiendan repetir la espirometría cuando se obtienen valores de  $FEV_1/FVC$  limítrofes (entre 0.6 y 0.8), ya que esta relación puede verse afectada por variaciones biológicas.<sup>95</sup> GOLD recomienda no realizar espirometría con broncodilatador ante la sospecha de EPOC, si la espirometría prebroncodilatador no muestra obstrucción.<sup>28</sup> La prueba con broncodilatador evalúa el grado de mejora del flujo aéreo en respuesta a la administración de broncodilatadores, medido por los cambios en el  $FEV_1$  y la FVC. Sin embargo, en los últimos años, se ha ido aclarando que la respuesta broncodilatadora tiene poco valor para diferenciar entre asma y EPOC.<sup>87,96</sup>

### Graduación de la obstrucción al flujo aéreo

Una vez confirmada la presencia de obstrucción al flujo aéreo con base en el cociente  $FEV_1/FVC$ , se debe graduar la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. El documento GOLD 2025 continúa recomendando usar el porcentaje del predicho de  $FEV_1$  posbroncodilatador con fines de definición y con los siguientes grados de gravedad: leve,  $FEV_1 \geq 80\%$  (GOLD 1); moderada,  $FEV_1$  de 50 a 79% (GOLD 2); grave,  $FEV_1$  de 30-49% (GOLD 3); y muy grave,  $FEV_1 < 30\%$  (GOLD 4). En contraste las recomendaciones ERS/ATS de interpretación de pruebas de función respiratoria (2022) recomiendan tres grados de gravedad con base al z-score de  $FEV_1$ : normal  $> -1.65$ ; obstrucción leve entre  $-1.65$  y  $-2.5$ ; moderada entre  $-2.51$  y  $-4$ ; y, grave  $< -4.1$ . Debido a que estos estándares son de reciente incorporación, no se encuentran disponibles en todos los centros y/o espirómetros vigentes. Además, requieren de estrategias de educación continua para su actualización. Las diferencias entre estas definiciones generan clasificaciones diferentes de los pacientes sin que exista evidencia sobre el impacto en el manejo y pronóstico. Además, GOLD 2025 argumenta que la mayoría de los estudios que sustentan las evidencias de tratamiento efectivo se basan en los estadios GOLD, por lo que recomienda mantener su uso.

Se reconocen limitaciones de la espirometría para identificar daño pulmonar en ausencia de obstrucción. La incorporación de otras pruebas permite identificar disnea al ejercicio, alteraciones en el intercambio gaseoso (prueba de DLCO), síntomas respiratorios y alteraciones estructurales por imagen como enfisema, atrapamiento aéreo o engrosamiento de las vías aéreas.<sup>28</sup> Estas herramientas complementarias son útiles para los especialistas, particularmente en pacientes con obstrucción limítrofe, permitiendo evaluar el daño pulmonar antes de que aparezca la obstrucción. Aunque suelen estar disponibles en muchos centros de referencia, en situaciones en las que el diagnóstico de obstrucción no es claro, se recomienda derivar al paciente con un especialista.



## Otras pruebas diagnósticas

### Pregunta clínica 5: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de los estudios de fisiología pulmonar en pacientes con EPOC?

Recomendaciones		
1	Es recomendable el uso de otras pruebas de función respiratoria para la evaluación diagnóstica y para complementar la evaluación funcional de las de las personas con sospecha o diagnóstico de EPOC	Evidencia 2+ Recomendación C
2	<b>La oximetría de pulso (SpO<sub>2</sub>):</b> debe ser usada en todos los niveles de atención para identificar posibles candidatos a oxigenoterapia; por lo general e independientemente de la altitud, se considera un valor de SpO <sub>2</sub> < 88% para la prescripción de oxígeno suplementario	Evidencia 2++ Recomendación B
3	<b>Difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO):</b> se recomienda en segundo y tercer nivel de atención como prueba complementaria; se asocia con la gravedad de la obstrucción y la proporción de enfisema en tomografía, además, predice calidad de vida, morbilidad, síntomas respiratorios, tolerancia al ejercicio, hipertensión pulmonar, exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad	Evidencia 1+ Recomendación B
4	<b>Caminata de 6 minutos:</b> se recomienda en segundo y tercer nivel de atención; mide la distancia recorrida en metros durante una marcha de 6 minutos, refleja capacidad funcional y predice calidad de vida y mortalidad. Es particularmente útil en pacientes con baja percepción de disnea y sedentarismo; también se usa para medir efectos de tratamientos y rehabilitación	Evidencia 2++ Recomendación B
5	Se sugiere no realizar de forma rutinaria otras pruebas durante la evaluación de los pacientes, como la medición de volúmenes pulmonares, la oscilometría y la medición de FeNO	Evidencia 2+ Recomendación C

Los pacientes expuestos a factores de riesgo para EPOC pueden experimentar anomalías funcionales

en el intercambio gaseoso, la capacidad pulmonar y la tolerancia al ejercicio incluso antes de que el diagnóstico se realice por espirometría. Por lo tanto, la evaluación de la función pulmonar brinda información complementaria a la espirometría.

#### Difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO).

La medición de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) en una sola respiración evalúa las propiedades de transferencia de gases a nivel alveolar, incluyendo los componentes ventilatorios (V), perfusorios (Q) y la distribución V/Q; además, cuantifica los volúmenes pulmonares.<sup>28,97-99</sup> La reducción de la DLCO en EPOC se asocia a mayor obstrucción del flujo aéreo y gravedad del enfisema medido por TC.<sup>100-102</sup> Asimismo, predice morbilidad (calidad de vida, tolerancia al ejercicio y exacerbaciones), sintomatología, hipertensión pulmonar, hospitalizaciones frecuentes y mayor mortalidad. También anticipa el desarrollo de obstrucción en fumadores con espirometría normal.<sup>28,97,98,103</sup>

**Oximetría de pulso (SpO<sub>2</sub>) en reposo.** La medición de la saturación de oxígeno por oximetría puede identificar candidatos a oxigenoterapia. En pacientes con EPOC e hipoxemia (PaO<sub>2</sub> < 55 mmHg y/o saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) < 88%), datos de *cor pulmonale* o policitemia, la tasa de supervivencia se reduce y puede mejorar con la oxigenoterapia.<sup>104-107</sup> La oximetría de pulso no evalúa la PCO<sub>2</sub> y el estado ácido base, que es elemental para identificar pacientes con insuficiencia respiratoria hiper-cápnica (PaCO<sub>2</sub> ajustada por altitud) y quienes podrían ser candidatos a ventilación mecánica no invasiva. GOLD 2024 recomienda realizar una gasometría arterial en aquellos sujetos con saturación parcial de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) < 92% a nivel del mar<sup>28</sup> o una SpO<sub>2</sub> < 88% en altitudes moderadas como la Ciudad de México (2,240 m).<sup>108,109</sup>

**Oscilometría de pulso (IOS).** La IOS evalúa la impedancia del sistema respiratorio al movimiento del aire y tejidos. En EPOC se observa aumento en las resistencias (Rrs) y reducción de las reactancias (Xrs); indicativos de obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, correlacionando con la gravedad de la obstrucción.<sup>107,110</sup> La IOS es más sensible que la espirometría y puede identificar anomalías en fumadores o expuestos a otros factores de riesgo, antes de la obstrucción espirométrica,<sup>100,110-112</sup> aunque con menor repetibilidad y reproducibilidad.

**Volúmenes pulmonares.** La medición de los volúmenes pulmonares identifica atrapamiento aéreo (aumento del volumen residual [RV]), así como hiperinsuflación pulmonar (aumento de la capacidad pulmonar total [TLC]). Las pruebas más recomendadas para obtener estas mediciones son

la pletismografía corporal y la técnica de dilución de gases inertes, como el helio.<sup>28,113,114</sup> Los valores de TLC por pletismografía correlacionan débilmente, pero positivamente con el porcentaje de enfisema ( $R^2$ : 0.33).<sup>100</sup> Aunque estas pruebas son útiles para evaluar la gravedad y detectar alteraciones funcionales en personas expuestas sin obstrucción, no son esenciales para el manejo de los pacientes.<sup>28</sup>

**Pruebas de ejercicio.** La caminata de seis minutos (C6M) es una prueba de ejercicio submáximo que evalúa la capacidad funcional al medir la distancia recorrida en seis minutos, reflejando la calidad de vida y la mortalidad. Es útil para ajustar el tratamiento en pacientes con baja percepción de disnea o con sedentarismo.<sup>115-120</sup> Además, se emplea para evaluar la tolerancia al esfuerzo, calcular el índice BODE y evaluar el efecto del entrenamiento en programas de rehabilitación pulmonar u otras intervenciones terapéuticas.<sup>121,122</sup>

**FeNO.** La fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) refleja la inflamación TH2 de tipo eosinofílico de la vía respiratoria y es útil en la diferenciación entre asma-EPOC y EPOC (AUC 0.76, sensibilidad y especificidad de 0.71).<sup>123</sup> El estado de tabaquismo influye en los niveles de FeNO en pacientes con EPOC, mostrando en EPOC estable niveles más altos de FeNO que en sujetos sanos.<sup>124</sup> No se ha establecido una asociación clara entre los niveles de FeNO y las exacerbaciones de la EPOC.<sup>125</sup> El tabaquismo puede reducir los niveles de FeNO, posiblemente al interferir con el óxido nítrico-sintasa y aumentar la expresión de arginasa I.<sup>124,126-128</sup> Por otro lado, el efecto del uso crónico de sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEANS) sobre el FeNO no es claro, de acuerdo con estudios de exposición a corto plazo.<sup>129</sup> Adicionalmente, los corticoesteroides inhalados reducen significativamente los niveles en exfumadores con EPOC.<sup>130</sup>

### Estudios de imagen

#### Pregunta clínica 6: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de los estudios de imagen en pacientes con EPOC?

Recomendaciones		
1	Es recomendable que las personas con sospecha o diagnóstico de EPOC cuenten, en todos los niveles de atención, por lo menos con una radiografía postero-anterior de tórax como estudio de imagen. No debe utilizarse para confirmar el diagnóstico; el hallazgo más característico es la hiperinflación pulmonar.	Evidencia 2– Recomendación C

	Además, puede confirmar comorbilidades como neumonía, patología pleural, fibrosis, nódulos o masas pulmonares, cardiomegalia y alteraciones óseas como cifoescoliosis	
2	Se recomienda que cuando esté disponible, a las personas con sospecha o diagnóstico de EPOC se les realice una tomografía computada de tórax simple con el objetivo de evaluar el fenotipo morfológico (fenotipos de: vía aérea, enfisema o combinados). Además, permite una mejor evaluación estructural de las comorbilidades asociadas y otras alteraciones como nódulos o masas, bronquiectasias, dilatación de la arteria pulmonar (sugere de hipertensión pulmonar) y la presencia de calcificaciones aórticas y coronarias. Su análisis cuantitativo requiere reconstrucciones iterativas del análisis volumétrico en inspiración y espiración, por lo que puede definir enfermedad temprana	Evidencia 1+ Recomendación B

La radiografía de tórax brinda información útil sobre los fenotipos de EPOC y enfermedades concomitantes, y permite seguir el curso natural de la enfermedad.<sup>131</sup> Este estudio, por ser de fácil acceso y bajo costo, se emplea con frecuencia en la evaluación inicial para descartar patologías cardiovasculares, oncológicas, enfermedades intersticiales, enfermedades infecciosas y alteraciones estructurales.<sup>28,132</sup> Se puede observar hiperinsuflación como principal hallazgo por imagen; sin embargo, no es específico de la EPOC.<sup>4</sup>

A pesar de no ser recomendada de forma rutinaria para el diagnóstico de EPOC, la tomografía computarizada (TC) de tórax demuestra una sensibilidad de 0.83 (IC95% 0.73-0.89) y una especificidad de 0.87 (IC95% 0.70-0.95) como herramienta de detección.<sup>4,133</sup> Su utilidad se ha incrementado en situaciones de exacerbaciones persistentes, síntomas desproporcionados, factores de riesgo para cáncer de pulmón o un FEV<sub>1</sub> del 15 al 45% con hiperinsuflación marcada.<sup>25</sup> Las Guías NICE recomiendan realizar una evaluación clínica respiratoria y una espirometría en individuos con enfisema o indicios de enfermedad pulmonar crónica en estudios de imagen.

La disminución en la atenuación pulmonar en la fase espiratoria de la TC puede usarse como signo indirecto de disfunción de las vías respiratorias pequeñas.<sup>134</sup> Las áreas de baja atenuación en la TC se asocian con el FEV<sub>1</sub>/FVC, indicando que fumadores con espirometría normal, pero

hallazgos anormales en TC, como el enfisema, pueden desarrollar obstrucción de la vía aérea en el futuro; este concepto se considera definitorio del término *pre-EPOC* por el documento GOLD 2024.<sup>28</sup> El atrapamiento de aire, visto como una disminución en la atenuación pulmonar en la fase espiratoria de la TC, indica de forma indirecta la disfunción de las vías respiratorias pequeñas en la EPOC y puede cuantificarse volumétricamente, asociándose al colapso temprano de las vías respiratorias al exhalar.<sup>135</sup>

El análisis cuantitativo de la TC proporciona información sobre la gravedad y el pronóstico. El enfisema se asocia con una pérdida acelerada del FEV<sub>1</sub>, a mayor riesgo de cáncer de pulmón e incremento en la mortalidad.<sup>28</sup> Revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado correlación de 0.26 (IC95% 0.18-0.33) a 0.70 (IC95% 0.65-0.75) en TC inspiratoria y de 0.56 (IC95% 0.51-0.60) a 0.74 (IC95%, 0.68-0.80) en TC espiratoria, entre la medición por tomografía de parámetros cuantitativos (densidad pulmonar media [MLD], porcentaje de área de atenuación menor a -950 Unidades Hounsfield [%LAA-950HU], porcentaje de superficie de la pared de las vías respiratorias [WA%], índice de atrapamiento de aire [ATI] y grosor de la pared de las vías respiratorias [WT]) y la obstrucción al flujo aéreo en pacientes con EPOC (FEV<sub>1</sub>% pred y FEV<sub>1</sub>/FVC).<sup>136,137</sup>

La presencia de calcificaciones en las arterias coronarias se asocia a un aumento de la disnea, una reducción de la capacidad de ejercicio y a un incremento de la mortalidad.<sup>138</sup> La dilatación de la arteria pulmonar (una relación entre el diámetro de la arteria pulmonar y el diámetro de la aorta > 1) por TC, se asoció a un aumento en exacerbaciones graves de la EPOC.<sup>139</sup>

El análisis tomográfico respalda las decisiones terapéuticas como la cirugía de reducción del volumen pulmonar y la colocación de válvulas endobronquiales. Además, la TC proporciona información detallada sobre comorbilidades. Se estima que 30-50% de los pacientes presenta bronquiectasias vinculadas a exacerbaciones y mortalidad, aunque la influencia del tratamiento no es clara.<sup>28,140,141</sup> Por otro lado, la relación entre la baja masa muscular y la adiposidad, medidos por TC, se asocian con menor capacidad de ejercicio y supervivencia en la EPOC.<sup>142</sup>

## Estudios de laboratorio y biomarcadores

### Pregunta clínica 7. ¿Cuál es la utilidad de los estudios de laboratorio y de los biomarcadores durante el abordaje y seguimiento de la EPOC?

Recomendaciones		
1	Durante la evaluación inicial de las personas con EPOC, se recomienda una biometría hemática para investigar	Evidencia 1+ Recomendación B

	policitemia o anemia y el número de eosinófilos en sangre periférica; una cifra de $\geq 300$ céls/ $\mu$ L se asocia con alto riesgo de exacerbaciones y predice respuesta a los corticosteroides inhalados <sup>143</sup> y a anticuerpos monoclonales (Dupilumab) en casos seleccionados.	
2	Niveles elevados de moléculas circulantes como la proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y leucocitos se asocian significativamente con exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad. En el caso de exacerbación, se recomienda la medición de PCR para clasificar la gravedad; un valor $\geq 10$ mg/dL define una exacerbación al menos moderada. Por lo demás, no se recomienda su uso rutinario de estos biomarcadores debido a su variabilidad y la dificultad para su interpretación.	Evidencia 2++ Recomendación B
3	En México no se recomienda la determinación rutinaria de deficiencia de alfa-1 antitripsina, debido a que es de muy baja prevalencia en la población. Sin embargo, se recomienda investigar en pacientes menores de 45 años quienes muestren enfisema panlobulillar basal.	Evidencia 2+ Recomendación C

Los pacientes con EPOC estable presentan inflamación sistémica persistente de bajo grado, con niveles elevados de moléculas circulantes como la proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y leucocitos.<sup>144,145</sup> Éstos se asocian a exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad, y con resultados menos consistentes se encuentran las interleucinas (IL)-6 e IL-8. El uso rutinario de los biomarcadores es controvertido debido a la falta de evidencia clara y robusta.<sup>25</sup> A continuación, se describen algunos de los biomarcadores que se han estudiado en EPOC:

**Fibrinógeno.** Es un biomarcador útil para evaluar el riesgo de exacerbaciones futuras y la mortalidad en pacientes con EPOC. Durante exacerbaciones, se ha reportado un aumento hasta tres veces en los niveles plasmáticos en comparación con los pacientes estables, y estos niveles aumentan gradualmente a medida que la enfermedad progresa.<sup>146,147</sup> En la cohorte ECLIPSE, los pacientes en etapa GOLD 2 tenían mayor riesgo de sufrir exacerbaciones si sus niveles de fibrinógeno plasmático superaban una desviación estándar

(DE) por encima de la media.<sup>148</sup> Es necesario considerar que el uso de corticoesteroides sistémicos puede modificar los niveles de fibrinógeno durante las exacerbaciones, como parte de la respuesta inflamatoria.<sup>149</sup> Un metaanálisis que incluyó más de 154,000 individuos mostró una asociación entre la elevación de fibrinógeno y la mortalidad por EPOC (HR 3.7, IC95% 2.75-4.97) por cada 100 mg/dL de incremento en el fibrinógeno.<sup>150</sup> Además, la disminución de la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>) y el aumento de los niveles de fibrinógeno están relacionados, lo que podría tener implicaciones importantes para el tratamiento de la EPOC estable, independientemente del estado de tabaquismo.<sup>144</sup>

**PCR.** Es un biomarcador útil en el manejo de la EPOC, tanto en entornos hospitalarios como ambulatorios. Niveles basales elevados de PCR se asocian con mayor mortalidad en estos pacientes (HR 1.53, IC95% 1.32-1.77, I<sup>2</sup> = 68.7%, p < 0.001). Esta asociación incrementa con un valor de corte de 3 mg/L (HR 1.61, IC95% 1.12-2.30).<sup>151,152</sup>

**Leucocitos.** Los leucocitos reclutados en el pulmón en respuesta al tabaquismo contribuyen al desarrollo de la EPOC al liberar en un proceso de retroalimentación positiva, metabolitos reactivos del oxígeno y enzimas proteolíticas, lo que ocasiona daño en la vía respiratoria y alvéolos.<sup>153</sup> En la cohorte ECLIPSE, los recuentos elevados de leucocitos circulantes se asociaron con la inflamación sistémica persistente (mediana × 10<sup>6</sup>/mL [rango intercuartil]), EPOC: 7.6 [6.3-9.0], fumadores 7.1 [6.1-8.6], no fumadores 5.8 [5.0-7.0], p < 0.001,<sup>154</sup> exacerbaciones frecuentes (por cada 1 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> de incremento en los leucocitos OR 1.08 (IC95 1.03-1.14)<sup>148</sup> e incremento en la mortalidad a tres años HR 1.26 (IC95% 1.13-1.42).<sup>151</sup>

**Neutrófilos.** El estudio ECLIPSE no observó asociación entre el número de neutrófilos en esputo/mL y el % predicho de FEV<sub>1</sub> en la medición basal y al año (p = 0.64 y p = 0.19) en pacientes con EPOC. Asimismo, no se presentó asociación entre neutrófilos y las tasas de exacerbación o enfisema.<sup>155</sup>

**Eosinófilos.** Un conteo elevado de eosinófilos en pacientes con EPOC se asocia con aumento en los marcadores de inflamación tipo 2 de la vía respiratoria.<sup>156,157</sup> El recuento de eosinófilos en sangre se propone como predictor de respuesta a los corticoesteroides inhalados (CEI)<sup>143</sup> en la prevención de las exacerbaciones. Se recomienda identificar pacientes con eosinófilos ≥ 300 céls/μL, ya que indican un riesgo alto de exacerbaciones y un posible beneficio de CEI.<sup>158,159</sup> Los CEI reducen el riesgo de exacerbación en un 20% con un conteo ≥ 2% de eosinófilos (RR 0.80, IC95% 0.74-0.85), 35% con ≥ 150 céls/μL (RR 0.65, IC95% 0.52-0.79) y 39% con ≥ 300 céls/μL (RR 0.61,

IC95% 0.44-0.78).<sup>160,161</sup> En exacerbaciones, se recomienda el uso individualizado de antibióticos según la gravedad y biomarcadores, especialmente con expectoración purulenta y PCR elevada.<sup>25</sup> Una revisión sistemática de 12,496 pacientes reportó que el recuento de eosinófilos en sangre del 2% puede predecir la respuesta al tratamiento con CEI en pacientes con EPOC y el riesgo de presentar neumonía en paciente con tratamiento a base de CEI (RR 1.969, IC95% 1.369-2.833, p < 0.001).<sup>162</sup> La guía GOLD 2024 recomienda medir eosinófilos en la evaluación inicial y adicionar el uso de CEI al manejo farmacológico en pacientes con fenotipo E o con ≥ 300 céls/μL.<sup>28</sup> Se sugiere indicar triple terapia (LABA + LAMA + CEI) a pacientes exacerbadores, con mayor beneficio en aquellos con niveles de eosinófilos ≥ 100 céls/μL.<sup>28</sup> Adicionalmente, un alto recuento de eosinófilos en EPOC leve y moderada predice mayor pérdida de función pulmonar.<sup>28</sup> El recuento de eosinófilos en esputo es prometedor para predecir desenlaces y respuesta a CEI.

**Vitamina D.** La información publicada sobre la utilidad de la medición de los niveles de vitamina D como factor de riesgo para EPOC o exacerbaciones de esta enfermedad es heterogénea, lo que requiere cautela en su interpretación. El polimorfismo GC-1F-1F de la proteína de unión a la vitamina D se asocia con incremento en el riesgo de presentar EPOC (OR 1.44, IC95% 1.14-1.83, p = 0.002).<sup>163</sup> En poblaciones asiáticas, tanto el genotipo GC-1F-1F como el alelo GC-1F se asocian con una mayor susceptibilidad a la EPOC (OR 1.73, IC95% 1.07-2.81, p = 0.03).<sup>164,165</sup> Un metaanálisis de 25 estudios evaluó los efectos de la terapia con vitamina D en pacientes con EPOC. Se reportó un beneficio sobre: FEV<sub>1</sub> con una diferencia media estandarizada (DME)<sup>166</sup> de 1.21 (IC95% 0.76-1.66, p < 0.01), relación FEV<sub>1</sub>/FVC (DME 1.07, IC95% 0.56-1.58, p < 0.01), reducción de exacerbaciones (DME 0.39, IC95% 0.23-0.64, p < 0.01), volumen de esputo (DME -6.02, IC95% -8.25-3.79, p < 0.01), distancia caminada en 6 minutos (DME: 8.82, IC95% 1.67-15.98, p = 0.02) y puntuación en la prueba de evaluación de la EPOC (DME: -1.19, IC95% -1.74 a 0.63, p < 0.01). Es importante destacar que la dosis utilizada de vitamina D y las características de la muestra fue distinta entre los estudios incluidos.<sup>167</sup> Por el contrario, Zhu y colaboradores observaron que niveles séricos bajos de 25(OH)D (< 20 mg/mL) no aumentan el riesgo de EPOC. Además, la tasa de deficiencia de 25(OH)D en pacientes con EPOC grave fue menor a la de los pacientes con EPOC moderada, con un RR agrupado de 0.743 (IC95% 0.561-0.984, p = 0.038). Adicionalmente, la vitamina D utilizada como suplemento para prevenir exacerbaciones en EPOC también muestra resultados discordantes.<sup>168,169</sup>

**Alfa-1 antitripsina.** Para la detección de pacientes con déficit alfa-1 antitripsina, la OMS sugiere realizar una

determinación de la enzima al menos una vez en el seguimiento del paciente con EPOC, especialmente en áreas de alta prevalencia. Una concentración baja (< 20% del valor normal) sugiere deficiencia homocigota, y se recomienda tamizar a los familiares y referirlos a centros especializados para su manejo.<sup>4,28</sup> Otros biomarcadores como de estrés oxidativo, vesículas extracelulares y distintos factores genéticos, proteínas entre otros, se encuentran en protocolo de estudio para su uso. En el estudio de COPDgene se identificaron factores genéticos y ambientales que contribuyen al desarrollo, la progresión y la variabilidad de los síntomas de la EPOC.<sup>170</sup> En esta cohorte, las combinaciones de biomarcadores mejoran el rendimiento para predecir limitación al flujo aéreo y mortalidad (CC16, sRAGE, fibrinógeno, PCR y SP-D,  $p < 10^{-4}$  y  $p < 0.05$ ), presencia y progresión de enfisema (SP-D, PCR, sRAGE y fibrinógeno,  $p < 10^{-3}$ ), y descenso del FEV<sub>1</sub> (CC16, fibrinógeno y sRAGE,  $p < 0.05$ ).<sup>171</sup>

En la población mestiza mexicana la prevalencia de deficiencia de alfa-1 antitripsina es muy baja, por lo que su investigación de forma rutinaria no sería justificable. Los pacientes con deficiencia típicamente son menores de 45 años y exhiben enfisema panlobulillar basal, lo que puede ser un indicador para su estudio.<sup>172</sup>

### Escalas clinimétricas

#### Pregunta clínica 8: ¿Cuál es la utilidad de las escalas clinimétricas en la evaluación inicial de los pacientes con EPOC?

Recomendaciones		
1	En todos los niveles de atención, durante la evaluación de las personas con EPOC, se recomienda el uso rutinario de la escala modificada de disnea del Consejo de Investigación Médica (mMRC) o de la Prueba de Evaluación de la EPOC (CAT) con fines de definición sintomática. Un puntaje $\geq 2$ en la escala de mMRC o un valor $\geq 10$ puntos en la escala CAT definen individuos sintomáticos candidatos a terapia dual con broncodilatadores inhalados	Evidencia 1+ Recomendación B
2	Las escalas predictoras de sobrevida, como la escala BODE y sus variantes, no se recomiendan para uso rutinario en el primer nivel de atención. Sin embargo, las escalas de sobrevida validadas en población mexicana que muestran un mejor desempeño predictivo, incluyen: índice de masa corporal,	Evidencia 2- Recomendación C

obstrucción al flujo aéreo, tabaquismo activo, edad y saturación de oxígeno menor de 90% (BOSA-90, por sus siglas en inglés) y la variante que incluye ejercicio (BOSEA-90) pueden ser usadas en segundo y tercer nivel de atención para mejor valoración clínica y establecer metas estratégicas de tratamiento que impacten en el pronóstico de la enfermedad	
---	--

La «clinimetría» comprende herramientas multidimensionales como índices, escalas de calificación y otras expresiones que se utilizan para describir o medir síntomas, signos físicos y otros fenómenos clínicos. Es fundamental complementar su uso con una evaluación integral del paciente, ya que la percepción de los síntomas y la capacidad funcional puede variar significativamente entre individuos y ser influenciada por factores externos como el estado emocional del paciente. En la EPOC, las escalas clinimétricas más utilizadas son: escala mMRC (escala modificada del Consejo de Investigación Médica) para evaluar disnea; cuestionario respiratorio crónico (CRQ, por sus siglas en inglés); cuestionario respiratorio de «Saint George» (SGRQ); prueba de evaluación de EPOC (CAT); cuestionario clínico de EPOC (CCQ); escala BODE (BMI, obstruction, dyspnea and exercise).

**Prueba de evaluación de EPOC (CAT).** Es un cuestionario de autoevaluación que consta de ocho ítems (Figura 7). Evalúa el estado de salud del paciente, nivel de sintomatología y calidad de vida en EPOC. Una reducción en la puntuación de la CAT indica mejoría en el estado de salud, mientras que un aumento sugiere un deterioro. Este cuestionario se ha incorporado en la evaluación combinada de la EPOC según las directrices de GOLD, como un umbral sintomático para orientar el tratamiento farmacológico. El punto de corte recomendado por GOLD 2024 para identificar a un paciente como sintomático es  $\geq 10$ .<sup>28</sup> La diferencia mínima clínicamente importante (DMCI), que representa el cambio mínimo en la puntuación que los pacientes perciben como favorable o perjudicial, oscila entre -1.2 y -2.8.<sup>173</sup> Las puntuaciones de la CAT tienen capacidad predictiva para exacerbaciones, depresión, deterioro agudo del estado de salud y mortalidad. Sin embargo, los puntos de corte difieren de los recomendados por GOLD 2024 ( $\geq 10$  para el CAT y  $\geq 2$  para la mMRC) para predecir estos desenlaces.<sup>28,174</sup> La CAT presenta una consistencia interna (confiabilidad) entre 0.85 y 0.98, y una consistencia entre prueba y revaloración de 0.80 a 0.96.<sup>175</sup> Además, las puntuaciones totales de la CAT y SGRQ han demostrado



## ¿Cómo es la EPOC que padece? Realización del COPD Assessment Test™ (CAT)

Este cuestionario les ayudará a usted y al profesional sanitario encargado de tratarle a medir el impacto que la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) está teniendo en su bienestar y su vida diaria. Sus respuestas y la puntuación de la prueba pueden ser utilizadas por usted y por el profesional sanitario encargado de tratarle para ayudar a mejorar el manejo de la EPOC y obtener el máximo beneficio del tratamiento.

Si desea rellenar el cuestionario a mano en papel, haga clic aquí e imprima el cuestionario.

Para cada uno de los siguientes enunciados, ponga una X en la casilla que mejor describa su estado actual. Asegúrese de seleccionar una sola respuesta para cada pregunta.

Ejemplo: Estoy muy contento (0) (X) (2) (3) (4) (5) Estoy muy triste

PUNTUACIÓN

Nunca toso	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Siempre estoy tosiendo	
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	
Duermo sin problemas	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	
Tengo mucha energía	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	No tengo ninguna energía	
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>			

Figura 7: Versión en español de la Prueba de Evaluación de EPOC (CAT por sus siglas en inglés).

COPD Assessment Test and the CAT logo are trademarks of the GSK group of companies. ©2009-2022 GSK group of companies or its licensor. All rights reserved www.CATestonline.org (<https://www.catestonline.org/patient-site-test-page-spanish-spain.html>).<sup>178</sup>

tener excelentes consistencias internas (coeficientes alfa de Cronbach de 0.890 y 0.933, respectivamente) y una correlación significativa entre ellos ( $R = 0.668$ ,  $p < 0.001$ ).<sup>176,177</sup>

**Escala mMRC.** La escala modificada para evaluar disnea (mMRC) es utilizada ampliamente para categorizar el grado de disnea relacionado con ciertas actividades que presenta una persona. El rango va de 0 a 4. La DMCI es de 1. El punto de corte sugerido por GOLD 2024 para un paciente sintomático es  $\geq 2$ . Además, es utilizado para clasificar la carga sintomática de la enfermedad.<sup>28</sup> Si bien, esta escala refleja el nivel de esfuerzo (ej. disnea al subir una pendiente poco pronunciada) al cual presenta la disnea, no evidencia la intensidad del síntoma propiamente, y puede estar influenciada por otros factores como el nivel de condición física de la persona, particularmente al evaluar disnea con grandes esfuerzos. Un estudio observacional analizó la capacidad de la escala mMRC para detectar disnea anormal con grandes esfuerzos, y su vínculo con una capacidad baja de ejercicio. Una puntuación en la escala mMRC  $\geq 2$  tiene

mayor precisión (71%) para detectar disnea anormal con grandes esfuerzos, con una especificidad de 93%, pero una sensibilidad de tan sólo 28%. Sin embargo, para detectar una capacidad baja de ejercicio tuvo una precisión de 64%, especificidad de 88% y sensibilidad de 19%. En suma, se demostró que la escala mMRC no predice adecuadamente la disnea en ejercicio intenso, y tampoco es útil para predecir personas con baja capacidad de ejercicio.<sup>179</sup>

**Escala BODE (IMC, obstrucción, disnea, capacidad de ejercicio).** Es una escala compuesta, conformada por el IMC, obstrucción al flujo aéreo medido por FEV<sub>1</sub>, disnea medida por mMRC, y capacidad de ejercicio medido con la caminata de 6 minutos. Su rango de valores va de 0 a 10 puntos, donde 10 indica el mayor riesgo de mortalidad. El incremento de un punto refleja un aumento significativo en mortalidad por todas las causas. Esta escala está dividida en los siguientes cuartiles para determinar la probabilidad de supervivencia a 52 meses: cuartil 1 (0-2 puntos – 82%), cuartil 2 (3-4 puntos – 69%), cuartil 3 (5-6 puntos – 60%),

**Tabla 12: A)** Graduación de riesgo pronóstico en pacientes con EPOC de acuerdo con las escalas BOSA90 y BOSEA90 validadas en México.

Variable	BOSA-90	BOSEA-90	Comentario
SpO <sub>2</sub> < 90%	4	4	Refleja hipoxemia y progresión de la EPOC
Edad < 60 años	0	0	Paciente joven: mejor pronóstico
Edad 60-79 años	2	2	Mayor edad, más riesgo
Edad > 70 años	3	3	Mayor edad, más riesgo
Fumador activo	5	4	Mayor impacto en mortalidad
FEV <sub>1</sub> < 35% del valor predicho	2	2	Obstrucción pulmonar grave
IMC < 21 kg/m <sup>2</sup>	2	2	Bajo peso corporal, peor reserva muscular
Caminata de 6 min < 200 metros	—	3	Sólo aplica en BOSEA-90: si el paciente no recorre una distancia adecuada, indica limitación funcional
Puntuación total máxima	16	18	Se suman los puntos de cada variable

**B)** Interpretación clínica rápida (BOSA-90 / BOSEA-90).

Cuartil	Leve (Q1)	Moderada (Q2)	Grave (Q3)	Muy grave (Q4)
Puntuación	0-3	4-7	8-11	$\geq 12$
Color	Verde	Amarillo	Naranja	Rojo
Comentario	Riesgo bajo de muerte	Riesgo moderado de muerte; reforzar control y medidas dirigidas a los riesgos modificables (oxígeno, dejar de fumar, rehabilitación y nutrición)	Riesgo alto de muerte; manejo especializado	Riesgo muy alto de mortalidad; requiere vigilancia intensiva

Resumen: Cada paciente obtiene puntos de acuerdo con sus factores de riesgo o su estado clínico (edad, saturación, tabaquismo, etcétera). Después, se suman los puntos para determinar en qué cuartil queda su paciente (Q1-Q4). Los cuartiles indican la severidad y ayudan a pronosticar la probabilidad de complicaciones. Tras sumar los puntos, se asigna un cuartil que indica el nivel de gravedad.

cuartil 4 (7-10 puntos – 25%). Un estudio observacional comparó la eficacia de la escala BODE versus el FEV<sub>1</sub> para clasificar la enfermedad y predecir desenlaces. Los resultados mostraron un comportamiento de mayor precisión con la escala BODE (estadístico C: 0.74), comparado con el FEV<sub>1</sub> (estadístico C: 0.65).<sup>121,180</sup>

Otras variantes de la escala BODE que han sido validadas incorporan otros predictores de sobrevida, como la frecuencia de exacerbaciones (BODEx), la saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso (BODEx-S90). Otras escalas de referencia son: índice de Charlson que incluye comorbilidades, índice DOSE (disnea, obstrucción, tabaquismo y exacerbaciones, por sus siglas en inglés) y el índice ADO (edad, disnea y obstrucción).<sup>181-184</sup>

Recientemente se ha validado una nueva variante BODE para población mexicana que muestra mejor desempeño predictivo; incluye índice de masa corporal, obstrucción al flujo aéreo, tabaquismo, edad y saturación de oxígeno menor de 90% (BOSA-90, por sus siglas en inglés) y la variante que incluye ejercicio (BOSEA-90).<sup>22</sup> Las variables de estas escalas predictoras pueden ser utilizadas para estrategias de tratamiento con impacto en factores pronósticos (Tabla 12).

**Otros cuestionarios.** El SGRQ, con 50 ítems, evalúa el estado de salud del paciente en tres dominios. Utiliza una escala de puntuación de 0 a 100. Aunque es comúnmente empleado en investigación, su uso se limita debido a su extensión y complejidad. GOLD 2024 recomienda un puntaje  $\geq 25$  para pacientes muy sintomáticos, aunque estudios sugieren que  $\geq 20$  se correlaciona mejor con otras escalas clínicas, mejorando la sensibilidad de CCQ, CAT y mMRC.<sup>185</sup>

Se han desarrollado dos cuestionarios para el diagnóstico de la EPOC:<sup>23</sup> el Cuestionario Diagnóstico de EPOC (CDQ) y el cuestionario diagnóstico de EPOC revisado (R-CDQ). El CDQ consta de ocho ítems, incluyendo edad, IMC, tabaquismo, tos relacionada con el clima, producción de esputo, entre otros, con un total de 38 puntos y un punto de corte de 17 para el tamizaje (AUC de 0.762). Por otro lado, el R-CDQ, con 11 ítems, considera la exposición al tabaquismo pasivo, disnea, exposición a polvo y antecedentes respiratorios infantiles, con un punto de corte de 17 (AUC de 0.731).<sup>186</sup>

Adicionalmente, se cuenta con el cuestionario de enfermedades respiratorias crónicas (CRQ) para evaluar la calidad de vida asociada a la salud. El cuestionario está disponible para entrevista o autollenado, comprende cuatro dominios con cuatro a siete ítems, graduados en la escala Likert de siete puntos. Tiene una alta consistencia interna y confiabilidad de la prueba, así como una validez constructiva y convergente de moderada a fuerte.<sup>187</sup>

Finalmente, el cuestionario clínico de EPOC (CCQ), compuesto por 10 ítems, evalúa síntomas, función y estado mental, con una confiabilidad de 0.84-0.94 y un puntaje  $\geq 1$

para categorizar al paciente como sintomático. Este último cuestionario se considera fundamental para su uso en el primer nivel de atención y tiene una correlación mayor con el SGRQ y CAT.<sup>188</sup>

La herramienta de reconocimiento de exacerbaciones de EPOC (CERT) creada en población asiática, proporciona a los pacientes una orientación fácil de seguir sobre cuándo buscar atención médica cuando presentan una exacerbación moderada o grave.<sup>189</sup> El empeoramiento de dos o más síntomas tiene una buena sensibilidad y especificidad para la presencia de una exacerbación.

El índice de disnea basal (BDI) ha sido diseñado para una evaluación multidimensional de la disnea, y el índice de transición de la disnea (TDI) es más sensible a los cambios que el mMRC.<sup>190</sup> La BDI/TDI ha sido ampliamente validado en EPOC y sigue siendo el cuestionario más utilizado en la investigación clínica, especialmente en ensayos terapéuticos.<sup>191</sup> Las correlaciones entre las puntuaciones de mMRC y BDI para la evaluación de la disnea han sido reportadas con coeficientes de correlación entre 0.61 y 0.73.<sup>192,193</sup>

## Impacto de las comorbilidades

### Pregunta 9: ¿Cuál es el impacto de las comorbilidades en el pronóstico de la EPOC?

Recomendaciones		
1	Se recomienda identificar otras enfermedades o trastornos (comorbilidades) que coexisten en las personas con EPOC y que pueden impactar en su pronóstico. Se debe poner especial atención en las comorbilidades de mayor impacto pronóstico (índice de COTE) y que incluyen en orden de relevancia: cáncer de pulmón, esófago, páncreas y mama; ansiedad; otros cánceres; cirrosis hepática; fibrilación auricular; diabetes con neuropatía; fibrosis pulmonar; insuficiencia cardíaca crónica; úlcera gástrica o duodenal; y enfermedad coronaria	Evidencia 1- Recomendación C
2	La presencia de comorbilidades no debe modificar el abordaje y tratamiento de la EPOC ni viceversa, el tratamiento de la EPOC no debe modificar el de las comorbilidades. Sin embargo, el manejo debe ser integral y multidisciplinario, y se debe evitar la polifarmacia	Evidencia 3 Recomendación C



La EPOC comúnmente coexiste con otras enfermedades (comorbilidades) que pueden afectar su curso. GOLD 2025 enfatiza que la presencia de estas comorbilidades no debe

**Tabla 13:** Índice de comorbilidad en EPOC (COTE).

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

\* Sólo válido en población femenina.  
COTE = COPD-specific Comorbidity Test.

modificar el abordaje y tratamiento de la EPOC ni viceversa, el tratamiento de la EPOC no debe modificar el de las comorbilidades. Algunas comorbilidades son independientes de la EPOC, mientras que otras comparten factores de riesgo y mecanismos inflamatorios.<sup>194,195</sup> Adicionalmente, se recomienda abordar estas condiciones de acuerdo a las pautas establecidas, independientemente de la presencia de EPOC.<sup>28</sup> Las comorbilidades se pueden evaluar mediante el índice de Charlson (19 comorbilidades)<sup>196</sup> o el índice de COTE (12 comorbilidades) (Tabla 13).<sup>197</sup> Mientras que el índice de Charlson no ha mostrado asociación con la mortalidad,<sup>198</sup> un puntaje  $\geq 4$  en el índice de COTE aumenta independientemente el riesgo de muerte en 2.2 veces (HR 2.26-2.68,  $p < 0.001$ ), relacionándose también con un mayor riesgo de muerte por la EPOC (HR 1.13, IC95% 1.08-1.18,  $p < 0.001$ ) como por causas no relacionadas con esta enfermedad (HR 1.18, IC95% 1.15-1.21,  $p < 0.001$ ).<sup>199</sup>

### Principales comorbilidades en EPOC

En la Tabla 14 se resumen las principales enfermedades que afectan a pacientes con EPOC estable y agudizado, destacando su impacto en el pronóstico y la necesidad de vigilancia clínica.

**Tabla 14:** Comorbilidades en EPOC.

Comorbilidad	Enfermedad	Prevalencia	Impacto clínico o pronóstico
<b>Enfermedades cardiovasculares</b>	Infarto agudo al miocardio/enfermedad isquémica <sup>200,201</sup>	21.9%/2.8 veces más frecuente	Mayor probabilidad en dos series de pacientes con EPOC. OR 3.2 (IC95% 2.0-5.0, $p < 0.0001$ ). OR 2.71 (IC95% 1.69-4.35, $p < 0.0001$ ) ajustado por tabaquismo y otros factores de riesgo
	Accidente cerebrovascular <sup>200,202,203</sup>	14.1%	Mayor probabilidad en EPOC: OR 1.2 (IC95% 0.6-2.1)
	Falla cardíaca <sup>200,201,204,205</sup>	18.9-70%	Mayor probabilidad en 2 series de pacientes con EPOC: OR 5.6 (IC95% 3.2-9.7, $p < 0.001$ ). OR 2.57 (IC95% 1.90-3.47, $p < 0.0001$ ). Principal causa de hospitalización y muerte en pacientes con EPOC menores de 65 años
	Angina de pecho <sup>200,201</sup>	15.8%	Mayor probabilidad en EPOC: OR 8.16 (IC95% 3.08-21.59, $p < 0.0001$ )
	Hipertensión arterial <sup>199,201,206-208</sup>	17-64.7%	Mayor probabilidad en EPOC: OR 1.33 (IC95% 1.13-1.56, $p = 0.0007$ ). OR 1.45 (IC95% 1.31-1.61, $p < 0.00001$ ). Se asocia a intolerancia al ejercicio y puede simular exacerbaciones
	Tromboembolismo venoso sistémico <sup>209-211</sup>	Exacerbaciones de EPOC 3-29%	Incrementa la estancia hospitalaria (4.4 días) y aumenta la tasa de mortalidad en 30%
	Tromboembolia pulmonar <sup>212,213</sup>	16% en exacerbaciones	Asociación probabilística en exacerbaciones: OR 9 (IC95% 0.06-0.12). OR 12 (IC95% 9-16). OR 17.2 (IC95% 13.4-21.3). Incremento en mortalidad: OR 5.30 (IC95% 2.48-11.30, $p < 0.001$ )

Continúa la Tabla 14: Comorbilidades en EPOC.

Comorbilidad	Enfermedad	Prevalencia	Impacto clínico o pronóstico
Enfermedades cardiovasculares	Hipertensión pulmonar <sup>214-219</sup>	~20-91%	Deterioro en el intercambio gaseoso, incremento en la disnea y mortalidad, y es directamente proporcional a la gravedad de la EPOC. Sobrevida a cinco años (HP > 40 mmHg) 15%
	Enfermedad coronaria <sup>21,220</sup>		Por cada reducción del 10% en el FEV <sub>1</sub> , la frecuencia de episodios coronarios no mortales incrementa un 20%
	Arritmias <sup>28,221-224</sup>	Mayor riesgo de FA: RR 1.99 (IC95% 1.46-2.70). Mayor riesgo de arritmias ventriculares (AV): RR 2.01 (IC95% 1.42-2.85). FV + muerte súbita 21.4% TV + asistolia 5.7%	Meta-OR 1.94 (IC95% 1.55-2.43, p < 0.0001). La FA se asocia a reducción en el FEV <sub>1</sub> . La EPOC es un predictor de FA OR 2.5 (IC95% 1.6-4.1) y TV OR 1.9 (IC95% 1.1-3.1) FA se asocia a mayor riesgo de mortalidad OR 2.22 (IC95% 1.93-2.55), muerte cardiovascular OR 1.84 (IC95% 1.39-2.43) y mayor sangrado OR 1.45 (IC95% 1.17-1.80) La EPOC tiene un impacto deletéreo en la progresión de la FA en términos de mortalidad global OR 1.70 (IC95% 1.47-1.97, p < 0.0001), muerte cardiovascular OR 1.80 (IC95% 1.29-2.52, p = 0.0005), ictus y complicaciones hemorrágicas OR 1.84 (IC95% 1.58-2.14, p < 0.00001).
Psiquiátricas	Ansiedad <sup>208,225,226</sup>	Ambulatorios 13-46%. Hospitalizados 10-55%	Pacientes con ansiedad y/o depresión tienen una primera hospitalización por EPOC más temprana. El efecto de la ansiedad en la adherencia al tratamiento no está claro por la heterogeneidad de los datos
	Depresión <sup>226-228</sup>	EPOC estable 10-42%. Exacerbación aguda 10-86%	Tres veces más probabilidades de incumplir la medicación prescrita, ejercicio, dieta y comportamientos relacionados con la salud. Aquellos en tratamiento tienen más probabilidad de adherirse al tratamiento de EPOC
Metabólicas	Síndrome metabólico <sup>229-231</sup>	32 vs 34%, p = 0.001 (vs controles)	Afectan negativamente la función pulmonar, mostrando un patrón restrictivo con valores más bajos de FEV <sub>1</sub> y FVC
	Malnutrición <sup>232-235</sup>	30.0% (IC95% 20.3-40.6)	Riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con EPOC con FEV <sub>1</sub> < 50% HR 1.62 (IC95% 1.15-2.31) para un IMC < 20 kg/m <sup>2</sup> . Asociados a mortalidad RR 1.97 (IC95% 1.55-2.50, I <sup>2</sup> = 98%), exacerbación RR 1.73 (IC95% 1.03-2.91, I <sup>2</sup> = 96%) y una peor calidad de vida RR 8.25 (IC95% 5.40-11.10, I <sup>2</sup> = 79%)
	Sarcopenia <sup>236-238</sup>	15.5% (IC95% 11.8-19.1) a 34% (IC95% 20.6-47.3) Mayor en pacientes con EPOC grave 37.6% (IC95% 24.8-50.4) que leve 19.1% (IC95% 10.2-28.0), p = 0.020	Menor FEV <sub>1</sub> diferencia de medias (DM) -7.1% (IC95% -9.0 a -5.1%), peor tolerancia al ejercicio DM -0.8 (IC95% -1.4 a -0.2), peor calidad de vida DM 0.26 (IC95% 0.2-0.4). Presentan obstrucción del flujo aéreo más grave (menor FEV <sub>1</sub> ) y una reducción de la actividad física, el rendimiento funcional y la capacidad de ejercicio
	Obesidad y bajo peso <sup>239,240</sup>	En estudios TIOSPIR/ UPLIFT tiene prevalencia de 22%, sobrepeso 32%	Bajo peso mayor riesgo de mortalidad HR 1.88 (IC95% 1.62-2.20, p < 0.0001) y exacerbaciones graves HR 1.31 (IC95% 1.16-1.47, p < 0.0001). Estudio SUMMIT, bajo peso mostró mayor mortalidad HR 1.31 (IC95% 1.04-1.64), menor en sobrepeso HR 0.62 (IC95% 0.52-0.73) y obesos de clase I HR 0.75 (IC95% 0.62-0.90). La mortalidad aumentó en los obesos de clase III HR 1.36 (IC95% 1.00-1.86)
	Osteoporosis <sup>241-243</sup>	37.62%	Alta prevalencia con una asociación negativa con la función pulmonar (FEV <sub>1</sub> )
	Diabetes <sup>200,201,208</sup>	10.3-29.6%	Mayor probabilidad en dos series de pacientes con EPOC: OR 1.36 (IC95% 1.21-1.53, p < 0.0001). OR 1.22 (IC95% 1.07-1.38, p = 0.003)

Continúa la Tabla 14: Comorbilidades en EPOC.

Comorbilidad	Enfermedad	Prevalencia	Impacto clínico o pronóstico
Hematológicas	Anemia <sup>244-246</sup>	7.5-34%	Se asocia con una reducción en la calidad de vida y la capacidad de ejercicio y menor supervivencia
	Policitemia <sup>244,247-249</sup>	2.9%	El porcentaje de tiempo total de sueño con SaO <sub>2</sub> < 90% (TS90) se asocia a policitemia OR 1.030 (IC95% 1.015-1.046). Estudio COPDGene hipoxemia grave en reposo OR 3.50 (IC95% 1.41-8.66), deterioro de la DLCO OR 1.28 (IC95% 1.09-1.49), sexo masculino OR 3.60 (IC95% 2.20-5.90), raza blanca no hispana OR 3.33 (IC95% 1.71-6.50), tabaquismo actual OR 2.55 (IC95% 1.49-4.38) e ingreso hospitalario OR 4.42 (IC95% 2.38-8.21) se asociaron con mayor riesgo de policitemia
Trastorno del dormir	Apnea obstructiva del sueño <sup>250,251</sup>	29.1% (IC95% 27.2-30.9)	Se asocia con una mala calidad de vida e hipercapnia crónica. Mayor riesgo de hipertensión OR 1.68 (IC95% 1.21-2.35). La hipoxia/hipoxemia se asocia a déficit en la atención, la memoria, la función ejecutiva, la función psicomotora y las capacidades lingüísticas
	Síndrome de piernas inquietas <sup>250</sup>	21.6% (IC95% 11.8-33.3)	Más frecuente en sexo femenino, jóvenes, mayor limitación del flujo aéreo y elevación de creatinina
	Insomnio <sup>250</sup>	29.5% (IC95% 16.9-44.0)	Se asocia a mayor puntuación en la escala de Epworth DM 3.444 (IC95% 1.880-5.008) y a una mayor duración (años) de la EPOC DM 3.656 (IC95% 2.209-5.103).
Oncológicas	Cáncer pulmonar <sup>252-258</sup>	OR 5.08% (IC95% 4.17-6.0). Adenocarcinoma OR 1.59% (IC95% 0.23-2.94). Epidermoide OR 1.35% (IC95% 0.57-3.23)	Peor sobrevida global HR 1.16 (IC95% 1.08-1.25). Peor sobrevida a cinco años OR 1.18 (IC95% 1.11-1.25). Incrementa el riesgo de fístula broncopleurales, neumonía, fuga de aire prolongada y ventilación mecánica prolongada

AV = arritmias ventriculares. DLCO = difusión pulmonar de monóxido de carbono. DM = diferencia de medias. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FA = fibrilación auricular. FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FV = fibrilación ventricular. HP = hipertensión pulmonar. HR = *hazard ratio* (cociente de riesgo). IC95% = intervalo de confianza de 95%. IMC = índice de masa corporal. OR = *odds ratio* (razón de momios). RR = riesgo relativo. SUMMIT = *Study to Understand Mortality and Morbidity*. TIOSPIR = *Tiotropium Safety and Performance In Respimat*. TV = taquicardia ventricular. UPLIFT = *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*.

## TRATAMIENTO INTEGRAL DE EPOC ESTABLE

### Metas y estrategias de tratamiento

Esta sección incluye 10 preguntas clínicas planteadas en relación con el tratamiento integral de la EPOC estable. Estas preguntas y sus recomendaciones abordan todas las intervenciones terapéuticas que han sido demostradas con la suficiente evidencia para ser incorporadas en un plan de tratamiento integral de la enfermedad. Este plan incluye: medidas de control de exposiciones (tabaquismo y otras exposiciones), intervenciones de estilo de vida (nutrición, actividad física y ejercicio), tratamiento farmacológico inhalado, tratamiento farmacológico complementario (recomendado y no recomendado), así como terapia con oxígeno de largo plazo, rehabilitación pulmonar, vacunación y alternativas de tratamiento con intervencionismo broncoscópico y cirugía. Es muy importante que todo profesional médico responsable del manejo de los

pacientes con EPOC, una vez completada su evaluación inicial y diagnóstica, establezca un plan de tratamiento integral e individualizado. El grupo de trabajo de GMEPOC recomienda que este plan establezca metas y estrategias de tratamiento (MET) específicas en cada paciente, con base en un enfoque que busca abordar las variables pronósticas consistentemente demostradas y recientemente validadas en población mexicana como una variante de la escala pronóstica BODE. A las variables pronósticas de estas escalas mexicanas (BOSA-90 y BOSEA-90)<sup>22</sup> que incluyen edad, tabaquismo, estado nutricional, ejercicio, grado de obstrucción al flujo aéreo ( $FEV_1$ ), se han agregado la prevención y cuidado de las exacerbaciones y las comorbilidades, de impacto pronóstico en la historia natural de la enfermedad; con ello esta guía propone 10 metas y 21 estrategias de tratamiento integral de la enfermedad que se resumen en la [Tabla 15](#) y [Figura 8](#).

**Tabla 15: Puntos clave:** tratamiento integral de EPOC estable.

- La cesación tabáquica es la única intervención que disminuye el riesgo de desarrollar la enfermedad; además, su éxito tiene impacto pronóstico en los pacientes. El consejo médico, el manejo cognitivo conductual y el tratamiento farmacológico son las estrategias médicas más efectivas.
- El control de otras exposiciones respiratorias nocivas también puede tener impacto en la prevención y en el pronóstico de la enfermedad. Evitar la exposición a tabaquismo de segunda mano, a humo de biomasa, así como la exposición laboral y a la contaminación atmosférica son las de mayor importancia.
- El estilo de vida tiene impacto pronóstico en las personas con EPOC. Se debe promover mejorar el estado nutricional, mantener un peso saludable, así como preservar la calidad y cantidad de la masa muscular. Asimismo, en todo paciente se debe estimular la actividad física y el ejercicio.
- La terapia con broncodilatadores inhalados es la base del tratamiento farmacológico de la EPOC estable, ya que mejora la función pulmonar ( $FEV_1$ ), reduce los síntomas, particularmente la disnea, y previene las exacerbaciones.
- Otros tratamientos farmacológicos pueden ser efectivos para reducir las exacerbaciones en pacientes que, a pesar de un tratamiento inhalado óptimo (triple terapia LABA-LAMA-CEI), muestren persistencia de exacerbaciones moderadas o graves, incluyen: macrólidos, roflumilast, dupilumab y mucolíticos.
- No se recomienda el uso rutinario de otros fármacos para prevenir exacerbaciones, como: lisados bacterianos, antagonistas de los receptores de leucotrienos, inmunoglobulinas, inmunoterapia de desensibilización, ni factor de transferencia (transferón).
- La terapia con oxígeno de largo plazo (TOLP) debe indicarse por lo menos durante 15 horas al día, en todo paciente con  $PaO_2 \leq 55$  mmHg o  $SpO_2 \leq 88\%$  o con una  $PaO_2$  entre 56-59 mmHg o  $SpO_2$  de 89-90%, con evidencia de hipertensión pulmonar, falla cardíaca derecha o policitemia (hematocrito  $\geq 55\%$ ).
- La rehabilitación pulmonar es una intervención eficaz y segura en todos los pacientes; mejora los síntomas, la calidad de vida, la capacidad funcional, el estado emocional, la sensación de control y la tolerancia al esfuerzo.
- La vacunación es crucial para la prevención de exacerbaciones o complicaciones de la EPOC, incluye: neumococo, influenza, COVID-19, sincitial respiratorio y otras vacunas como pertussis y herpes zoster.

### Metas y estrategias de tratamiento integral de EPOC estable con enfoque en variables pronósticas

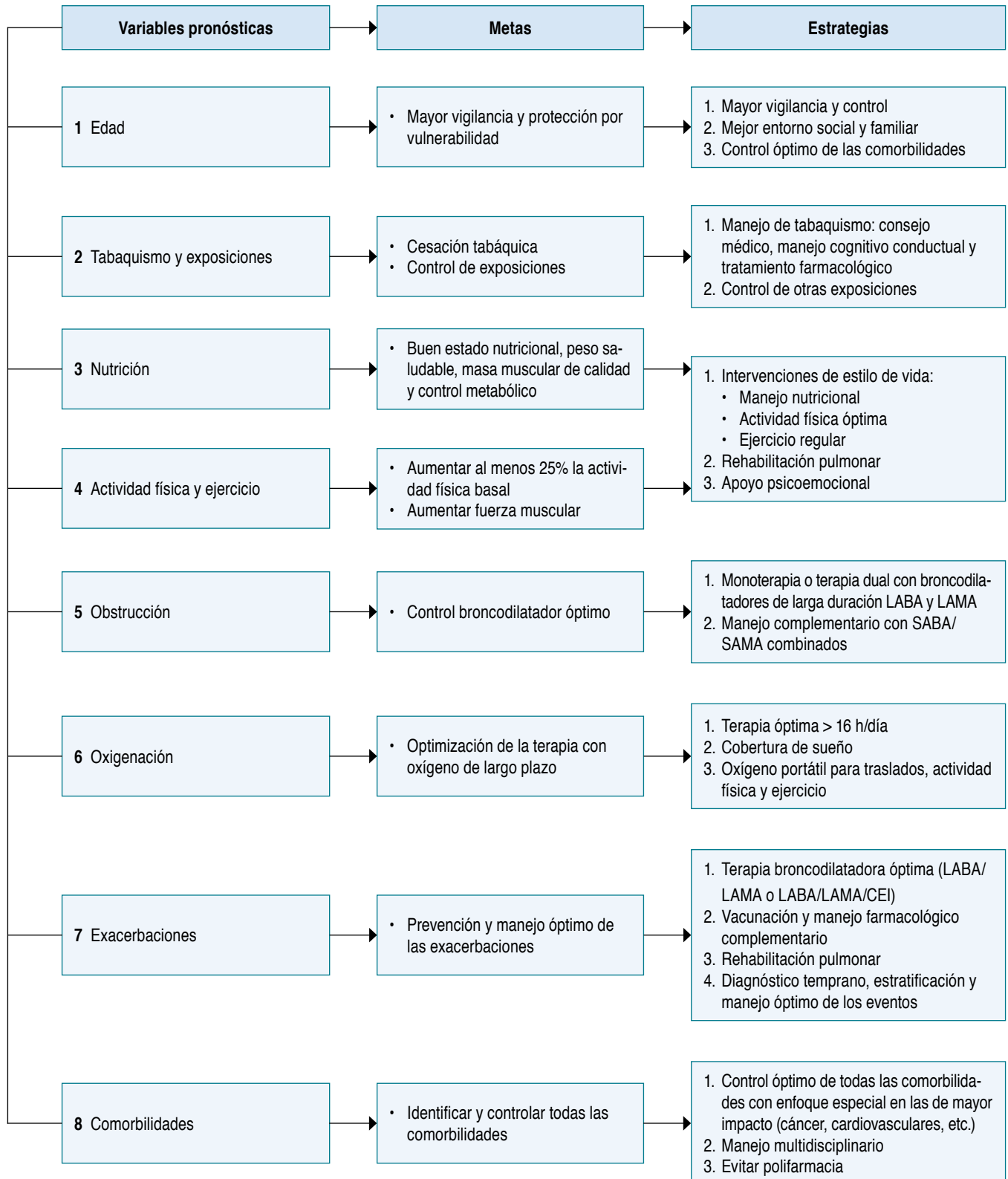


Figura 8.

## Cesación tabáquica

### Pregunta clínica 10: ¿Cuál es la eficacia de las distintas estrategias para la cesación tabáquica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica?

Recomendaciones		
1	La cesación tabáquica es la única intervención que disminuye el riesgo de desarrollar EPOC; reduce los síntomas y mejora la pérdida de la función pulmonar, las exacerbaciones y la mortalidad, además de ser altamente costo-efectiva. Los profesionales de la salud siempre deben documentar el estado del tabaquismo en todo paciente y particularmente de las personas con EPOC o riesgo de padecerlo. En cada consulta se debe ofrecer consejo breve y oportuno dirigido a la cesación tabáquica; la intensidad del consejo se asocia con el éxito en el abandono, debe durar por lo menos de tres a cinco minutos y debe incluir «las cinco A»: 1) Averiguar siempre si el paciente fuma; 2) Aconsejar sobre los daños del tabaco para comunicar por qué debe dejar de fumar; 3) Apreciar el grado de adicción y de motivación para dejar de fumar; 4) Ayudar diseñando un plan para dejar de fumar; y 5) Acompañar a través del seguimiento para reforzar y prevenir las recaídas.	Evidencia 1+ Recomendación A
2	La combinación de tratamiento farmacológico y manejo cognitivo-conductual es la intervención más efectiva para dejar de fumar. En personas con adicción moderada a grave siempre se debe prescribir al menos uno de los medicamentos más efectivos para dejar de fumar, con un perfil de seguridad adecuado: terapia de reemplazo de nicotina (TRN) principalmente parches, bupropión y vareniclina (primera línea) o cuando esté disponible en México, se deben considerar la citisina. Se recomienda combinar el tratamiento farmacológico con terapia cognitivo-conductual con soporte social. Además, en pacientes hospitalizados, siempre se debe	Evidencia 1+ Recomendación A

	iniciar la intervención terapéutica con parches de nicotina solos o combinados con algún otro medicamento.	
3	La eficacia y seguridad del cigarrillo electrónico como apoyo en la cesación tabáquica es incierta, por lo cual no se recomienda su uso.	Evidencia 1+ Recomendación A

### Análisis de la evidencia

La cesación del tabaco es la única intervención basada en evidencia que reduce el riesgo de desarrollar EPOC.<sup>28,259</sup> Entre 40-60% de los pacientes con EPOC son fumadores activos. La tasa de cesación en pacientes con EPOC es de 14-27%.<sup>260</sup> La cesación del tabaco mejora los síntomas respiratorios, reduce el declive acelerado de la función pulmonar disminuyendo la frecuencia de exacerbaciones y mortalidad.<sup>261,262</sup> Esto impacta en la carga social y económica de la enfermedad.<sup>263</sup>

El tratamiento para dejar de fumar implica un reto en los pacientes con EPOC debido a la alta dependencia a la nicotina y niveles más altos de depresión que condiciona menor éxito en la abstinencia del tabaquismo.<sup>264,265</sup> Como en todos los pacientes, el tratamiento para dejar de fumar se debe individualizar y la mayor tasa de efectividad resulta de la combinación de tratamiento farmacológico con la terapia cognitivo-conductual.<sup>28,262,266</sup>

La consejería o «entrevista motivacional» brindada por los médicos y otros profesionales de la salud, incrementa significativamente las tasas de cesación. Existe una asociación entre la intensidad del consejo médico y el éxito en la cesación.<sup>267,268</sup> El consejo breve demora de tres a cinco minutos y consiste en:<sup>4</sup>

1. **Averiguar:** identificar si el paciente fuma
2. **Aconsejar:** apoyarse de folletos e información sobre los daños del tabaco para comunicarle al paciente el porqué debe dejar de fumar
3. **Apreciar:** considerar el grado de adicción y de motivación para dejar de fumar
4. **Ayudar:** diseñar un plan para dejar de fumar
5. **Acompañar:** seguimiento para reforzar y prevenir las recaídas.

Los programas para dejar de fumar se basan en el tratamiento conductual y el apoyo farmacológico para intervenir de forma efectiva y obtener buenas tasas de abandono. La terapia sustitutiva o de reemplazo de nicotina (TSN o TRN) está encaminada a suprimir el síndrome de abstinencia para así lograr la cesación y evitar recaídas. En pacientes con EPOC, esta terapia

incrementa la tasa de abstinencia a largo plazo y es significativamente más efectiva que el placebo.<sup>269-271</sup> El uso combinado de TSN incrementa entre 17 y 37% las probabilidades de éxito en cesación tabáquica. Sin embargo, el tiempo de uso de tratamiento es variable y la terapia es personalizada.<sup>272,273</sup> En México, sólo se tiene disponibilidad de venta al público parches de nicotina y goma de mascar (Tabla 16).

Se ha demostrado que la TSN, el bupropión, la vareniclina, la nortriptilina y la citisina incrementan las tasas de abandono. El uso de bupropión en combinación con consejería individual logró una abstinencia continua a los seis meses de 16%.<sup>274</sup> La combinación de TSN y vareniclina es igualmente eficaz como ayuda para dejar de fumar.<sup>275</sup> En México, un estudio observacional comparó la tasa de abstinencia a un año de pacientes con EPOC versus no-EPOC con el uso de vareniclina; encontró una respuesta similar al uso del medicamento, independientemente de la obstrucción al flujo aéreo y el grado de adicción a la nicotina.<sup>276</sup> La citisina ha sido utilizada principalmente en Europa Oriental y en Canadá, demostrando ser efectiva en las tasas de cesación de tabaco.<sup>277</sup>

En pacientes con EPOC, existe un mayor beneficio de la farmacoterapia y el tratamiento conductual combinados en comparación con la atención habitual, el asesoramiento breve y el apoyo conductual menos intensivo (RR 1.83, IC95% 1.68-1.98).<sup>265,278</sup> Los resultados de la espirometría independientemente de su valor deben

incentivar la cesación tabáquica.<sup>4</sup> Distintas GPC recomiendan combinar la intervención cognitivo-conductual con el uso de fármacos de primera línea como la TSN, bupropión o vareniclina. Además, se recomienda brindar consejería breve en todos los entornos sanitarios para dejar de fumar.<sup>4,25,28</sup>

La orientación por parte de médicos y otros profesionales de la salud aumentan las tasas de abandono más que las estrategias iniciadas por el propio paciente. La probabilidad de mantener con éxito el abandono del tabaco es mayor al recibir intervenciones conductuales intensivas para dejar de fumar en comparación con intervenciones más breves.<sup>279</sup>

Existe un incremento en el uso de los cigarrillos electrónicos como una forma de terapia de reemplazo de nicotina, favorecido por declaraciones de los fabricantes. Los datos sobre los cigarrillos electrónicos como una estrategia eficaz y segura para reducir los daños del consumo de cigarrillos tradicionales a menudo son contradictorios y no son extrapolables a otras marcas de cigarrillos electrónicos o líquidos utilizados por la heterogeneidad de su calidad y características. Distintos metaanálisis han demostrado que el uso de cigarrillos electrónicos como intervención terapéutica para dejar de fumar puede conducir a una dependencia permanente de la nicotina.<sup>280</sup> La evidencia sobre la efectividad y seguridad como estrategia para dejar de fumar es limitada a pesar de que algunos metaanálisis han reportado mayor éxito para el cese del tabaquismo que el uso de la TRN.<sup>281</sup>

Tabla 16: Tratamiento farmacológico para dejar de fumar.<sup>282-284</sup>

Medicamento	Instrucciones de dosificación	Administración	Efectos secundarios comunes	Ventajas	Desventajas
Parche de nicotina (7 mg, 14 mg, 21 mg)	Comenzar con dosis ajustada a los cigarrillos fumados por día: Parche de 21 mg/día > 10 cigarrillos/día. Después de 6 semanas, disminuir a 14 mg/día por 2 semanas, luego a 7 mg/día por 2 semanas	Aplicar en la piel limpia, seca y sin pelo en la parte superior del cuerpo o el brazo. Usar en un lugar diferente cada día	Irritación cutánea, sueños vívidos (insomnio)	Proporciona una fuente constante de nicotina. Fácil de usar	El usuario no puede ajustar la dosis si tiene antojos durante el día
Pastilla de nicotina (2 mg, 4 mg)	Si el primer cigarrillo es ≤ 30 minutos después de despertar, usar 4 mg. Si es > 30 minutos, usar 2 mg. Disolver en la boca cada 1-2 horas durante semanas 1 a 6; cada 2-4 horas durante semanas 7 a 9; cada 4-8 horas durante semanas 10 a 12. Usar hasta 12 semanas	Colocar entre la mejilla y la encía hasta que se disuelva completamente (~20-30 minutos)	Irritación en la boca, singulto, dispepsia, náusea	Controla los antojos de nicotina cuando se usa correctamente	No comer ni beber 15 minutos antes o durante el uso. No se puede usar con dentaduras postizas

Continúa la Tabla 16: Tratamiento farmacológico para dejar de fumar.<sup>282-284</sup>

Medicamento	Instrucciones de dosificación	Administración	Efectos secundarios comunes	Ventajas	Desventajas
Chicle de nicotina (2 mg, 4 mg)	Si el primer cigarrillo es $\leq$ 30 minutos después de despertar, usar 4 mg. Si es > 30 minutos, usar 2 mg. Usar una pieza cada 1-2 horas durante semanas 1-6; cada 2-4 horas durante semanas 7-9; cada 4-8 horas durante semanas 10-12. Usar hasta 12 semanas	Masticar lentamente hasta que sienta un hormigueo o sabor, luego «aparcar» entre la mejilla y la encía. Cuando el hormigueo desaparezca, repetir	Irritación en la boca, singulto, dispepsia, náusea	Controla los antojos de nicotina cuando se usa correctamente	No comer ni beber 15 minutos antes o durante el uso. No se puede usar con dentaduras postizas
Inhalador de nicotina (10 mg/cartucho)	6-16 cartuchos/día. Cada cartucho tiene ~20 minutos de uso activo. Usar hasta 6 meses	Inhalar a través de la boquilla en la parte posterior de la garganta o inhalar cortamente	Irritación en la boca y la garganta, tos, rinitis	Controla los antojos de nicotina. El usuario puede ajustar la dosis según sea necesario	Algunos efectos secundarios pueden ser desagradables
Aerosol nasal de nicotina (0.5 mg nicotina/puff)	1-2 aplicaciones en cada fosa nasal por hora, según sea necesario para controlar los síntomas de abstinencia. No usar más de 5 dosis por hora o 40 dosis por día. Usar hasta 3 meses	Aplicar en cada fosa nasal	Irritación nasal y de la garganta, secreción nasal, estornudos, tos	Controla los antojos de nicotina. Se puede ajustar la dosis según sea necesario	Algunos efectos secundarios pueden ser desagradables
Vareniclina (0.5 mg, 1 mg)	Días 1-3: 0.5 mg/día. Días 4-7: 0.5 mg dos veces al día. Días 8 hasta el final del tratamiento: 1 mg dos veces al día. Comenzar 1-2 semanas antes de la fecha de dejar de fumar. Usar durante 3-6 meses	Tomar con agua después de comer	Sueños vívidos, insomnio, náuseas, dolor de cabeza	Ayuda a reducir los síntomas de abstinencia y los antojos. Puede ser usado con otros productos de reemplazo de nicotina	Debido a advertencias de la FDA, no se recomienda su uso en personas con historia de problemas psiquiátricos o cardiovasculares
Bupropión (150 mg)	150 mg/día por 3 días, luego 150 mg dos veces al día durante 7-12 semanas. Comenzar 1-2 semanas antes de la fecha de dejar de fumar. Usar durante 3-6 meses	Tomar con agua después de comer	Insomnio, agitación, boca seca, cefalea	Puede disminuir el aumento de peso poscesación	Puede aumentar el riesgo de convulsiones
Citisina (1.5 mg tableta/cápsula)	Una dosis cada 2 horas (6 dosis al día) durante los días 1 a 3, aumentando el intervalo de dosificación a cada 2.5 horas (5 dosis al día) los días 4 a 12, cada 4 horas (4 dosis al día) los días 13 a 16, cada 5 horas (3 dosis al día) los días 17 a 20, y cada 6 horas (2 dosis al día) los días 21 a 25	Tomar con agua	Dispepsia y náusea, dolor de cabeza, aumento del apetito, sequedad de boca, pesadillas e irritabilidad	Alta eficacia, seguridad y bajo costo	Contraindicación: embarazo y lactancia, angina inestable, infarto de miocardio reciente, arritmias, antecedentes de ictus

El tratamiento para dejar de fumar se debe individualizar en dosis y duración. No todas las presentaciones de nicotina están disponibles en México. La vareniclina fue retirada del mercado en México, aunque es probable que regrese y la citisina no está disponible todavía en el mercado mexicano. FDA = Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos).



## Control de exposiciones

### Pregunta clínica 11: ¿Cuál es el beneficio de las distintas estrategias para el control de otras exposiciones asociadas a EPOC?

Recomendaciones		
1	La reducción de los contaminantes intradomiciliarios (tabaquismo de segunda mano y humo de biomasa), así como de los contaminantes atmosféricos tiene un gran impacto en la salud pública y podría reducir la prevalencia de EPOC a nivel global. Sin embargo, depende de políticas públicas y su legislación, así como de la disponibilidad de recursos económicos y cambios culturales. Es imperativo evitar el tabaquismo de segunda mano como forma de prevención de desarrollar EPOC y como parte de su tratamiento; además, tiene impacto en la salud cardiovascular y perinatal.	Evidencia 2+ Recomendación C
2	La medida efectiva recomendada para disminuir la exposición a contaminantes del humo de biomasa en mujeres es el uso de combustibles más limpios, como son el etanol, el gas LP y la electricidad. Alternativamente, se recomienda la implementación de estufas mejoradas con la instalación de chimeneas para disminuir la contaminación intradomiciliaria, acompañada de un seguimiento adecuado que involucra mantenimiento o reemplazo después de su tiempo de vida media; sin embargo, la reducción de la exposición es limitada.	Evidencia 2+ Recomendación C
3	La carga de EPOC atribuida a exposiciones ocupacionales específicas como vapores, gases, polvos y humos constituye 10-15% del total de casos a identificar. La estrategia más efectiva propuesta para prevenir la EPOC ocupacional incluye reducir y prevenir las exposiciones en el trabajo. Se deben utilizar mascararas o dispositivos que filtren las partículas o humos asociados con la exposición laboral, además de realizar pruebas anuales	Evidencia 2- Recomendación C

	(espirometría con broncodilatador) para detectar tempranamente a las personas expuestas con pérdida acelerada de la función pulmonar.	
4	En las personas con EPOC, son recomendables las intervenciones dirigidas a reducir la exposición a material particulado y otros contaminantes, así como reducir la exposición a cambios extremos de temperatura, como el uso de mascarillas, cambios en las rutinas de ventilación y la limitación de actividades al aire libre en días de alta contaminación o clima extremo. Sin embargo, hasta el momento, no existe evidencia sólida que respalde la efectividad de estas intervenciones.	Evidencia 3 Recomendación C

### Análisis de la evidencia

La EPOC se desarrolla como respuesta inflamatoria a sustancias nocivas inhaladas, por lo tanto, es esencial eliminar la exposición a estas sustancias para prevenirla.

**Tabaquismo de segunda mano.** Reducir la exposición al humo del tabaco es importante tanto para la prevención de la EPOC como para el tratamiento de la enfermedad. La OMS promueve avanzar en este ámbito mediante iniciativas como el Convenio Marco para el Control del Tabaco.<sup>285</sup> En distintos países, las leyes que prohíben fumar en el lugar de trabajo y en los espacios públicos han reducido la exposición al humo de segunda mano y mejorado rápidamente la salud respiratoria de los trabajadores. Tanto los síntomas respiratorios como la función pulmonar mostraron mejoría significativa y sostenida hasta seis meses después de establecer los ambientes laborales libres de humo.<sup>286-290</sup>

Las prohibiciones legislativas de fumar han tenido un impacto positivo en la salud pública, según una revisión sistemática de 77 estudios. Estas leyes han reducido significativamente las admisiones por síndrome coronario agudo y la mortalidad por enfermedades relacionadas con el tabaquismo, especialmente en la salud cardiovascular. Sin embargo, su efecto en la salud respiratoria, perinatal y en la prevalencia del tabaquismo es menos consistente.<sup>291,292</sup> Adicionalmente, una revisión sistemática demostró la efectividad de las intervenciones de cambio de comportamiento en la reducción del tabaquismo de segunda mano, especialmente en grupos vulnerables como mujeres embarazadas.<sup>293</sup>

**Inhalación doméstica de humo de biomasa.** La medida más efectiva para disminuir la exposición al humo de

biomasa, particularmente a partículas suspendidas ( $PM_{2.5}$ ) y monóxido de carbono (CO), es el uso de combustibles más limpios. Pope D y colaboradores, en una RS y metaanálisis (2021) de 50 estudios de África, Asia y América Latina, encontraron que sólo el uso de combustibles limpios, como etanol, gas licuado de petróleo (GLP) y electricidad, son efectivamente consistentes para disminuir la exposición a  $PM_{2.5}$  y CO a niveles recomendados por la OMS.<sup>294</sup>

Revisiones sistemáticas y metaanálisis indican que las intervenciones con estufas mejoradas pueden reducir la contaminación intradomiciliar y sus efectos sobre la salud.<sup>295</sup> Al analizar el impacto en la salud, se observó una reducción significativa en el desarrollo de EPOC en mujeres  $RR = 0.74$  (IC95% 0.61-0.90); sin embargo, no se encontró un efecto significativo en la salud de los niños.<sup>296</sup> De acuerdo con la OMS, es poco probable que estas intervenciones reduzcan los niveles de contaminantes a niveles recomendados. Por lo tanto, es crucial implementar y monitorear adecuadamente estas acciones para lograr beneficios sostenidos, dado que muchos usuarios continúan usando estufas tradicionales.

Un estudio de cohorte retrospectivo en Xuanwei, China, observó que la instalación de chimeneas en las estufas se asoció con una reducción significativa en la incidencia de EPOC. En comparación con los hogares sin chimenea, el riesgo relativo de EPOC fue de 0.58 en hombres y 0.75 en mujeres con estufas mejoradas, siendo esta reducción más evidente después de 10 años de seguimiento.<sup>297</sup>

En México, la exposición promedio a  $PM_{2.5}$  en hogares con estufas mejoradas varía entre 51 y 319  $\mu g/m^3$ . Las estufas mejoradas tienen una vida útil promedio de cuatro años, tras lo cual muchas dejan de ser utilizadas, aumentando el uso de fuego abierto, especialmente en comunidades indígenas.<sup>298</sup> Además, las estufas mejoradas requieren mantenimiento o reemplazo después de un tiempo, por lo que los programas deben incluir seguimiento y asegurar acceso equitativo a opciones de energía limpia adaptadas a las necesidades locales.<sup>299,300</sup>

**Exposición ocupacional.** La carga de EPOC atribuida a factores ocupacionales constituye 10-15% del total de casos; requiere identificar exposiciones específicas como vapores, gases, polvos y humos, conocidos desencadenantes de la enfermedad.<sup>23</sup> Reducir estas exposiciones en el trabajo, junto con pruebas anuales para detectar rápidamente la disminución de la función pulmonar, se propone como la estrategia más efectiva para prevenir la EPOC ocupacional.

De acuerdo con datos del Biobanco del Reino Unido, ocupaciones como escultores, jardineros y trabajadores de almacén están asociadas con mayor riesgo de EPOC en individuos sin antecedentes de tabaquismo o asma, lo que destaca la necesidad de investigar el historial laboral para mejorar el manejo clínico y desarrollar estrategias preventivas específicas para estos trabajos de alto riesgo.<sup>23,301</sup>

Para prevenir la EPOC relacionada con el trabajo, es crucial reducir los niveles de factores de riesgo e incentivar medidas de protección a polvo orgánico y químicos irritantes, especialmente en agricultura, manufactura, minería y construcción. La EPOC, influenciada por la interacción entre genes y ambiente, se ve afectada por las exposiciones ocupacionales. Un estudio retrospectivo en cinco hospitales de tercer nivel de China evaluó el impacto de los factores de riesgo ocupacionales en la gravedad y progresión de la EPOC. El 26% ( $n = 1,063$ ) de los pacientes tenían historial de exposición ocupacional, principalmente en sectores como agricultura, manufactura y minería. Niveles medios y altos de exposición ocupacional se asociaron con mayor gravedad de la EPOC (OR 2.837 y 6.201, respectivamente,  $p < 0.05$ ) y la exposición acumulada se relaciona negativamente con el  $FEV_1$  (coeficiente de correlación de 0.68).

**Contaminación ambiental.** La contaminación ambiental tanto en espacios abiertos como cerrados implica una amenaza mayor para los pacientes con EPOC.<sup>53</sup> Dentro de los contaminantes ambientales que contribuyen en la morbilidad y mortalidad por EPOC se encuentran aquellos por exposición ocupacional, cocinar con humo de leña, los del tráfico vehicular, y por incendios forestales.<sup>302</sup>

El ensayo clínico controlado CLEAN AIR evaluó el efecto de purificadores de aire portátiles activos de alta eficacia en la morbilidad respiratoria de exfumadores con EPOC moderada a grave. El grupo que utilizó purificadores activos mostró una reducción significativa en la subescala de síntomas de SGRQ y en síntomas respiratorios como disnea, tos y expectoración. Además, experimentaron menor incidencia de exacerbaciones moderadas y redujeron el uso de medicación de rescate en comparación con el grupo control. La adherencia al uso del purificador fue crucial para obtener mayores beneficios, especialmente entre aquellos que pasaban más tiempo en interiores.<sup>303</sup>

En un estudio de seis meses con exfumadores y EPOC, el 76.1% utilizó purificadores de aire al menos el 80% del tiempo. La adherencia fue mayor en hogares con ingresos  $\geq \$35,000$  (OR 4.4) y que usaban calefacción eléctrica (OR 6.1), pero menor en aquellos con peor calidad de vida (OR 0.65) y más exacerbaciones previas (OR 0.26). La adherencia inicial disminuyó en invierno, evidenciando el impacto del clima y la situación económica en el uso constante de los purificadores.<sup>304</sup>

Un ensayo clínico controlado, que analizó exfumadores con EPOC, comparó la utilidad de los filtros HEPA versus placebo durante seis meses. Los participantes se evaluaron mediante el cuestionario SGRQ, CAT, mMRC, disnea, tos, la escala de esputo (BCSS) y la medición de  $PM_{2.5}$  y  $NO_2$ . Aquellos que lograron una reducción de 40% en  $PM_{2.5}$  con filtros HEPA mostraron mejoría significativa en el cuestionario SGRQ (mejora de 7.7 puntos, IC95% -14.3

a  $-1.1$ ), así como en CAT ( $\beta = -5.5$ , IC95%  $-9.8$  a  $-1.2$ ), mMRC ( $\beta = -0.6$ , IC95%  $-1.1$  a  $-0.1$ ) y BCSS ( $\beta = -1.8$ , IC95%  $-3.0$  a  $-0.5$ ).<sup>305</sup>

Se han propuesto diversas intervenciones en el comportamiento de las personas para reducir la exposición a material particulado, como uso de mascarillas, cambios en las rutinas de ventilación y limitación de actividades al aire libre en días de alta contaminación. Sin embargo, hasta el momento, no existe evidencia sólida que respalde la efectividad de estas intervenciones.<sup>306</sup>

En China, un estudio integral sobre la EPOC combinó educación sanitaria, intervenciones intensivas, tratamiento y rehabilitación reduciendo la pérdida anual de FEV<sub>1</sub> en 19 mL/año y 0.9% de los valores predichos frente a la atención habitual ( $p < 0.05$ ). Además, se registró una menor reducción en la relación FEV<sub>1</sub>/FVC anual (0.6% menos,  $p = 0.029$ ), un aumento notable en la tasa de abandono del tabaquismo (21 versus 8%,  $p < 0.004$ ) y una reducción significativa en la mortalidad acumulativa por todas las causas (1 versus 3%,  $p < 0.009$ ). Aunque no hubo diferencias significativas en la incidencia acumulativa de EPOC ni en la mortalidad específica por esta enfermedad entre las comunidades estudiadas, la intervención demostró mejoras sustanciales en la salud respiratoria y la reducción de síntomas.<sup>307</sup>

**Cigarrillo electrónico.** Las recomendaciones de diversas sociedades médicas respaldan la decisión de no utilizar los SEANS, debido a que aún no se comprende completamente el mecanismo de daño asociado.

## Estilos de vida

### Pregunta clínica 12: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los cambios en el estilo de vida, dieta y ejercicio, en pacientes con EPOC?

Recomendaciones		
1	Todo profesional de la salud y todos los niveles de atención deben implementar estrategias para mejorar la nutrición e incrementar la actividad física de las personas con EPOC, lo que puede mejorar la sobrevida de los pacientes y su calidad de vida. Cuando sea posible, se debe recomendar o intervenir nutricionalmente de forma profesional con el objetivo de mejorar el estado nutricional; enfocado en las condiciones metabólicas, mantener un peso saludable, así como preservar calidad y cantidad de masa muscular.	Evidencia 1+ Recomendación A

	Esto mediante una alimentación normal en calorías, alto consumo de frutas, verduras, granos y pescado, además de una reducción de alimentos procesados y evitar el exceso de azúcares simples y grasas saturadas y trans.	
2	En todos los niveles de atención, y en medida de lo posible, se debe mejorar la actividad física de las personas con EPOC. Idealmente y de acuerdo con su disponibilidad se deben recomendar programas integrales de rehabilitación. Es recomendable implementar las estrategias de promoción para la realización de actividad física enfocadas en el incremento en el número de pasos (apoyado con el uso de monitores portátiles como relojes o teléfonos) o con base en incremento de la frecuencia y el tiempo rutinario dedicado a la deambulación y a la actividad física.	Evidencia 1+ Recomendación B

## Análisis de la evidencia

Los cambios en el estilo de vida son posibles y pueden ser de beneficio como estrategias adicionales al manejo farmacológico de los pacientes con EPOC. Hay evidencia de que implementar estrategias de forma sistematizada orientadas en la promoción de la salud tiene efectos benéficos. Además, abandonar el consumo de tabaco, las inmunizaciones, estrategias como aumentar la actividad física y mejorar la nutrición, pueden incrementar el tiempo de vida con un buen nivel de salud.<sup>308</sup>

**Dieta.** La Sociedad Europea Respiratoria publicó un documento de posicionamiento en 2014 donde se reconoce que los pacientes con EPOC tienen un estado nutricional alterado que impacta en la carga de la enfermedad, en más síntomas y en peor pronóstico. Se estima que la prevalencia de desnutrición en EPOC es de 30%.<sup>234</sup> Por mucho tiempo, el foco de la investigación fue el de la pérdida de peso ponderal y de masa muscular; sin embargo, la obesidad combinada con sarcopenia ha despertado interés en años recientes y constituye hoy en día un reto en el manejo integral del EPOC.<sup>309</sup>

Los patrones de alimentación han mostrado tener impacto tanto en el desarrollo de la EPOC como en su evolución. La dieta occidental —caracterizada por ser hipercalórica, con elevado consumo de carnes rojas y/o procesadas, harinas refinadas, carbohidratos simples, grasas saturadas y trans, así como alimentos ultra procesados— es considerada

como una dieta poco saludable. Por otro lado, la dieta mediterránea incluye un elevado contenido de ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados, se caracteriza por la ingesta de fruta, vegetales, pescado, granos enteros y oleaginosas; es considerada por numerosos lineamientos internacionales como saludable.<sup>310</sup> Un metaanálisis mostró que los patrones de alimentación saludables, como la dieta mediterránea, reducen el riesgo de EPOC; mientras que los patrones de alimentación menos saludables incrementan el riesgo.<sup>311</sup>

Dos estudios transversales mostraron que la dieta occidental se asoció con menor FVC y menor FEV<sub>1</sub> en pacientes con EPOC, en contraste con la dieta mediterránea. Por otra parte, un estudio longitudinal mostró que la ingesta de alimentos considerados nutritivos se asoció con mejor función pulmonar (FVC y FEV<sub>1</sub>) en un período de tres años.<sup>312</sup> Respecto a los alimentos procesados, un metaanálisis que incluyó cinco estudios de cohorte prospectivos asoció el consumo de carne procesada con el desarrollo de EPOC en población general, mostrando que por cada 50 gramos de alimentos cárnicos procesados incrementa 8% el riesgo de desarrollar EPOC (HR 1.08, IC95% 1.03-1.13).<sup>313</sup> Un estudio transversal mostró que un elevado consumo de carne procesada se asoció con menores valores de las pruebas de función pulmonar en población general, especialmente en aquellos con bajo consumo de frutas y verduras.<sup>314</sup> Sin embargo, no hay estudios que hayan evaluado la asociación del consumo de carne procesada con la progresión de la enfermedad con pérdida acelerada de la función pulmonar. Un metaanálisis que incluyó ocho estudios con 5,787 pacientes con EPOC y 244,154 personas de la población general observó una reducción de 25% en el riesgo menor de desarrollar EPOC en personas con consumo elevado de frutas y verduras (RR 0.75, IC95% 0.68-0.84).<sup>315</sup>

En pacientes con EPOC, el cambio de dieta con mayor consumo de frutas y vegetales se asoció a un incremento de los valores de FEV<sub>1</sub>. Un ensayo clínico controlado reportó que el cambio de dieta a una dieta rica en frutas y vegetales se asoció a un incremento de los valores de FEV<sub>1</sub> en pacientes con EPOC en comparación con una dieta libre. Lo cual sugiere que una ingesta alta en antioxidantes puede tener efectos positivos en la función pulmonar.<sup>316</sup>

Respecto a los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, componentes de una dieta mediterránea, se ha observado un menor riesgo de EPOC.<sup>317</sup> Por otra parte, no hay evidencia suficiente en la asociación de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados y el deterioro de las pruebas de función pulmonar en pacientes con EPOC, en donde escasos estudios han reportado resultados contradictorios. Sin embargo, algunos ensayos clínicos han reportado que la suplementación diaria con omega-3 favorece la homeostasis proteica y el incremento de masa muscular.<sup>318,319</sup>

Respecto al contenido de fibra en la dieta, un estudio

de cohorte prospectivo reportó que una ingesta de fibra mayor a 26.6 gramos al día redujo 30% el riesgo desarrollar EPOC (HR 0.70, IC95% 0.59-0.83) comparado con una ingesta menor a 17.6 gramos por día.<sup>320</sup> Sin embargo, no hay estudios clínicos que hayan evaluado la asociación de una alta ingesta de fibra y la mejoría clínica de los pacientes con EPOC.<sup>310</sup>

En 2022, Bernardes y colaboradores publicaron un metaanálisis donde analizan el beneficio de una dieta rica en proteína e hipercalórica en pacientes con EPOC. Los autores incluyeron 31 estudios clínicos controlados con 1,414 participantes. Los resultados del metaanálisis mostraron un incremento del peso corporal (DM 1.44 kg, IC95% 0.81-2.08), aumento de masa muscular (DME 0.37, IC95% 0.15-0.59), incremento en la fuerza muscular (DME 0.39, IC95% 0.07-0.71), así como otros desenlaces secundarios en comparación a los controles. Sin embargo, no evaluaron el beneficio clínico en los pacientes con EPOC y la calidad de la evidencia fue calificada en un rango de baja o muy baja, con un alto riesgo de sesgo.<sup>321</sup>

Furulund asociados, en 2021, reportaron el efecto de las intervenciones nutricionales en pacientes con EPOC. Los autores incluyeron 13 estudios clínicos con 916 participantes; en ocho estudios clínicos se evaluó el impacto en las pruebas de función pulmonar. Solo dos estudios encontraron una asociación positiva, un estudio abierto reportó mejoría de las cifras de FEV<sub>1</sub> comparado con el control (+8 versus -15%, p = 0.03) y el otro mostró resultados similares (+11 versus +5%, p = 0.001). Sin embargo, seis estudios fallaron en encontrar una mejoría de los parámetros pulmonares. No fue posible realizar metaanálisis por la gran heterogeneidad de las intervenciones. En paralelo, analizaron la información relacionada con calidad de vida; sin embargo, los datos son contrastantes mostrando beneficios y resultados negativos sin mejoría en la calidad de vida.<sup>322</sup> En suma, la evidencia muestra estudios con un riesgo de sesgo bajo, moderado y alto. La calidad de vida fue evaluada en siete estudios, dos de ellos reportaron mejoría con uso de preparación rica en miel y el otro con bebidas ricas en péptidos. Hubo mejoría de síntomas asociado a mejora en la calidad de vida; sin embargo, cinco estudios fallaron en encontrar diferencias.<sup>322</sup> Otras RS publicadas fueron consistentes con los hallazgos.<sup>32,323</sup>

**Ejercicio físico.** Existe información clínica que demuestra la asociación entre la disminución de la fuerza muscular periférica y su resistencia, así como un efecto negativo en el desempeño de la actividad física y calidad de vida en personas con EPOC. La pérdida de masa muscular también es predictora de un peor pronóstico de mortalidad, independiente del grado de daño pulmonar.<sup>324</sup>

Recientemente, se ha estudiado más la capacidad para el ejercicio en personas con EPOC: la prueba de C6M,

**Tabla 17: Puntos clave:** terapia farmacológica inhalada.

- La terapia inhalada es la base fundamental del tratamiento farmacológico de la EPOC estable; puede mejorar la función pulmonar ( $FEV_1$ ), reduce los síntomas (disnea), disminuye la tasa de exacerbaciones y mejora la calidad de vida.
- Los broncodilatadores de corta duración deben usarse en combinación (SABA/SAMA), de forma regular y/o rescate, y como tratamiento complementario a los broncodilatadores de larga duración (LABA y LAMA).
- La monoterapia LABA o LAMA, la terapia dual LABA/LAMA y la triple terapia LABA/LAMA/CEI son los medicamentos indicados para terapia inicial y de mantenimiento.
- No se recomienda el uso de broncodilatadores orales.
- Los CEI están indicados solamente combinados con LABA y LAMA (triple terapia LABA/LAMA/CEI).
- Los corticosteroides orales no están indicados en EPOC estable por no haber evidencia de beneficio y por sus múltiples efectos secundarios.
- Es preferible la combinación de dos o tres medicamentos en un solo dispositivo de inhalación.
- Siempre se debe confirmar una técnica de uso adecuado del dispositivo de inhalación por parte del paciente.

entre otras, ha mostrado una adecuada precisión para definir y planificar programas que mejoren la capacidad funcional en estos pacientes.<sup>325</sup> El entrenamiento físico se considera parte esencial en la rehabilitación pulmonar. Se han propuesto diferentes tipos de entrenamiento, incluyendo ejercicios de resistencia, de incremento muscular, yoga, taichi, entre otros.

En 2022, un metaanálisis en red publicado por Priego y colaboradores analizó los efectos de diferentes estrategias para evaluar los efectos en la capacidad para el ejercicio. Los autores incluyeron 41 estudios clínicos y los resultados de los metaanálisis mostraron que las diversas estrategias son benéficas. Las distintas estrategias fueron categorizadas en Terapias Activas de Movimiento de Mente y Cuerpo (AM-BMT, sigla del inglés: *Active Mind-Body Movement Therapies*) que incluye yoga, taichi y qi gong; entrenamiento combinado (COMB) que incluye fuerza y resistencia de manera combinada; tratamiento de resistencia (*endurance* - END) que se refiere a entrenamiento aeróbico, como caminar o bicicleta; pilates, rehabilitación pulmonar y entrenamiento urbano que incluye la realización de actividad física en circuitos urbanos para caminata. Trece estudios fueron catalogados como con riesgo bajo de sesgo, dos con algunos puntos de preocupación, y 26 con alto riesgo de sesgo. Los resultados del «metaanálisis en red» donde la capacidad física se midió con el 6MWT mostró una superioridad de la Rehabilitación Pulmonar + Entrenamiento Urbano (tamaño del efecto (TE) 1.50, IC 95%: 0.52; 1.31), seguido de Pilates (TE 1.32, IC 95%: 0.18; 2.45), y AMBMT (TE 0.96, IC 95%: 0.61; 1.31). Las distintas estrategias de actividad física mostraron mayor efectividad cuando estas son supervisadas.<sup>325</sup>

Incluso se ha reportado el impacto de incorporar herramientas digitales (incluyendo el uso de monitores portátiles como relojes, teléfonos, etcétera) para mejorar la calidad y frecuencia de la actividad física de manera objetiva. El empleo de estas herramientas se asoció a una mayor capacidad física, mayor distancia recorrida en un día (basado en el número de pasos), mayor tiempo de ejercicio y mejor calidad de vida.<sup>326,327</sup>

## Tratamiento farmacológico inhalado para EPOC estable

### Pregunta clínica 13. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia farmacológica inhalada para el tratamiento de la EPOC estable?

Recomendaciones		
Recomendaciones generales para la terapia inhalada (Tabla 17)		
1	En todos los niveles de atención la terapia con broncodilatadores inhalados es la base del tratamiento farmacológico de la EPOC estable, ya que mejoran la función pulmonar ( $FEV_1$ ) y reducen los síntomas, particularmente la disnea. Además, muestran una mayor efectividad cuando se administran de forma regular.	Evidencia 1++ Recomendación A
2	No se recomienda el uso de broncodilatadores orales.	Evidencia 3 Recomendación C
3	Los broncodilatadores de corta duración están indicados en combinación (SABA/SAMA) por ser más eficaces comparados con su uso por separado; mejoran la función pulmonar ( $FEV_1$ ) y los síntomas. Deben administrarse, de forma regular y/o como rescate, como tratamiento complementario a los broncodilatadores de larga duración (LABA y LAMA).	Evidencia 1++ Recomendación A
4	Los broncodilatadores inhalados de larga duración (LABA y LAMA) están indicados como primera línea en la terapia inicial y de mantenimiento por su eficacia y seguridad en pacientes con EPOC estable; mejoran la función pulmonar	Evidencia 1++ Recomendación A

	y los síntomas, disminuyen la tasa de exacerbaciones y mejoran la calidad de vida. Su prescripción debe realizarse como monoterapia LABA o LAMA, combinados (terapia dual LABA/LAMA) o combinados con corticoesteroides inhalados (triple terapia LABA/LAMA/CEI). La decisión de su prescripción inicial y de ajuste de mantenimiento se basa principalmente en la gravedad de los síntomas, así como la historia o riesgo de exacerbaciones del paciente.	
5	Los CEI no deben usarse como monoterapia; están indicados solamente combinados con LABA y LAMA (triple terapia LABA/LAMA/CEI). Actualmente, no se recomienda el uso de CEI combinado solamente con LABA (LABA/CEI) por tener una menor eficacia comparado con la terapia dual y la triple terapia.	Evidencia 1+ Recomendación B
6	Los corticoesteroides orales no están indicados en EPOC estable por no existir evidencia de beneficio y por sus múltiples efectos secundarios.	Evidencia 2+ Recomendación B
7	En todos los niveles de atención se debe preferir la combinación de dos o tres medicamentos inhalados en un solo dispositivo de inhalación ya que facilita su uso, disminuye los errores de aplicación, mejora la adherencia al tratamiento y suelen ser de menor costo.	Evidencia 2+ Recomendación B
8	El uso de terapia inhalada requiere que el paciente demuestre una técnica de uso adecuada. Lo cual se puede lograr con estrategias de educación, entrenamiento y reentrenamiento. En caso necesario se puede entrenar a familiares y cuidadores para su administración, la cual se puede asistir con dispositivos de inhalación de dosis medida (IDM o aerosoles) y con el uso de espaciadores.	Evidencia 1+ Recomendación A
9	Después de establecer la terapia inhalada inicial, el seguimiento de los pacientes puede ser hasta cada tres meses para vigilancia, evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico y no farmacológico; se debe evaluar la adherencia y el adecuado uso de los inhaladores, así como realizar los ajustes necesarios para la terapia de mantenimiento.	Evidencia 2- Recomendación C

Recomendaciones de monoterapia, terapia dual y triple terapia inhalada		
1	Monoterapia inhalada (LAMA o LABA): en todos los niveles de atención, la terapia inhalada inicial y de mantenimiento con un solo broncodilatador de larga duración (LAMA o LABA) está indicada en pacientes con EPOC estable con obstrucción leve o moderada ( $FEV_1 \geq 60\%$ ), con disnea leve (mMRC 0-1) o pocos síntomas en general (CAT < 10), sin antecedente de exacerbación o sólo una exacerbación leve o moderada en el último año. Los broncodilatadores LAMA son más efectivos comparados con los LABA para la reducción de exacerbaciones y suelen ser los de mayor disponibilidad en México. Si el paciente con monoterapia persiste con disnea o presenta exacerbaciones, se debe considerar escalar el tratamiento de mantenimiento con terapia dual.	Evidencia 1+ Recomendación A
2	Terapia dual (LABA/LAMA): la combinación de LABA/LAMA es más efectiva que la monoterapia para mejorar la función pulmonar ( $FEV_1$ ) y los síntomas, la calidad de vida y disminuir la tasa de exacerbaciones. La terapia inhalada con dos broncodilatadores de larga duración (LABA/LAMA) está indicada como tratamiento inicial en aquellos pacientes con mayor obstrucción ( $FEV_1 < 60\%$ ), con disnea moderada o grave (mMRC 2-4) o mayor sintomatología en general (CAT $\geq 10$ ) y con o sin exacerbaciones en el último año. La terapia dual se debe continuar como terapia de mantenimiento siempre que el paciente continúe estable y se logre un adecuado control de las exacerbaciones. Los pacientes bajo esta condición de tratamiento deben ser preferentemente tratados o supervisados en segundo o tercer nivel de atención.	Evidencia 1++ Recomendación A
3	Triple terapia (LABA/LAMA/CEI): la triple terapia está indicada como terapia inicial en aquellos pacientes con historia de exacerbaciones frecuentes ( $\geq 2$ exacerbaciones	Evidencia 1+ Recomendación A

	<p>moderadas o <math>\geq 1</math> hospitalización en los 12 meses previos) en cualquier grado de disnea, síntomas u obstrucción al flujo aéreo y que además muestren una cifra de eosinófilos en sangre <math>\geq 300</math> células/<math>\mu\text{L}</math>. Asimismo, ésta también se recomienda en aquellos pacientes con rasgos de asma.</p> <p>Como terapia de mantenimiento está indicada en aquellos pacientes que persistan con exacerbación a pesar de tratamiento previo con terapia dual (LABA/LAMA) y muestren una cifra de eosinófilos en sangre <math>\geq 100</math> células/<math>\mu\text{L}</math>.</p> <p>Los pacientes bajo esta condición de tratamiento deben ser preferentemente tratados o supervisados en segundo o tercer nivel de atención.</p>	
--	---	--

### Análisis de la evidencia

#### Broncodilatadores de corta duración: SAMA y SABA.

Tanimura y colaboradores evaluaron la eficacia y seguridad de la combinación de un antagonista muscarínico de acción corta (SAMA) y un agonista- $\beta_2$  de acción prolongada (LABA) en pacientes con EPOC estable. Los resultados mostraron mejoras significativas en el FEV<sub>1</sub> (98.70 mL,  $p < 0.00001$ ), el índice de disnea transitoria (IT) (0.85,  $p = 0.02$ ) y el SGRQ (-2.00,  $p = 0.008$ ) en comparación con el uso de LABA solo. No encontraron diferencias en el riesgo de exacerbaciones ( $p = 0.20$ ), pero se observó una tendencia hacia un mayor número de eventos adversos graves (OR 2.16,  $p = 0.08$ ) y cardiovasculares (OR 2.38,  $p = 0.06$ ).<sup>328</sup> Adicionalmente, un ensayo clínico controlado reportó que la inhalación de SABA y SAMA mejoró la limitación del flujo aéreo y la hiperinsuflación dinámica en pacientes con EPOC estable tratados con LAMA de mantenimiento. Sin embargo, la eficacia de SABA fue superior, ya que también redujo la resistencia respiratoria y mejoró la disnea y la capacidad de ejercicio. El uso de SABA antes del ejercicio, además del tratamiento con LAMA, podría ser beneficioso para estos pacientes, mejorando su tolerancia al ejercicio.<sup>329</sup>

#### Broncodilatadores de corta duración: LAMA y LABA.

Distintas GPC recomiendan por su eficacia y seguridad iniciar broncodilatadores de acción prolongada solos o combinados (Tabla 18) en pacientes sintomáticos con EPOC confirmada por espirometría.<sup>4,28,330</sup> El tratamiento inhalado con este tipo de broncodilatadores, y en casos indicados con corticosteroides inhalados,<sup>331</sup> ofrece beneficios significativos, incluyendo mejoras en la función pulmonar y los síntomas, lo que resulta en mejor calidad de vida y reducción en la frecuencia de exacerbaciones.<sup>332</sup>

Las guías GOLD 2025 recomiendan el inicio del tratamiento basado en la clasificación propuesta acorde al grado de obstrucción por FEV<sub>1</sub>, síntomas y exacerbaciones.<sup>28</sup>

#### Monoterapia con broncodilatadoras de larga duración: LAMA y LABA.

Los broncodilatadores de larga acción son preferidos sobre los de corta acción en el grupo A de GOLD (disnea o síntomas leves y sin exacerbaciones frecuentes), ya que mejoran la función pulmonar, la calidad de vida y reducen exacerbaciones.<sup>28</sup> Estos broncodilatadores se dividen en dos grupos: los broncodilatadores antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA), que bloquean los receptores M3 en el músculo liso bronquial, y los LABA, que actúan sobre los receptores adrenérgicos, elevando el AMP cíclico intracelular.<sup>4</sup>

La evaluación de la eficacia de los broncodilatadores LAMA (tiotropio, aclidinio, glicopirronio y umeclidinio) en pacientes con EPOC estable mostró mejoría significativa en el FEV<sub>1</sub> a las 12 y 24 semanas en comparación con el

Recomendaciones ajustes especiales de terapia inhalada		
1	<p>Retiro de corticoesteroide inhalado: en segundo y tercer nivel de atención puede ser valorado el retiro de CEI de la terapia inhalada de mantenimiento (cambio de triple terapia LABA/LAMA/CEI a terapia dual LABA/LAMA) en aquellos pacientes que no tengan una indicación clara, que no muestren exacerbaciones frecuentes y la cifra de eosinófilos en sangre sean <math>&lt; 100</math> células/<math>\mu\text{L}</math>. Asimismo, se debe tener precaución en pacientes con antecedente de infección por micobacterias, neumonía adquirida en comunidad reciente o que no cuenten con inmunización contra neumococo (ver recomendación de vacunación).</p>	Evidencia 2– Recomendación C
2	<p>Ajuste de pacientes con tratamiento actual LABA/CEI: los pacientes con EPOC estable que se encuentren con tratamiento combinado con LABA y CEI deben ser revisados en segundo y tercer nivel de atención para ajuste terapéutico. Aquellos pacientes con indicación de CEI (historia de exacerbaciones frecuentes y eosinófilos <math>\geq 100</math> células/<math>\mu\text{L}</math>) deben ajustarse a triple terapia (LABA/LAMA/CEI) por ser más efectiva. Si no existe historia relevante de exacerbaciones y la cifra de eosinófilos es menor a 100, debe considerarse ajuste a terapia dual (LABA/LAMA).</p>	Evidencia 2– Recomendación C

**Tabla 18:** Broncodilatadores y corticosteroides inhalados solos o combinados disponibles en un solo dispositivo.

Fármaco	Dosis, µg	Posología (inhalaciones)	Presentación	Dispositivo
<b>SABA</b>				
Salbutamol	100	2-4 cada 4-6 h	Solución	IDMp
<b>SAMA</b>				
Bromuro de ipratropio	20	2-4 cada 4-6 h	Solución	IDMp
<b>SABA + SAMA</b>				
Salbutamol + bromuro de ipratropio	100/20	2-4 cada 4-6 h	Solución	Respimat
Fenoterol + bromuro de ipratropio	20/50	2-4 cada 4-6 h	Solución	IDMp
<b>LABA</b>				
Formoterol	12	1 cada 12 h	Polvo seco	Aerolizer
Indacaterol	150	1 cada 24 h	Polvo seco	Breezhaler
Olodaterol	5	2 cada 24 h	Solución	Respimat
Salmeterol	25	2 cada 12 h	Solución	IDMp
<b>LAMA</b>				
Aclidinio	322	1 cada 12 h	Polvo seco	Genuair
Glicopirronio	50	1 cada 24 h	Polvo seco	Breezhaler
Tiotropio	5	2 cada 24 h	Solución	Respimat
Tiotropio	18	1 cada 24 h	Polvo seco	Handihaler
Umeclidinio	62.5	1 cada 24 h	Polvo seco	Ellipta
<b>LABA + LAMA</b>				
Formoterol/aclidinio	12/400	1 cada 12 h	Polvo seco	Genuair
Indacaterol/glicopirronio	110/50	1 cada 24 h	Polvo seco	Breezhaler
Olodaterol/tiotropio	5/5	2 cada 24 h	Solución	Respimat
Vilanterol/umeclidinio	25/62.5	1 cada 24 h	Polvo seco	Ellipta
<b>CEI</b>				
Beclometasona	100, 200, 250	1-4 cada 8-12 h	Solución	IDMp
Budesonida	100 y 200	1-4 cada 12 h	Solución	IDMp
Budesonida	100	1-4 cada 12 h	Polvo seco	Turbuhaler
Budesonida	200, 400	1 cada 12 h	Polvo seco	Breezhaler
Ciclesonida	100, 200	1 cada 24 h	Solución	IDMp
Fluticasona	250	1-4 cada 12 h	Solución	IDMp
<b>LABA + CEI</b>				
Formoterol/beclometasona	6/100	2 cada 12 h	Polvo seco	Nexthaler
Formoterol/beclometasona	6/100	2 cada 12 h	Solución	IDMp
Formoterol/budesonida	4.5/160, 9/320	1-2 cada 12 h	Polvo seco	Turbuhaler
Formoterol/budesonida	4.5/160	2 cada 12 h	Solución	IDMp
Formoterol/mometasona	5/100	2 cada 12 h	Solución	IDMp
Salmeterol/fluticasona propionato	50/250, 50/500	1-2 cada 12 h	Polvo seco	Diskus
Salmeterol/fluticasona propionato	25/250	2 cada 12 h	Solución	Evohaler



**Continúa la Tabla 18:** Broncodilatadores y corticoesteroides inhalados solos o combinados disponibles en un solo dispositivo.

Fármaco	Dosis, µg	Posología (inhalaciones)	Presentación	Dispositivo
Vilanterol/fluticasona furoato	25/100	1 cada 24 h	Polvo seco	Ellipta
<b>LABA + LAMA + CEI</b>				
Formoterol/glicopirronio/beclometasona	6/12.5/100	2 cada 12 h	Solución	IDM
Formoterol/glicopirronio/budesonida	4.8/7.2/160	2 cada 12 h	Solución	IDM
Indacaterol/glicopirronio/mometasona	114/46/136	1 cada 24 h	Polvo	Breezhaler
Vilanterol/umeclidinio/fluticasona furoato	25/62.5/100	1 cada 24 h	Polvo	Ellipta

CEI = corticoesteroides inhalados. IDM = inhalador de dosis medida. LABA = broncodilatadores beta-2 adrenérgicos de larga duración. LAMA = broncodilatadores muscarínicos de larga duración. SABA = broncodilatadores beta-2 adrenérgicos de corta duración. SAMA = broncodilatadores muscarínicos de corta duración.

placebo. A las 12 semanas, umeclidinio presentó el mayor aumento en FEV<sub>1</sub> (136.7 mL), seguido de glicopirronio (117.2 mL) y B. tiotropio (114.1 mL). A las 24 semanas, glicopirronio y aclidinio mostraron incrementos de 135.8 mL y 128.1 mL, respectivamente.<sup>333</sup> Los LAMA también redujeron el uso de medicamentos de rescate, con glicopirronio y tiotropio siendo los más efectivos. Además, estos fármacos demostraron mejoras significativas en el FEV<sub>1</sub>, el índice de disnea y el SGRQ, junto con una reducción en la incidencia de exacerbaciones (RR = 0.85, IC95% 0.79-0.91).<sup>334</sup>

Adicionalmente, los broncodilatadores de acción prolongada (LAMA o LABA), ya sea como monoterapia o terapia dual, mejoran la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC. La eficacia en términos de tiempo de resistencia fue mayor en aquellos con hiperinsuflación pulmonar, mostrando resultados similares en caminatas y bicicleta ergométrica.<sup>335,336</sup> En cuanto a la seguridad, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos (RR 1.01, IC95% 1.00-1.02) ni en eventos cardiovasculares (RR 0.98, IC95% 0.88-1.09).<sup>334</sup>

**Terapia dual: LABA/LAMA.** Aquellos pacientes con disnea moderada a grave y/o mal estado de salud y bajo riesgo de exacerbaciones deben recibir combinación LAMA/LABA.<sup>330</sup> Al iniciar el tratamiento con broncodilatadores se prefiere la combinación de LABA y LAMA; sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con baja tasa de exacerbaciones.<sup>28</sup>

**Combinaciones de medicamentos.** Se han realizado diversos estudios para comparar la efectividad de diferentes broncodilatadores; sin embargo, en muchos de estos trabajos se han identificado limitaciones que afectan la comparación y la generalización de los resultados.

La combinación de B. tiotropio y olodaterol (TIO/OLO) ha demostrado ser eficaz como tratamiento de primera línea para la EPOC. Un metaanálisis realizado con 10,918 pacientes

reveló que TIO/OLO mejoró significativamente el FEV<sub>1</sub> en comparación con estos medicamentos en monoterapia y con la combinación LABA/CEI a los 12 meses. Además, se observó mejoría el índice de disnea transicional (TDI) y el SGRQ, con un mayor número de pacientes alcanzando mejoras clínicamente relevantes frente a la monoterapia. También se observó reducción en el uso de medicamentos de rescate, sin que se registraran diferencias en la frecuencia de efectos adversos graves en comparación con otros tratamientos activos.<sup>337</sup>

La combinación de umeclidinio y vilanterol (UMEC/VI) presenta eficacia comparable a otras combinaciones de broncodilatadores duales, sin diferencias significativas. Un metaanálisis comparó UMEC/VI con indacaterol + glicopirronio, formoterol + B. tiotropio, salmeterol + B. tiotropio, indacaterol + B. tiotropio, B. tiotropio monoterapia y placebo como comparadores comunes a las 12 y 24 semanas. A las 24 semanas, UMEC/VI demostró una eficacia similar a la de indacaterol + glicopirronio en términos de FEV<sub>1</sub> (14.1 mL, IC95% -14.2-42.3), SGRQ (0.18, IC95% -1.28-1.63), TDI (-0.30, IC95% -0.73-0.13) y en el uso de medicación de rescate (0.02, IC95% -0.27-0.32). Asimismo, mostró resultados comparables a salmeterol + B. tiotropio en FEV<sub>1</sub> (67.4 mL, IC95% -25.3-159.4), SGRQ (-0.11, IC95% -1.84-1.61) y TDI (0.58, IC95% -0.33-1.50), así como a formoterol + B. tiotropio en SGRQ (-0.68, IC95% -1.77-0.39). Los resultados obtenidos a las 12 semanas fueron consistentes con los de las 24 semanas.<sup>338</sup>

En otro metaanálisis que comparó las diferentes entre combinaciones de LAMA/LABA, aunque se muestran algunas inconsistencias entre los desenlaces para función pulmonar, síntomas, exacerbaciones y seguridad de los cuatro ECC (comparaciones directas «head to head») y de seis metaanálisis en red incorporados (comparaciones indirectas) para la función pulmonar, síntomas, exacerbaciones y seguridad, los datos sugieren que los LAMA/LABA disponibles actualmente tienen una eficacia y seguridad comparable en los pacientes con EPOC con obstrucción del flujo aéreo grave a muy grave.<sup>339</sup>

**LABA/LAMA versus placebo y monoterapia.** Las combinaciones de LABA/LAMA, como indacaterol + glicopirronio, umeclidinio + vilanterol, aclidinio + formoterol, tiotropio + olodaterol, en un solo dispositivo inhalador mejoran la función pulmonar, al ser comparadas con placebo y monoterapia (LAMA o LABA).<sup>340</sup> Además, se observa mejoría en síntomas respecto al placebo, aunque las variaciones dependen de la combinación específica de medicamentos y del punto final clínico evaluado. Sin importar la combinación de medicamentos, las exacerbaciones se redujeron en comparación con el placebo, aunque la información comparada con monoterapia es limitada.<sup>341</sup>

Mammen MJ y colaboradores observaron que, en pacientes con disnea y/o intolerancia al ejercicio, la terapia combinada LABA/LAMA redujo significativamente el porcentaje de hospitalizaciones (reducción del 11%,  $p < 0.01$ ) y exacerbaciones de EPOC (reducción del 20%,  $p < 0.002$ ), en comparación con la monoterapia. Aunque se observó una ligera mejoría en la disnea y la calidad de vida relacionada con la salud, estos cambios no fueron clínicamente significativos y no se encontraron diferencias en los efectos adversos entre las terapias (RR 0.99,  $p = 0.34$ ).<sup>342</sup>

**LABA/LAMA versus LAMA versus LABA/CEI.** En EPOC moderada a grave, las combinaciones LABA/LAMA demostraron mejorar el FEV<sub>1</sub> al compararse con LAMA (0.07 L) y LABA/corticoesteroide inhalado<sup>331</sup> (0.08 L)  $p < 0.0001$ , además de aumentar las probabilidades de lograr mejoría clínica. La combinación también mejoró el índice de disnea y los puntajes del SGRQ ( $p < 0.0001$ ), junto con una reducción en el uso de medicación de rescate. LABA/LAMA redujo las exacerbaciones moderadas/graves frente a LABA/CEI (RR 0.82, IC95% 0.75-0.91), presentó menor incidencia de efectos adversos (RR 0.94, IC95% 0.89-0.99) y menor riesgo de neumonía (RR 0.59, IC95% 0.43-0.81). Además, esta combinación mostró un menor riesgo de abandono por falta de eficacia en comparación con LAMA (RR 0.66, IC95% 0.51-0.87) y por efectos adversos frente a LABA/CEI (RR 0.83, IC95% 0.69-0.99). En un metaanálisis que involucró 17,734 pacientes con EPOC analizados de 16 ensayos clínicos controlados (ECC) con tratamiento LABA/LAMA desde seis a 52 semanas, encontraron que esta combinación fue más efectiva que la LABA/CEI para la mayoría de los desenlaces evaluados. Estos resultados respaldan su uso como tratamiento de primera línea en EPOC.<sup>343</sup>

**Triple terapia: LABA/LAMA/CEI.** El cambio de tratamiento a la terapia triple (LABA/LAMA/CEI) puede presentarse en varios escenarios: 1) aquellos pacientes con exacerbaciones frecuentes (Grupo E de GOLD) que presentan conteo de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ ; y 2) con exacerbaciones a pesar de la terapia dual (LABA/LAMA) y que muestran una cifra de eosinófilos  $\geq 100$  células/ $\mu\text{L}$ .

La terapia triple ha demostrado reducir las exacerbaciones anuales moderadas (tratadas con corticoesteroides o antibióticos) y graves (hospitalización o muerte) en 15-52% frente a LAMA/LABA, 15-35% frente a LABA/CEI y 20% frente a LAMA, con un número necesario para tratar (NNT) de 25-50 pacientes o de 3-11 eventos.<sup>344</sup> Asimismo, ha prolongado el tiempo de aparición de la primera exacerbación.<sup>345</sup> Sin embargo, no mostró superioridad frente a la monoterapia (RR 0.75, IC95% 0.68-0.82,  $p < 0.001$ ), salvo en pacientes con antecedentes de exacerbaciones.<sup>346,347</sup>

Cazzola M y asociados compararon la terapia triple con la combinación LABA/LAMA, LABA o LAMA en monoterapia, mostrando que la combinación LABA/LAMA/CEI reduce el riesgo de exacerbaciones (RR 0.70, IC95% 0.53-0.94) y mejoró el FEV<sub>1</sub> (+37.94 mL, IC95% 18.83-53.89) frente a LABA/LAMA. Se requirió tratar a aproximadamente 38 pacientes con LABA/LAMA/CEI durante un año para prevenir una exacerbación frente a LABA/LAMA, y 21 frente a un solo broncodilatador de acción prolongada.<sup>348</sup> Resultados similares a lo reportado por Long H y colaboradores en donde la terapia triple mejoró el FEV<sub>1</sub> prebroncodilatador (DM 63.68 mL, CrI 45.29-82.73) y los puntajes del SGRQ (DM -3.11 puntos, CrI -6.00 a -0.80) más que la monoterapia con tiotropio y combinación LABA/CEI.<sup>345,349</sup>

Una revisión sistemática de Cochrane evaluó el impacto de la triple terapia en exacerbaciones, calidad de vida, neumonía, eventos graves, síntomas, función pulmonar, capacidad física y mortalidad. La triple terapia redujo las exacerbaciones moderadas a graves frente a LABA/LAMA (tasa de razón 0.74, IC95% 0.67-0.81, baja certeza). Mejoró la calidad de vida (OR 1.35, IC95% 1.26-1.45, alta certeza) y el FEV<sub>1</sub> (38.68 mL, IC95% 22.58-54.77, baja certeza), aunque sin umbrales clínicos significativos. Sin embargo, incrementó el riesgo de neumonía (OR 1.74, IC95% 1.39-2.18, certeza moderada), pero no mostró diferencias en eventos adversos graves (OR 0.95, IC95% 0.87-1.03, baja certeza). Adicionalmente, la mortalidad por todas las causas fue menor con la triple terapia (OR 0.70, IC95% 0.54-0.90, baja certeza).<sup>345,350</sup>

En pacientes con eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ , el número necesario a tratar (NNT) reportado fue de 8.58, frente a 46.28 en aquellos con recuentos más bajos. El efecto de la terapia triple fue más significativo en estos pacientes (RR 0.57, IC95% 0.48-0.68).<sup>348</sup> El beneficio es mayor en pacientes con eosinófilos elevados, mayor frecuencia de exacerbaciones previas y exfumadores. Por lo tanto, se recomienda la prescripción de la terapia triple basándose en el fenotipo del paciente, el beneficio esperado y los riesgos, y se requiere más investigación para establecer umbrales específicos para la toma de decisiones de tratamiento.<sup>344,350</sup>

**Eventos adversos.** Un análisis de 51 ensayos clínicos con 91,021 pacientes evaluó el impacto de las combinaciones LABA/LABA y terapia triple en el riesgo de eventos cardio-

vasculares mayores en pacientes con EPOC. Los resultados indicaron que tanto LABA/LAMA (1.6 versus 1.3%; RR 1.42, IC95% 1.11-1.81) como la terapia triple (1.6 versus 1.4%; RR 1.29, IC95% 1.03-1.61) aumentaron el riesgo de eventos cardiovasculares mayores frente a LABA/CEI, especialmente en estudios con un riesgo basal superior al 1% anual. En comparación con monoterapia de LAMA, LABA o placebo, la combinación LABA/LAMA no mostró un aumento significativo en el riesgo cardiovascular, aunque con bajo poder estadístico.<sup>351</sup>

Adicionalmente, la terapia triple en distintas revisiones sistemáticas y metaanálisis ha demostrado un incremento en el riesgo de neumonía (RR 1.48, IC95% 1.23-1.79,  $p < 0.001$ ),<sup>345</sup> y se han reportado la aparición de hasta 16 casos de neumonía por cada 1,000 pacientes.<sup>346,347</sup>

**Corticoesteroides inhalados.**<sup>331</sup> El papel de los CEI en la EPOC ha sido objeto de incertidumbre. Las guías clínicas actuales recomiendan su uso selectivo, únicamente en combinación con broncodilatadores de acción prolongada, ya que la terapia combinada resulta ser más eficaz que los CEI como monoterapia.<sup>28</sup>

El uso prolongado de CEI como monoterapia ha mostrado una reducción en la tasa de exacerbaciones (tasa de razón 0.88, IC95% 0.82-0.94,  $I^2$  48%) y retrasar la reducción de la calidad de vida (DM  $-1.22$  unidades/año, IC95%  $-1.83$  a  $-0.60$ ,  $I^2$  0%) en comparación con placebo. Sin embargo, no se observó diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas (OR 0.94, IC95% 0.84-1.07). Además, el FEV<sub>1</sub> disminuyó a un ritmo más lento en los pacientes tratados con CEI (DM 6.31 mL/año, IC95% 1.76-10.85). A pesar de estos beneficios, el uso de CEI aumentó el riesgo de neumonía (OR 1.38, IC95% 1.02-1.88), candidiasis orofaríngea (OR 2.66, IC95% 1.91-3.68) y disfonía (OR 1.98, IC95% 1.44-2.74). No se observaron efectos significativos sobre fracturas o densidad mineral ósea.<sup>352</sup>

Por otro lado, las terapias combinadas con CEI han demostrado reducir significativamente las exacerbaciones moderadas y graves (RR 0.86, IC95% 0.80-0.93), y en 22% la tasa anual de exacerbaciones (RR 0.78, IC95% 0.72-0.86) y 31% aquellas que requirieron hospitalización (RR 0.69, IC95% 0.54-0.88). También se observó una reducción en las exacerbaciones que requirieron esteroides orales (RR 0.69, IC95% 0.66-0.73). Además, las combinaciones LABA/CEI y LABA/LAMA/CEI mejoraron la función pulmonar y la calidad de vida en comparación con tratamientos sin CEI.<sup>353</sup> En el caso de las neumonías, el CEI comparado contra placebo, el incremento es mínimo de 5 versus 3.5%.

**Retiro de CEI.** La información sobre el cambio de la terapia triple a la terapia dual (LAMA/LABA) en pacientes con EPOC es limitada. Un análisis de tres ensayos clínicos y tres estudios observacionales mostró que el retiro de CEI

no afectó significativamente las exacerbaciones moderadas o graves ni el FEV<sub>1</sub>, aunque sí se observó aumento en las exacerbaciones en pacientes con eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L (HR 1.35, IC95% 1.00-1.82). No se encontraron cambios significativos en la mortalidad, por lo que los pacientes con eosinófilos elevados se beneficiarían más de continuar con la terapia triple.<sup>354</sup> Estudios en condiciones reales respaldan que la retirada de CEI, con un manejo adecuado, no aumenta el riesgo de exacerbaciones, mejora la función pulmonar y los síntomas, y reduce el riesgo de neumonía. Este enfoque debe considerarse en pacientes sin indicaciones claras para el uso de CEI, como aquellos sin exacerbaciones frecuentes, según las pautas de la Sociedad Respiratoria Europea.<sup>355</sup>

**Manejo de la terapia inhalada.** El uso incorrecto de inhaladores es común y puede comprometer la efectividad del tratamiento. Las tasas de error varían considerablemente, oscilando entre 50 y 100% para errores generales, y entre 14 y 92% para errores críticos, con una notable heterogeneidad entre los estudios ( $> 90\%$ ). Aunque se observó una tendencia a cometer más errores en dispositivos que requieren más pasos, no se identificó un patrón claro. Factores como la edad avanzada, el género femenino y el nivel educativo influyen en la frecuencia de los errores, siendo los pacientes con mayor nivel educativo los que cometen menos fallos. Además, se registraron tasas más altas de errores en pacientes con EPOC en comparación con los de asma. Otros elementos, como la formación recibida, la duración del uso del dispositivo y la utilización de múltiples inhaladores, contribuyen a aumentar la confusión y la tasa de errores.<sup>356</sup>

Las guías NICE señalan que la mayoría de los pacientes con EPOC pueden aprender a usar correctamente un inhalador si reciben la capacitación adecuada (Figura 9), aunque aquellos con deterioro cognitivo significativo pueden tener dificultades para hacerlo.<sup>357</sup>

1. Para la administración de broncodilatadores, se recomienda el uso de IDM, con espaciadores si es necesario, y sólo deben prescribirse después de que los pacientes demuestren una técnica correcta.
2. Es crucial evaluar regularmente la capacidad de los pacientes para usar el inhalador y corregirla si es necesario.
3. En cuanto a los espaciadores, éstos deben ser compatibles con el inhalador IDM del paciente, y se debe proporcionar una instrucción adecuada sobre su uso y limpieza.
4. Para aquellos con EPOC grave y dificultades respiratorias a pesar de usar inhaladores, se puede considerar la terapia con nebulizadores, siempre asegurándose de que el paciente o su cuidador pueda utilizarlos de manera correcta.
5. La terapia con nebulizadores debe ser reevaluada periódicamente para garantizar su efectividad, y el equipo debe ofrecerse junto con un soporte continuo (Tabla 19).

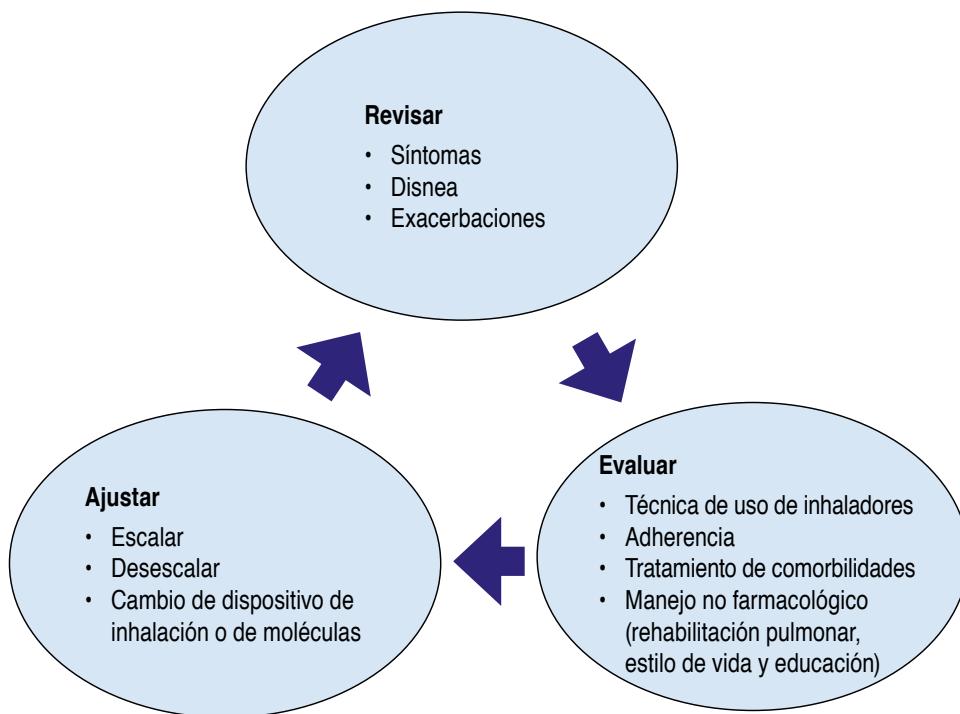


Figura 9:

Ciclo de vigilancia y ajuste de tratamiento de terapia farmacológica inhalada en EPOC estable. Modificado de: GOLD 2025.<sup>3</sup>

Tabla 19: Criterios de ajuste de terapia farmacológica inhalada en EPOC estable.

Ajuste inicial	Monoterapia LABA/LAMA	Terapia dual LABA/LAMA	Triple terapia LABA/LAMA/CEI
Disnea (mMRC, puntaje)	Leve (0-1)	Moderada a grave (2-4)	Cualquier grado de disnea
Síntomas (CAT, puntaje)	Leves (< 10)	Moderados a graves (≥ 10)	Cualquier nivel de síntomas
Obstrucción (FEV <sub>1</sub> , %p)*	Obstrucción leve a moderada (≥ 60%)	Obstrucción moderada a grave (< 60%)	Cualquier grado de obstrucción
Exacerbaciones (número/año y gravedad)	0-1 moderadas	Con o sin exacerbaciones frecuentes	≥ 2 moderadas o una grave
Eosinófilos (células/μL)	< 300	< 300	≥ 300
Otros			Con rasgos de asma
<b>Ajuste de mantenimiento</b>	Se debe mantener si mejora la disnea y el paciente está estable.  En caso de persistir o empeorar la disnea y/o se presentan exacerbaciones frecuentes debe escalar terapia dual	Se debe mantener si el paciente está estable y se redujeron la disnea y las exacerbaciones.  En caso de persistir la disnea o las exacerbaciones y tengan eosinófilos ≥ 100 se debe escalar a triple terapia	Pacientes en terapia dual que persistan con disnea o exacerbaciones frecuentes y tengan eosinófilos ≥ 100.  Los pacientes con triple terapia que persistan con exacerbaciones deben recibir otra medicación adicional**

CAT = cuestionario de evaluación de EPOC (del inglés: COPD Assessment Test), FEV<sub>1</sub>, %p = porcentaje del predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo. mMRC = escala modificada del Consejo de Investigación Médica (del inglés: modified Medical Research Council).

\* El punto de corte de FEV<sub>1</sub> mayor o menor a 60% se decidió como recomendación de expertos con base en valores pronósticos de mortalidad descrito en México.<sup>22</sup> Las exacerbaciones frecuentes se definen como dos o más exacerbaciones moderadas o una o más exacerbaciones con requerimiento de hospitalización en el último año.

\*\* Los pacientes con exacerbaciones persistentes a pesar de tratamiento óptimo con triple terapia deben escalarse a otros fármacos para exacerbaciones persistentes.

## Otros tratamientos farmacológicos para prevenir exacerbaciones

**Pregunta clínica 14: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de otros fármacos no inhalados (macrólidos, inhibidores de fosfodiesterasa 4, dupilumab y mucolíticos) para prevenir las exacerbaciones de EPOC a pesar de tratamiento inhalado óptimo (triple terapia LABA/LAMA/CEI)?**

Recomendaciones		
1	Las personas con EPOC que, a pesar de un tratamiento inhalado óptimo (triple terapia LABA/LAMA/CEI), muestren persistencia de exacerbaciones moderadas o graves y/o bronquitis crónica, deben ser manejadas por especialistas en segundo o tercer nivel de atención y se deben considerar para otras terapias farmacológicas no inhaladas de uso prolongado, como macrólidos, roflumilast, dupilumab y mucolíticos. Estos tratamientos pueden disminuir las exacerbaciones, mejorar la función pulmonar y la calidad de vida.	Evidencia 1+ Recomendación B
2	<b>Macrólidos:</b> el uso a largo plazo de macrólidos como azitromicina (250 mg vía oral, tres veces por semana) o eritromicina (250 mg vía oral, dos veces al día) durante un año en pacientes no fumadores puede ser efectivo para reducir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes a un año de tratamiento. Sin embargo, el tratamiento con azitromicina se asocia a mayor incidencia de resistencia bacteriana y daños a la audición.	Evidencia 1- Recomendación B
	<b>Roflumilast:</b> es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4. Las personas con EPOC con obstrucción grave ( $FEV_1 \leq 50\%$ ) y persistencia de exacerbaciones y/o bronquitis crónica, pueden beneficiarse del tratamiento a largo plazo (roflumilast 500 mg vía oral, cada 24 h); mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones moderadas y graves. Sin embargo, se deben considerar sus efectos adversos que incluyen diarrea, náusea, vómito, pérdida ponderal, insomnio y depresión.	Evidencia 1+ Recomendación A

3	<b>Dupilumab:</b> las personas con EPOC con exacerbaciones moderadas o graves persistentes, con eosinofilia periférica ( $\geq 300$ células/ $\mu$ L) e historia de exacerbaciones frecuentes, deben ser considerados para ser tratados con dupilumab (300 mg subcutáneos dos veces al mes), cuyo efecto puede mejorar las exacerbaciones, la función pulmonar y la calidad de vida a un año de tratamiento y sin efectos adversos significativos.	Evidencia 1+ Recomendación B
4	<b>Mucolíticos:</b> en pacientes seleccionados, los mucolíticos pueden mejorar los síntomas respiratorios (bronquitis crónica). Sin embargo, no impactan en los desenlaces clínicos como reducción de las exacerbaciones y sobrevida.	Evidencia 1+ Recomendación B

### Análisis de la evidencia

Las personas con EPOC, quienes, a pesar de llevar un manejo óptimo con terapia farmacológica inhalada, persistan con exacerbaciones frecuentes o bronquitis crónica, pueden beneficiarse de otros tratamientos farmacológicos.<sup>1,2</sup> Estos fármacos incluyen tratamiento prolongado con macrólidos (azitromicina y eritromicina), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (roflumilast), anticuerpos monoclonales en pacientes con eosinofilia (dupilumab) y mucolíticos.

**Macrólidos.** Los macrólidos son de interés en la prevención de exacerbaciones, ya que poseen propiedades antibacterianas, antivirales y antiinflamatorias. Azitromicina en dosis de 250 a 500 mg tres veces a la semana o eritromicina 250 mg dos veces al día durante un año ha demostrado reducir la frecuencia de exacerbaciones con menos beneficio en fumadores activos y sin beneficio demostrado por más de un año de tratamiento.<sup>358</sup> Un metaanálisis de Cochrane demostró que el uso profiláctico de diferentes macrólidos orales a distintas dosis reduce las exacerbaciones (HR 0.67, IC95% 0.60-0.75) y mejora la calidad de vida (DM en el SGRQ: 2.298 puntos de mejoría), además de reducir los eventos adversos graves (RR 0.76, IC95% 0.62-0.93). Asimismo, otras revisiones sistemáticas reportaron reducción del RR en exacerbaciones al compararse con placebo.<sup>358-360</sup> Aunque la eritromicina y la azitromicina resultaron ser los macrólidos más efectivos, se observó un aumento en los aislamientos resistentes a estos antibióticos (OR 4.49, IC95% 2.48-8.12).<sup>361</sup> El uso de azitromicina se asoció con incremento en la incidencia de resistencia bacteriana (RR

2.69, IC95% 1.25-5.21), prolongación del intervalo QT e hipoacusia (RR 1.168 IC95%, 1.030-1.325).<sup>362</sup>

**Inhibidores de fosfodiesterasa 4 orales.** Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 son bloqueadores selectivos de la isoenzima fosfodiesterasa 4 (PDE<sub>4</sub>, por sus siglas en inglés); éstos inhiben la inflamación al prevenir la degradación del AMPc (adenosín monofosfato cíclico intracelular). La enzima PDE<sub>4</sub> se expresa en una gran cantidad de células que juegan un papel muy importante en la fisiopatología de la EPOC, como son eosinófilos, linfocitos T, neutrófilos, monocitos, entre otros.<sup>363</sup> Roflumilast a una dosis oral diaria de 500 mg ha demostrado reducir las agudizaciones moderadas y graves en pacientes con EPOC grave. Una RS publicada en 2020 por Janjua y asociados con la Colaboración Cochrane tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 orales para el manejo de la EPOC estable.<sup>364</sup> Los autores incluyeron 42 ECC que cumplieron con sus criterios de selección, 28 estudios para roflumilast (18,046 participantes), 14 estudios con cilomilast (6,457 participantes) y un estudio con tetomilast (84 participantes) con una duración de seis semanas a un año de seguimiento. Los resultados de los metaanálisis mostraron que los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 orales se asociaron con una discreta, pero significativa mejoría en el FEV<sub>1</sub> en un promedio de 40 semanas en comparación a placebo (DM 49.33 mL, IC95% 44.17-54.49) con moderada calidad de la evidencia. La FVC también mejoró (DM 86.98 mL, IC95% 74.65-99.31) con alta calidad de la evidencia y el FEM (DM 6.54 L/min, IC95% 3.95-9.13) con baja calidad de la evidencia.<sup>365</sup> La incidencia de exacerbaciones también mostró una disminución del 22% asociada al uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 4 orales en un promedio de 40 semanas (RM 0.78, IC95% 0.73-0.84) con alta calidad de la evidencia. Esto quiere decir que, por cada 100 personas tratadas, cinco pacientes más permanecieron sin exacerbaciones durante el período del estudio en comparación a placebo. Hubo también una mejoría en la calidad de vida en un período de 33 semanas en el SGRQ (DM -1.06 unidades, IC95% -1.68 a 0.43) con moderada calidad de la evidencia.

Respecto a la seguridad, hubo mayor reporte de eventos adversos en el grupo tratado con los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (RM 1.30, IC95% 1.22; 1.38) con bajo nivel de evidencia. Los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia fueron diarrea, dispepsia, vómito y náusea. La diarrea fue el evento adverso que más se presentó (RM 3.20, IC95% 2.74-3.50). Hubo reportes de eventos psiquiátricos con roflumilast 500 mg en comparación a placebo (RM 2.13, IC95% 1.79-2.54) y también se asoció a pérdida ponderal, insomnio y depresión. Los autores concluyen que los inhibidores de la

fosfodiesterasa 4 pueden tener un lugar en la terapéutica como tratamiento adicional en pacientes que persisten sintomáticos o presentan exacerbaciones aún con terapia óptima de acuerdo con las guías internacionales;<sup>11</sup> otras revisiones sistemáticas publicadas han llegado a la misma conclusión.<sup>366,367</sup>

**Dupilumab.** El dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea componentes de receptores de interleucinas 4 y 13. Recientemente, se han publicados dos ensayos clínicos controlados doble ciego con grandes muestras de pacientes con EPOC (estudios BOREAS y NOTUS), con eosinofilia periférica ( $\geq 300$  células/ $\mu$ L) e historia de exacerbaciones frecuentes, moderadas ( $\geq 2$ ) o graves ( $\geq 1$ ), a pesar de tratamiento óptimo con triple terapia (LABA/LAMA/CEI) durante el año previo. Los pacientes tratados con dupilumab (300 mg subcutáneos dos veces al mes durante un año) mostraron mejoría significativa en las exacerbaciones, en la función pulmonar y en la calidad de vida durante un período de 52 semanas.<sup>368,369</sup> Además, no se registraron diferencias en efectos adversos comparado con el grupo que recibió placebo.

**Mucolíticos.** Los agentes mucolíticos son fármacos que se han usado extensamente en el manejo de condiciones crónicas de vías aéreas inferiores como la EPOC; sin embargo, no todos los agentes cuentan con evidencia suficiente que demuestre el beneficio en esta enfermedad. La hipersecreción de moco al interior de las vías respiratorias y la afectación de la función del aparato mucociliar es parte de la fisiopatología en la EPOC y se manifiesta por tos crónica y producción de esputo.<sup>3,370</sup> Algunos agentes mucolíticos aceptados para el uso en pacientes con EPOC incluyen la carbocisteína, erdosteína y la N-acetilcisteína. Un documento de consenso, publicado por Papi y colaboradores en 2020 en representación de 53 expertos europeos en el manejo de la EPOC, concluyó que el uso regular de agentes mucolíticos disminuye la frecuencia de las exacerbaciones, reduce la duración de exacerbaciones leves a moderadas y puede aumentar el tiempo para una nueva exacerbación. El grupo de manera consistente considera que el mucolítico más efectivo fue erdosteína. Consideran además las propiedades antioxidantes de los mismos y que todos tienen un adecuado perfil de seguridad.<sup>3,370</sup>

Una RS con «metaanálisis en red» publicada por Cazola y colaboradores en 2017 tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del manejo con mucolíticos durante al menos tres meses en pacientes con EPOC. Los autores incluyeron 11 estudios clínicos controlados y el resultado de los metaanálisis mostró que el uso de mucolíticos disminuye significativamente la probabilidad de tener exacerbaciones comparado con placebo (RM 0.51, IC95% 0.39-0.67). El medicamento que mostró mayor evidencia fue la carbo-

cisteína (SUCRA 79.0%), seguida de la erdoesteína (SUCRA 70.4%), la N-acetilcisteína (1,200 mg al día) (SUCRA 68.0%) y el placebo (SUCRA 24.0%). No hubo diferencias significativas entre ambroxol, N-acetilcisteína (600 mg al día) y placebo. Solo N-acetilcisteína (1,200 mg al día) demostró proteger contra las exacerbaciones en comparación a placebo (RM 0.56, IC95% 0.35-0.92). La evidencia fue calificada como moderada de acuerdo con la metodología GRADE (del inglés: *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*).<sup>360</sup>

Otra RS publicada por Poole y asociados en 2019 con la Colaboración Cochrane tuvo como objetivo evaluar el beneficio de los mucolíticos en el manejo de pacientes con enfermedad pulmonar crónica (bronquitis crónica a EPOC).<sup>361</sup> Los autores incluyeron 38 estudios clínicos controlados (10,377 participantes) en donde se evaluaron carbocisteína, erdoesteína, N-acetilcisteína y ambroxol. Los resultados de los metaanálisis con 28 estudios mostraron que el uso de mucolíticos se asoció a un mayor tiempo libre de exacerbaciones en comparación a placebo (RM 1.73, IC95% 1.56-1.91) con moderada calidad de la evidencia. El número necesario para tratar (NNT, por sus siglas en inglés) fue de 8, IC95% 7-10). El uso de mucolíticos se asoció a una reducción de 0.43 días de discapacidad por participante al mes comparado con placebo (IC95% -0.56 a -0.30). Con el uso de mucolíticos se disminuyó el número de pacientes con una o más exacerbaciones (RM 0.68, IC95% 0.52-0.89). La calidad de vida también se incrementó con el uso de mucolíticos (DM -1.37, IC95% -2.85 a 0.11). El perfil de seguridad también mostró una reducción de los eventos adversos (RM 0.84, IC95% 0.74-0.94). Los autores no encontraron evidencia suficiente que pudiera demostrar una disminución en la mortalidad.<sup>361</sup>

La N-acetilcisteína (NAC) podría reducir las exacerbaciones agudas de la EPOC a través de su efecto antioxidante, pero los estudios disponibles no confirman su eficacia. Recientemente un metaanálisis, realizado con ensayos clínicos aleatorizados entre 2000 y 2022, evaluó la eficacia de la NAC por vía oral en pacientes con EPOC. Se incluyeron nueve estudios con un total de 2,137 pacientes. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas entre el grupo de NAC y el placebo en cuanto a exacerbaciones agudas, FEV<sub>1</sub>, FVC, calidad de vida, niveles de glutatión ni eventos adversos. Adicionalmente, la NAC no redujo el riesgo de exacerbaciones ni mejoró la función pulmonar en pacientes con EPOC.<sup>362</sup>

### Terapias no recomendadas para EPOC estable

**Pregunta clínica 15: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de terapias varias (lisados bacterianos, inmunoglobulinas, antileucotrienos y factor de transferencia) en pacientes con EPOC?**

Recomendación		
1	En los tres niveles de atención, no se recomienda el uso rutinario de lisados bacterianos, antagonistas de los receptores de leucotrienos, inmunoglobulinas, inmunoterapia de desensibilización, ni factor de transferencia (transferón), en la prevención de infecciones o de exacerbaciones de las personas con EPOC	Evidencia 1++ Recomendación A

### Análisis de la evidencia

**Lisados bacterianos.** Los lisosomas bacterianos mecánicos polivalentes han demostrado reducir las infecciones respiratorias recurrentes. Un metaanálisis de 15 ensayos controlados aleatorizados que incluyó pacientes con EPOC mostró su eficacia en la prevención de infecciones, con un riesgo relativo (RR) de 0.513 (IC95% -0.722 a -0.303,  $p = 0.00$ ), lo que implica que se deben tratar 1.15 pacientes para beneficiar a uno. Sin embargo, el efecto sobre las exacerbaciones de la EPOC no fue estadísticamente significativo, debido al número limitado de estudios con RR 0.404 (IC95% -0.864 a -0.057,  $p = 0.086$ ).<sup>363</sup>

Por otro lado, Huang y colaboradores, en un metaanálisis que incluyó 12 estudios, demostraron que los lisados bacterianos eran eficaces para reducir la tasa de exacerbación (RR 0.83, IC95% 0.72-0.96,  $p = 0.01$ ) y el número medio de exacerbaciones (DM = -0.42, IC95% -0.75 a -0.08,  $p = 0.01$ ). Sin embargo, los lisados bacterianos mostraron resultados heterogéneos en cuanto al alivio de los síntomas, los efectos secundarios fueron leves y aceptables. Asimismo, los autores consideran varias limitaciones en los estudios incluidos, como limitaciones metodológicas, heterogeneidad entre estudios, sesgos que limitan la fortaleza de la evidencia.<sup>364</sup>

**Antagonistas de receptores de leucotrienos.** Diversos metaanálisis no han demostrado mejoras en los parámetros de función pulmonar ni en biomarcadores inflamatorios con el tratamiento con antagonistas de receptores de leucotrienos, tanto a corto como a largo plazo. Algunos estudios clínicos sin asignación aleatoria han reportado disminución en la disnea y la producción de esputo, lo que sugiere un alivio de los síntomas. No obstante, la evidencia sobre su eficacia terapéutica permanece inconclusa.<sup>365,366</sup>

**Inmunoglobulinas.** Una revisión sistemática evaluó el impacto de la terapia de reemplazo de inmunoglobulina G (IgG) en la frecuencia de las exacerbaciones en pacientes con EPOC y niveles bajos de IgG en la frecuencia de exacerbaciones. La evidencia no mostró diferencias en la

**Tabla 20: Puntos clave:** terapia con oxígeno de largo plazo (TOLP).

- Las indicaciones de TOLP son: 1) PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg o SpO<sub>2</sub> ≤ 88% con o sin hipercapnia, confirmada en dos ocasiones en un periodo de tres semanas; y 2) PaO<sub>2</sub> entre 56-59 mmHg o SpO<sub>2</sub> de 89-90%, pero con evidencia de hipertensión pulmonar, falla cardíaca derecha o policitemia (hematocrito ≥ 55%).
- La prescripción de TOLP debe incluir un sistema domiciliario y uno portátil para traslados, ejercicio y actividad física.
- La prescripción debe ser por lo menos de 15 horas al día, siempre cubriendo horas de sueño, traslados, ejercicio y rehabilitación pulmonar.
- No se debe prescribir rutinariamente la terapia con oxígeno sólo para desaturación nocturna o en ejercicio, en ausencia de indicación absoluta de TOLP.
- Los pacientes con indicación de TOLP deben continuar con uso de oxígeno para todo traslado aéreo o terrestre en altitudes mayores a 2000 metros para mantener una PaO<sub>2</sub> > 50 mmHg o SpO<sub>2</sub> > 85%.
- Una vez indicada, se debe reevaluar cada 60 a 90 días con gasometría u oximetría para ajustes óptimos o para definir si se mantiene la indicación.
- Todo paciente y sus familiares o cuidadores deben recibir intervenciones educativas enfocadas en aspectos de seguridad y manejo, dirigidas a mejorar la adherencia y el uso adecuado de los equipos y sistemas de oxígeno.

frecuencia de exacerbaciones al compararlo con placebo, ni en la medición de función pulmonar por espirometría. Además, la terapia con inmunoglobulina es costosa y las reacciones adversas son comunes entre quienes reciben inmunoglobulina intravenosa.<sup>367</sup>

**Otras terapias (inmunoterapia de desensibilización y factor de transferencia).** No existe evidencia de uso con inmunoterapia de desensibilización, ni factor de transferencia (transferón), para la prevención de infecciones o de exacerbaciones de las personas con EPOC.

**Terapia con oxígeno de largo plazo (TOLP) (Tabla 20)**

**Pregunta clínica 16: En las personas con EPOC estable, ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia con oxígeno de largo plazo (TOLP) de acuerdo con sus indicaciones, uso en diferentes condiciones y actividades, así como los diferentes dispositivos disponibles?**

Recomendaciones		
1	<p><b>Indicaciones absolutas de TOLP:</b> En las personas con EPOC y en todos los niveles de atención, la TOLP debe indicarse por lo menos durante 15 h al día (incluyendo periodos de sueño y de ejercicio o rehabilitación) bajo uno de los siguientes criterios internacionalmente estandarizados y sin importar la altitud de la localidad:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PaO<sub>2</sub> con niveles ≤ 55 mmHg o SpO<sub>2</sub> ≤ 88% con o sin hipercapnia y que sea confirmada en dos ocasiones en un período de tres semanas</li> <li>2. PaO<sub>2</sub> entre 56-59 mmHg o SpO<sub>2</sub> de 89-90%, pero con evidencia</li> </ol>	Evidencia 1++ Recomendación A

	<p>de hipertensión pulmonar, falla cardíaca derecha o policitemia (hematocrito ≥ 55%). Una vez instaurada la TOLP, el paciente debe ser reevaluado tras 60 a 90 días con gasometría arterial u oximetría de pulso mientras respira el mismo nivel de oxígeno o aire ambiente para determinar si el oxígeno es óptimamente terapéutico y si la indicación debe mantenerse.</p>	
2	<p><b>Indicación de oxígeno portátil:</b> los pacientes con indicación de TOLP que salgan de su domicilio deben ser prescritos con dispositivos ambulatorios (oxígeno líquido, cilindros de oxígeno gaseoso o concentradores portátiles), adicionales al dispositivo estacionario de oxígeno de uso domiciliario.</p>	Evidencia 1+ Recomendación B
3	<p><b>Uso de oxígeno solo durante ejercicio:</b> en las personas con EPOC estable sin una indicación absoluta de TOLP, pero que presentan disnea o desaturación inducida por ejercicio, la evidencia muestra que este tratamiento no prolonga la supervivencia, ni aumenta el tiempo a la primera hospitalización, tampoco mejora la distancia recorrida en la caminata de seis minutos, ni provee un beneficio sostenido en la función pulmonar o en la calidad de vida, por lo que no se recomienda su indicación de forma rutinaria.</p>	Evidencia 1++ Recomendación A
4	<p><b>Uso de oxígeno solo durante la noche:</b> en las personas con EPOC estable sin una indicación absoluta de TOLP, pero que presentan desaturación de oxígeno durante</p>	



	<p>el sueño, en ausencia de apnea de sueño o de algún síndrome de hipoventilación alveolar, no se recomienda el uso rutinario de oxigenoterapia nocturna, ya que no tiene efecto en la sobrevida ni en la progresión de la enfermedad a largo plazo.</p>	
5	<p><b>Uso de oxígeno durante viajes:</b> en todos los niveles de atención, los pacientes con EPOC que planean realizar un viaje aéreo o por tierra a través de localidades mayores a 1,500 metros de altitud sobre el nivel del mar, deben ser evaluados por su médico. Los pacientes con indicación de TOLP deben continuar con su uso durante el vuelo para mantener una <math>\text{PaO}_2 &gt; 50</math> mmHg, lo que puede lograrse con un flujo de tres litros por minuto con puntas nasales o <math>\text{FiO}_2</math> al 31% con máscara facial tipo Venturi.<sup>7,19</sup> Solo los concentradores portátiles de oxígeno son dispositivos internacionalmente autorizados para llevar a bordo de los vuelos comerciales o en su defecto el oxígeno terapéutico puede ser suplido durante el vuelo por la línea aérea.</p> <p>Los pacientes con saturación de oxígeno en reposo <math>&gt; 94\%</math> o <math>&gt; 84\%</math> en la caminata de seis minutos, pueden viajar sin mayor valoración, aunque es importante enfatizar que la oxigenación en reposo a nivel de mar no excluye el desarrollo de hipoxemia durante el viaje.<sup>7,20</sup> Se debe considerar las comorbilidades (insuficiencia cardíaca y anemia) que podrían dañar la entrega tisular de oxígeno.</p> <p>Caminar con desplazamientos prolongados en los aeropuertos puede agravar la disnea y la hipoxemia, por lo que estas personas deben asistirse con criterio de movilidad reducida.</p>	<p>Evidencia 3 Recomendación C</p>
6	<p><b>Dispositivos de oxigenoterapia recomendados:</b> La TOLP debe ser administrada por largos períodos durante el día y la noche, así como de forma ambulatoria para facilitar el ejercicio y aliviar los síntomas como se consigue con los dispositivos de entrega rápida.<sup>358</sup></p>	<p>Evidencia 3 Recomendación C</p>

	<p>Para ello se pueden usar uno o más dispositivos que combinan equipos de uso estacionario o portátil, incluyen: 1) concentradores de oxígeno estacionarios y portátiles; 2) cilindros de oxígeno gaseoso comprimido en presentación de tanques de uso estacionario (56 a 132 cm) y portátil (menores a 26 pulgadas o 66 cm); y 3) contenedores estacionarios de oxígeno líquido que incluyen un equipo de oxígeno ambulatorio. En segundo y tercer nivel de atención, los médicos especialistas pueden recomendar a las personas con EPOC estable con insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica, los dispositivos con cánula nasal de alto flujo (CNAF) diseñados para TOLP (flujos entre 30-60 L/min, los cuales pueden disminuir el esfuerzo inspiratorio, aumentar la capacidad pulmonar y reducir la hipercapnia, así como mejorar la calidad de vida.<sup>2</sup> La selección de uno o más dispositivos depende de la disponibilidad comercial de los mismos, el costo y las posibilidades de cobertura por parte del sistema de salud y/o de los pacientes. Todos los sistemas de administración tienen ventajas y desventajas por lo que los profesionales de salud deben estar ampliamente familiarizados y capacitados con los mismos para la prescripción óptima de TOLP.</p>	
7	<p><b>Intervenciones educativas:</b> En todos los niveles de atención, todas las personas con EPOC bajo TOLP y sus familiares o cuidadores deben recibir intervenciones educativas por los profesionales de la salud y por los proveedores de oxigenoterapia. Estas intervenciones deben estar dirigidas a mejorar la adherencia al tratamiento, el uso adecuado de los equipos y sistemas de administración de oxígeno, enfocado principalmente en aspectos de seguridad y automanejo por parte de pacientes y familiares.</p>	<p>Evidencia 4 Recomendación D</p>

### Análisis de la evidencia

**Indicaciones y beneficios de la oxigenoterapia a largo plazo.** La hipoxemia en las personas con EPOC es una

condición frecuente que es resultado de la alteración pulmonar de la relación ventilación/perfusión (V/Q) y por una reducción en la capacidad de difusión de oxígeno. Cuando la hipoxemia es significativa y persistente en reposo se puede asociar con disnea, alteraciones neuro-cognitivas, hipertensión pulmonar y falla cardíaca derecha, así como con mayor riesgo de mortalidad.<sup>368</sup>

Además, en México las condiciones geográficas exponen a una gran proporción de su población a altitudes significativas (mayores a 2,000 m sobre el nivel del mar), lo que determina que la hipoxemia sea más frecuente, de mayor gravedad y con mayores consecuencias pronósticas.<sup>369</sup>

Desde la publicación de dos estudios longitudinales de la década de 1980, sobre el uso de TOLP en pacientes con EPOC, se demostró una reducción de 55 a 59% en la mortalidad a dos y cinco años de tratamiento, aunque con calidad de evidencia moderada (3,4).<sup>370,371</sup> Actualmente, las recomendaciones internacionales de TOLP para pacientes con EPOC estable se han estandarizado a por lo menos durante 15 horas al día en las siguientes condiciones:<sup>3,368,372,373</sup>

1. PaO<sub>2</sub> con niveles ≤ 55 mmHg o SpO<sub>2</sub> ≤ 88% con o sin hipercapnia; confirmada en dos ocasiones en un período de tres semanas.
2. PaO<sub>2</sub> entre 56-59 mmHg o SpO<sub>2</sub> de 89-90%, si existe evidencia de hipertensión pulmonar, falla cardíaca derecha o policitemia (hematocrito ≥ 55%).

Una vez instaurada la terapia con oxígeno a largo plazo, el paciente debe ser reevaluado tras 60 a 90 días con gasometría arterial u oximetría de pulso mientras respira el mismo nivel de oxígeno o aire ambiente para determinar si el oxígeno es terapéutico y la indicación debe de mantenerse, respectivamente.<sup>3</sup>

En general, se ha demostrado que la TOLP mejora la mortalidad en pacientes con EPOC e hipoxemia grave (PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg), pero no cuando la hipoxemia es moderada (PaO<sub>2</sub> 56-59 mmHg). Una RS reciente publicada por Lacasse y colaboradores en 2022 tuvo como objetivo evaluar la oxigenoterapia a largo plazo en pacientes con EPOC e hipoxemia moderada (PaO<sub>2</sub> 56-59 mmHg) en la supervivencia global. Los autores incluyeron seis estudios clínicos con calidad de la evidencia alta. Los resultados del metaanálisis mostraron que el uso de TOLP durante tres años no disminuyó la mortalidad de manera significativa (RR 0.91, IC95% 0.72-1.16).<sup>374</sup> Otra RS publicada por Sami y asociados en 2023 reportó una disminución de la readmisión por exacerbaciones con la oxigenoterapia convencional en pacientes con EPOC (RR 1.54, IC95% 1.28-1.85) con tratamiento promedio de ocho meses.<sup>375</sup> Las personas que actualmente reciben este tratamiento suelen ser mayores y tener más comorbilidades que los

pacientes que se inscribieron en los estudios originales de oxígeno a largo plazo. Estudios adicionales y el desarrollo de registros nacionales y quizás internacionales deberían permitir aclarar el impacto de la oxigenoterapia en los pacientes con EPOC que reciben oxigenoterapia actualmente.

**Horas de uso diario de terapia con oxígeno.** La TOLP durante al menos 15 h/día en personas con EPOC estable e hipoxemia grave en reposo y respirando aire ambiente (PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg), mejora la supervivencia de los pacientes.<sup>3,368,376-379</sup> El uso de 24 h comparado con 15 h no parece ser superior para reducir la mortalidad y el riesgo de hospitalizaciones.<sup>377,378</sup> Asimismo, la TOLP tampoco parece ser de beneficio en pacientes con hipoxemia moderada comparado con el no uso de oxígeno. Las principales guías internacionales son consistentes en una recomendación fuerte y absoluta de TOLP de forma generalizada durante al menos 15 h al día en personas con EPOC con PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg en reposo.<sup>3,25,368,376,380</sup>

**Condiciones específicas: disnea, actividad física, sueño y viajes aéreos.** Las personas con EPOC e hipoxemia grave pueden presentar empeoramiento de la desaturación de oxígeno y disnea durante la actividad física, con limitación importante para realizar ciertas actividades de la vida diaria, lo que da como resultado una alteración importante de su calidad de vida.<sup>381</sup> La evidencia soporta que estos pacientes deben estar con TOLP y también deben utilizar oxígeno durante la rehabilitación respiratoria, ya que mejora significativamente la tolerancia al ejercicio y disminuye la disnea, aunque con frecuencia se requiere incrementar el flujo de oxígeno durante el período de entrenamiento muscular para no caer en hipoxemia. Dreher y colaboradores demostraron que los pacientes con EPOC grave durante un ejercicio físico (caminata) utilizaron el mismo flujo de oxígeno que usaban en sus domicilios y encontraron una caída de la PaO<sub>2</sub> en un promedio de 10 mmHg, varios de ellos con valores de PaO<sub>2</sub> menores de 60 mmHg.<sup>382</sup> Una RS publicada por Nonoyama y asociados en 2007 con la colaboración Cochrane determinó si el oxígeno suplementario en comparación con el control (aire comprimido o aire de la habitación) durante el entrenamiento muscular en un programa de rehabilitación pulmonar impacta la capacidad de realizar ejercicio, la magnitud de la disnea y la calidad de vida en pacientes con EPOC sin criterios de oxigenoterapia domiciliaria. Los autores incluyeron cinco estudios clínicos y reportaron mejoría significativa en los pacientes que recibieron oxígeno suplementario comparado con los controles. Los desenlaces mostraron mejoría en el tiempo de ejercicio (diferencia de medias ponderada [DMP] 2.68 minutos, IC95% 0.07-5.28 mi-

nutos), escala de Borg al final del ejercicio (DMP  $-1,22$  unidades, IC95%,  $-2,39$  a  $-0,06$ ), cambio en la escala de Borg después de la prueba de caminata de carga progresiva (DMP  $-1,46$  unidades, IC95%  $-2,72$  a  $-0,19$ ). No hubo diferencias significativas en la capacidad máxima de ejercicio, prueba de caminata de seis minutos o en la distancia en la prueba de caminata de carga progresiva, tampoco en la oxigenación ni en la calidad de vida. Sin embargo, la mayoría de los estudios fueron calificados como con baja calidad.<sup>383</sup>

Las personas con hipoxemia leve-moderada ( $\text{PaO}_2$  55-59 mmHg) o sin hipoxemia, pero con desaturación de oxígeno y/o disnea durante el ejercicio o la rehabilitación, pueden referir mejoría de la disnea con el uso de oxígeno suplementario, pero existe evidencia fuerte de que el uso regular de oxígeno en estos pacientes no mejora la sobrevida o el tiempo a la primera hospitalización, tampoco mejora la calidad de vida, la función pulmonar, ni el rendimiento en la caminata de seis minutos.<sup>3,368,376,378,379,384</sup>

De forma similar, el uso de oxígeno suplementario en los pacientes con hipoxemia leve-moderada o sin hipoxemia en reposo ( $\text{PaO}_2 > 55$  mmHg), pero que sólo desaturan durante el sueño, no parecen beneficiarse de la prescripción de oxígeno. Lacasse y colegas realizaron un ECC en 28 centros hospitalarios; incluyeron pacientes con EPOC estable y sin criterios de TOLP ( $\text{PaO}_2 > 55$  mmHg), pero que mostraban desaturación de oxígeno nocturna definida como una  $\text{SpO}_2 < 90\%$  al menos durante 30% del tiempo registrado con oximetría nocturna continua. Un total de 243 pacientes fueron proporcionalmente aleatorizados al uso de oxígeno suplementario nocturno con concentrador de oxígeno o placebo (aire comprimido por concentrador falso). A tres años de seguimiento, 39% de los pacientes con oxígeno y 42% del grupo placebo desarrollaron criterio definitivo para TOLP o fallecieron. Los autores concluyeron que el uso de oxígeno en estos pacientes no tiene efecto en la sobrevida o en la progresión de la enfermedad a largo plazo.<sup>385</sup>

Los pacientes con EPOC que planean realizar un viaje aéreo deben ser evaluados por su médico, principalmente si presentan hipoxemia grave ( $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg o  $\text{SpO}_2 < 88\%$ ). Los pacientes que ya usan oxigenoterapia deben continuar con su uso durante el vuelo para mantener una  $\text{PaO}_2 > 50$  mmHg durante el vuelo, lo que puede lograrse con un flujo de tres litros por minuto con puntas nasales o  $\text{FiO}_2$  al 31% con máscara facial tipo Venturi.<sup>3,386</sup> Sólo los concentradores portátiles de oxígeno están autorizados internacionalmente para vuelos comerciales y las líneas aéreas suelen requerir una prescripción médica actualizada por un profesional médico e incluso pueden solicitar con antelación completar un informe estructurado por parte de los pacientes y del médico tratante; asimismo,

muchas de las líneas aéreas pueden brindar el servicio de oxígeno terapéutico durante el vuelo, previa solicitud, programación y cubriendo un tarifa adicional al vuelo. Los pacientes con saturación de oxígeno en reposo  $> 94$  o  $> 84\%$  en la caminata de seis minutos, pueden viajar sin mayor valoración, aunque es importante enfatizar que la oxigenación en reposo a nivel de mar no excluye el desarrollo de hipoxemia durante el vuelo.<sup>3,387</sup> Se deben considerar las comorbilidades (insuficiencia cardíaca y anemia) que podrían dañar la entrega tisular de oxígeno. Caminar en los desplazamientos prolongados en los aeropuertos puede agravar la disnea y la hipoxemia, por lo que estas personas deben asistirse como de movilidad reducida.<sup>3,388</sup> Si bien los estudios referidos o las guías internacionales no abordan o especifican criterios de oxigenoterapia en viajes terrestres en altitudes elevadas, por ejemplo, localidades o puntos carreteros arriba de 2,500 o 3,000 m sobre el nivel del mar, éstos son frecuentes en la meseta central del territorio mexicano; las principales salidas por tierra de la Ciudad de México atraviesan localidades y sierras montañosas por encima de los 3,000 m. En estas circunstancias, resulta lógico seguir las mismas recomendaciones de oxígeno para vuelos.

**Dispositivos de administración de oxígeno.** La TOLP debe ser administrada por largos períodos durante el día y la noche, así como de forma ambulatoria para facilitar el ejercicio y aliviar los síntomas como se consigue con los dispositivos de entrega rápida.<sup>368</sup> Para ello se pueden usar uno o más dispositivos que combinan equipos de uso estacionario o portátil, incluyen: 1) concentradores de oxígeno estacionarios o portátiles; 2) cilindros de oxígeno en gas comprimido en presentación de tanques de uso estacionario (56 a 132 cm) o portátil (menores a 26 pulgadas o 66 cm); y 3) contenedores estacionarios de oxígeno líquido que incluyen un equipo de oxígeno ambulatorio. Cualquiera que sea la selección de uno o más dispositivos, ésta depende de la disponibilidad comercial de los mismos, el costo y las posibilidades de cobertura por parte del sistema de salud y/o de los pacientes. Todos los sistemas de administración tienen ventajas y desventajas, por lo que los profesionales de salud deben estar ampliamente familiarizados con los mismos para la prescripción óptima de TOLP.

La oxigenoterapia convencional sigue siendo el método más empleado de soporte en pacientes con EPOC; sin embargo, el flujo de oxígeno es limitado y algunos reportes lo han asociado con un riesgo incrementado de requerir ventilación invasiva y apoyo ventilatorio mecánico en acidosis respiratoria o en algunos pacientes bajo oxigenoterapia convencional. La cánula nasal de alto flujo (CNAF) es un soporte respiratorio no invasivo diseñado para suministrar flujos entre 30-60 L/min que provee

suministro de oxígeno con un dispositivo térmico, que humidifica a través de una cánula nasal especial. Este dispositivo produce una discreta presión positiva al final de la espiración, lo que disminuye el esfuerzo inspiratorio, aumenta la capacidad pulmonar y pueden reducir la hipercapnia y mejorar la calidad de vida en sujetos con EPOC estable hipercápnico.<sup>369</sup> Una RS publicada por Zhang y colaboradores en 2023 tuvo como objetivo evaluar el beneficio del suministro de oxígeno mediante CNAF en comparación a la oxigenoterapia convencional en pacientes con EPOC con hipercapnia agudizada. Los autores incluyeron ocho estudios clínicos controlados, cinco de ellos con hipercapnia aguda y tres con hipercapnia crónica. En los pacientes con hipercapnia aguda, el uso a corto plazo de la CNAF redujo la PaCO<sub>2</sub> de manera significativa (DM -1.55, IC95% -2.85 a -0.25) y una reducción de la falla al tratamiento (RM 0.54, IC95% 0.33-0.88), pero no hubo diferencias significativas en la PaO<sub>2</sub> (DM -0.36, IC95% -2.23-1.54). En la hipercapnia crónica, la CNAF no redujo la PaCO<sub>2</sub> de manera significativa (DM -1.21, IC95% -3.81-1.39) ni la PaO<sub>2</sub> (DM 2.81, IC95% -1.39-7.02). Las exacerbaciones mostraron reducción, aunque los autores no pudieron hacer un metaanálisis con la información debido a una alta heterogeneidad.<sup>389</sup> Otra RS publicada por Xu y asociados también comparó el beneficio de la CNAF en comparación a la oxigenoterapia convencional y la ventilación no invasiva (VNI) y reportaron, de un total de 10 estudios clínicos, resultados comparables entre las tres modalidades respecto al índice de intubación, mortalidad y cambios en la gasometría. Sin embargo, la CNAF tuvo menos eventos adversos (RM 0.12, IC95% 0.06-0.28) y redujo la necesidad de VNI de manera significativa (RM 0.57, IC95% 0.35-0.91).<sup>390</sup> Otra RS publicada por Duan y su equipo mostró resultados similares.<sup>391</sup>

**Intervenciones de educación de los pacientes y sus familiares.** Las GPC para la TOLP recomiendan como buena práctica las intervenciones educativas en los pacientes y en sus familias dirigidas a mejorar la adherencia al tratamiento, el uso adecuado de los equipos y sistemas de administración de oxígeno, enfocado principalmente en aspectos de seguridad y automanejo por parte de pacientes y familiares.<sup>368</sup> Las medidas de seguridad incluyen: disminuir el riesgo de caídas por los sistemas de uso; accidentes por caídas de los cilindros de gas; disminuir los riesgos de quemaduras o incendios por uso de oxígeno, particularmente en pacientes o familiares con tabaquismo activo, quemaduras dérmicas por congelación por los dispositivos de oxígeno líquido. Todo el personal de salud responsable del cuidado de estos pacientes debe estar adecuadamente capacitados para esta intervención. Si bien no existe evidencia consistente en estas intervenciones, se considera un punto de buena práctica médica.

## Rehabilitación pulmonar

### Pregunta clínica 17: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC?

Recomendaciones		
1	La rehabilitación pulmonar (RP) es una intervención eficaz y segura de gran importancia y siempre debe acompañar a las intervenciones farmacológicas. Mejora los síntomas, la calidad de vida, la capacidad funcional, el estado emocional, la sensación de control y la tolerancia al esfuerzo. En todos los niveles de atención, la rehabilitación debe ofrecerse a todas las personas con EPOC, particularmente aquellas con síntomas y/o riesgo de exacerbación y de acuerdo con la estructura y la capacidad de los servicios de salud.	Evidencia 1+ Recomendación A
2	La RP debe ser integral y adaptarse a las necesidades, capacidades, requerimientos y condiciones individuales. Además, debe ser supervisada, con una duración de al menos ocho semanas y con una frecuencia no menor a dos veces por semana; debe incluir ejercicios de fuerza y resistencia de tronco y extremidades, flexibilidad y caminatas.	Evidencia 1- Recomendación B
3	La prescripción médica de ejercicio y actividad física es una alternativa a los programas formales de RP que debe ser implementada por todo profesional médico encargado de la atención de los pacientes con EPOC (ver recomendaciones de estilo de vida).	Evidencia 4 Recomendación D
4	Durante la exacerbación, debe implementarse lo más tempranamente posible. En estos pacientes reduce los síntomas, las complicaciones, los días de hospitalización, el uso de recursos de salud y la readmisión hospitalaria.	Evidencia 1- Recomendación B

### Análisis de la evidencia

La rehabilitación pulmonar (RP) consiste en un programa estructurado que incluye un cuidado multidisciplinario, planes individualizados, entrenamiento físico y cambios

Tabla 21: Tipos de acondicionamiento físico para pacientes con EPOC estable.

Tipo de acondicionamiento	¿Qué es?	Objetivo	Equipos para realizarlo (ejemplos)	Intensidad	Número de repeticiones	Número de series	Frecuencia	Duración
Ejercicio de fuerza o Strength - fortalecimiento	Es el ejercicio en donde el sistema neuromuscular tiene la capacidad de generar tensión para vencer, mantener u oponerse a una resistencia externa o intensa a una velocidad determinada. Genera menos respuesta cardiorrespiratoria, exige más consumo de oxígeno y de ventilación minutos. Evoca menos disnea	Aumentar la fuerza máxima por grupos musculares, con aumento de la coordinación intermuscular de inicio y después de hipertrofia. Mejorar la capacidad o tolerancia al ejercicio	1. Pesas libres 2. Pesas con máquinas 3. Bandas elásticas 4. Estimulación eléctrica 5. Tubos 6. Escalones	60-70% de la carga máxima del trabajo, con disnea medida por escala de Borg entre 4-6	De 8 a 12 repeticiones por grupo muscular	1 a 3 series por grupo muscular	Una vez al día, 3 a 5 veces a la semana	Aumentar cargas cada 6 a 8 semanas
Ejercicio de resistencia o endurance o aeróbico	Es el ejercicio en donde el sistema neuromuscular tiene la capacidad de mantener un esfuerzo prolongado, implica el uso eficiente de sistema cardiovascular, respiratorio y muscular para sostener una actividad durante un período extendido sin fatiga excesiva	Mejorar la disnea, respuesta cardiovascular. Mejorar la capacidad o tolerancia al ejercicio.	1. Caminata al aire libre 2. Caminata en cinta 3. Bicicleta estacionaria	1. Velocidad del 75-80% de la velocidad de la prueba de C6M inicial o de la shuttle incremental, o una escala de 3-4 de disnea de Borg modificada 2. 0-80% de 1 OR	1. Caminata una vez al día 2. Bicicleta estacionaria 15-30 minutos	3-5 veces por semana. Continuo o intervalos	Una vez al día, 3 a 5 veces a la semana	Por sesión 15-30 minutos, 6-8 semanas
Entrenamiento de músculos inspiratorios	Es el ejercicio en donde el sistema neuromuscular a nivel del músculo diafragmático tiene la capacidad de generar tensión oponiéndose a una resistencia externa	Mejorar la disnea a partir de la mejora del Pimax	1. Threshold IMT <sup>RM</sup> 2. Powerbreath <sup>RM</sup>	30-60% del Pimax	10-20 veces (20 minutos)	2 veces al día	3 veces por semana	Hasta alcanzar su predicho

C6M = caminata de seis minutos. IMT = ejercitador de músculos inspiratorios (Inspiratory Muscle Training). Pimax = presión inspiratoria máxima.<sup>400</sup>

en el estilo de vida cuyos objetivos son mejorar el estado físico y mental de los pacientes. La RP debe ser considerada como parte clave del manejo integral del paciente.<sup>392</sup> La guía GOLD 2025 recomienda el establecimiento de programas de RP en todo paciente con síntomas y con un riesgo incrementado de presentar exacerbaciones, tomando en cuenta sus características individuales y sus comorbilidades, incluyendo su estado físico general y su edad.<sup>3</sup> Los programas de RP que duran de seis a ocho semanas han mostrado ser los más eficaces; no se ha podido demostrar beneficio de extender la RP hasta 12 semanas.<sup>393-396</sup> Se recomienda el ejercicio supervisado al menos dos veces a la semana y puede incluir ejercicio de resistencia, entrenamiento de fuerza y resistencia, ejercitando tronco, miembros inferiores y superiores, flexibilidad, caminata, fortalecimiento de músculos inspiratorios y estimulación neuromuscular eléctrica (Tabla 21).

Los programas de RP también pueden incorporarse sin supervisión presencial y seguimiento a distancia.<sup>3</sup> Es muy importante que se le haga una completa evaluación del estado físico del paciente para que de esta manera se estructure el programa de acuerdo con sus necesidades y capacidades.<sup>3</sup> Las GPC canadienses también recomiendan la incorporación de un programa de RP en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de estar recibiendo un adecuado manejo farmacológico.<sup>330</sup> Las GPC NICE 2019 recomiendan, además, considerar la RP en pacientes que hayan presentado una hospitalización reciente debido a una exacerbación de la enfermedad.<sup>63</sup>

Una RS publicada por McCarthy y asociados con la Colaboración Cochrane tuvo como objetivo evaluar el impacto de los programas de RP en la calidad de vida y la capacidad física y funcional de los pacientes con EPOC.<sup>397</sup> Los autores incluyeron un total de 65 ECC que involucraron a 3,822 participantes. Los resultados de los metaanálisis mostraron que los programas de RP se asociaron a una mejoría en todos los desenlaces estudiados. Hubo una mejoría significativa en los resultados del cuestionario SGRQ (DM -6.89, IC95% -9.26 a -4.52) con baja calidad de la evidencia. Hubo mejoría en los cuestionarios de calidad de vida, considerando además mejoría en los dominios individuales como disnea (DM 0.79, IC95% 0.56-1.03), función emocional (DM 0.56, IC95% 0.34-0.78), fatiga (DM 0.68, IC95% 0.45-0.92). El ejercicio funcional y el ejercicio máximo también mostraron una mejoría estadísticamente significativa. La capacidad máxima mostró una mejoría (DM 6.77 Wmax, IC95% 1.89-11.65), la capacidad de ejercicio funcional (C6M) mejoró de manera significativa (DM 43.93, IC95% 32.64; 55.21). Las conclusiones de los autores es que los programas de RP mejoran la disnea y la fatiga, mejoran la función emocional y mejoran la sensación de control de los individuos sobre su enfermedad, por lo que la RP

funciona como un componente del manejo del EPOC y mejora la capacidad de ejercicio.<sup>395</sup>

La RP no sólo ha demostrado ser de beneficio en los pacientes con EPOC estable, sino que también ha evidenciado proveer una mejoría de los pacientes que recientemente han presentado una exacerbación. Jenkins y colaboradores demostraron que los programas de RP disminuyeron el riesgo de readmisión hospitalaria (RM 0.48, IC95% 0.30-0.77), mejorando la capacidad para el ejercicio (C6M) (DM 57 minutos, IC95% 29-86), la calidad de vida (SGRQ) (DM -8.7, IC95% -12.5-4.9), (CRQ) (DM 1, IC95% 0.4-1.6).<sup>398</sup> Estos hallazgos fueron confirmados por una revisión sistemática publicada por Meneses y su equipo en 2023.<sup>399</sup>

## Vacunación

### Pregunta clínica 18: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas vacunas para disminuir las exacerbaciones en pacientes con EPOC?

Recomendaciones		
1	Al menos el 70% de las exacerbaciones o complicaciones de la EPOC tienen origen infeccioso y los virus respiratorios se asocian en aproximadamente 30% de los casos. En consecuencia, las vacunas desempeñan un papel crucial en el manejo médico. En los tres niveles de atención, toda persona con EPOC debe recibir un esquema de vacunación completo acorde con las recomendaciones locales e internacionales.	Evidencia 1+ Recomendación A
2	Vacunas neumocócicas son constituidas por antígenos de polisacáridos capsulares en forma tanto no conjugada (PPSV23) como conjugada (PCV). Existen cuatro vacunas conjugadas de 13, 15, 20 y 21 serotipos (PCV13, PCV15, PCV20 y PCV21). En México, solo se encuentra disponible PCV13. Recientemente, ha sido aprobada por la FDA de Estados Unidos la vacuna PCV21 con una mayor cobertura de polisacáridos. La vacunación contra neumococo está recomendada en todas las personas de 60 años y más, así como en todas las personas con EPOC sin importar la edad (mayores de 18 años); ha demostrado disminuir la frecuencia de neumonía adquirida en la comunidad y la de exacerbaciones.	Evidencia 1+ Recomendación A

	<p>Todo paciente con EPOC debe recibir una dosis de 0.5 mL de vacuna neumocócica conjugada (PCV13 o mayor) intramuscular en la región deltoidea del brazo y no requiere revacunación. Además, debe recibir una sola dosis de PPSV23 de 0.5 mL, también intramuscular en la región deltoidea del brazo. El intervalo de aplicación entre ambas vacunas debe ser de 12 meses.</p>	
3	<p>Vacuna contra influenza: a nivel internacional, la influenza es la segunda causa viral de exacerbación y puede ocasionar enfermedad grave y muerte en las personas con EPOC. La vacunación contra influenza ha demostrado una disminución significativa en las exacerbaciones y, menormente, en las hospitalizaciones de pacientes con obstrucción grave (<math>FEV_1 &lt; 50\%</math>). La vacunación contra influenza puede contener virus atenuados o muertos; dos del tipo A (H1N1 y H3N2) y uno o dos virus B (trivalente o tetravalente, respectivamente). El esquema oficial de vacunación de México recomienda una dosis anual tetravalente, preferentemente al inicio de la temporada invernal, en todas las personas de 60 o más años y en adultos con EPOC sin importar la edad, entre otras comorbilidades. La vacuna se administra intramuscular en la región deltoidea del brazo; puede aplicarse simultáneamente con vacuna contra neumococo en brazos diferentes o en el mismo brazo con una distancia de 2.5 a 5 cm.</p>	Evidencia 1+ Recomendación A
4	<p>Vacunas contra SARS-CoV2 (COVID-19): Han demostrado ser altamente efectivas contra enfermedad grave y muerte; aunque son muy recomendadas como vacunación primaria para personas con EPOC, no hay datos suficientes para recomendar la revacunación periódica de forma consistente. El esquema oficial de vacunación de México recomienda cualquiera de las vacunas disponibles en el país como vacunación primaria a partir de los cinco años, así como refuerzo 12 meses después en las personas</p>	Evidencia 1+ Recomendación B

	<p>de 60 o más años, y en todas las personas con EPOC, entre otras comorbilidades. Esta vacuna está disponible en el programa oficial de vacunación estacional 2024-2025. Se aplica de forma intramuscular en la región deltoidea del brazo y puede administrarse de forma simultánea con las vacunas de influenza y/o neumococo en el mismo brazo o en brazos diferentes.</p>	
5	<p>Vacuna contra virus sincitial respiratorio (VSR): el VSR es causa frecuente de hospitalización y muerte en adultos mayores; se estima como responsable de casi 9% de las exacerbaciones de las personas con EPOC. Los CDC (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>) de Estados Unidos y la Comisión Europea recomiendan el uso de las nuevas vacunas basada en la proteína F en personas de 60 o más años, por lo que deberá recomendarse su inclusión en el esquema de vacunación de adultos mayores y de personas con EPOC cuando esté disponible en México.</p>	Evidencia 1+ Recomendación A
6	<p>Otras vacunas (<i>pertussis</i> y herpes zoster): De acuerdo con las recomendaciones internacionales (GOLD 2025 y los CDC), en las personas con EPOC se debe considerar la vacunación para <i>pertussis</i> Tdap (tetanos, <i>Bordetella pertussis</i> y difteria) para quienes no fueron vacunados en la adolescencia, además, se recomienda aplicar dos dosis de la vacuna recombinante contra el herpes zóster (HZ) en los adultos <math>\geq 50</math> años; debido a que ambas infecciones pueden ser causas de exacerbación de EPOC.</p>	Evidencia 1+ Recomendación B

### Análisis de la evidencia

El pronóstico de los pacientes con EPOC está ligado a la frecuencia de las exacerbaciones y las infecciones respiratorias son una de las principales causas. Las vacunas desempeñan un papel crucial en el manejo de las personas con EPOC al reducir significativamente el riesgo de complicaciones graves y exacerbaciones causadas por infecciones respiratorias. Al menos 70% de las exacerbaciones tienen origen infeccioso y los virus respiratorios se han identificado en aproximadamente 30% de los casos. *Streptococcus pneu-*

*moniae* es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en infecciones del tracto respiratorio inferior. Por ello, todos los pacientes con EPOC deben ser vacunados contra la influenza, neumococo, COVID-19, VSR, Tdap y herpes zóster, si es que aún no han recibido estas vacunas.

**Vacuna contra neumococo.** Las vacunas neumocócicas son principalmente antígenos de polisacáridos capsulares en forma tanto no conjugada (PPSV23) como conjugada (PCV). Existen dos tipos de vacunas contra neumococo, la vacuna polisacárida con 23 serotipos (PPSV23) y las vacunas conjugadas de 13, 15 y 20 serotipos (PCV13, PCV15 y PCV23, respectivamente). Las guías internacionales recomiendan la aplicación inicial de PCV13 seguida de PCV23 en pacientes con EPOC  $\geq 65$  años.<sup>4,25,28</sup> Aquellas personas que sólo recibieron PCV23, puede recibir PCV20 o PCV15 posterior a un año de su última dosis.

La efectividad de la vacuna PPV23 para prevenir la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes inmunocomprometidos o con factores de riesgo subyacentes como EPOC continúa siendo debatida. De acuerdo con Tin Tin Htar M y colaboradores, en su revisión sistemática y metaanálisis, la efectividad de la vacuna varió desde -338 hasta 72% en pacientes con factores de riesgo.<sup>401</sup> Una revisión sistemática determinó la eficacia de la vacunación contra neumococo para prevenir neumonías en pacientes con EPOC. La vacunación polivalente contra el neumococo protege significativamente contra la neumonía (OR 0.62, IC95% 0.43-0.89; grado: moderado). Aunque no disminuye el riesgo de neumonía neumocócica confirmada, sí reduce las exacerbaciones de la EPOC. La evidencia es moderada en cuanto a los beneficios de la vacunación en personas con EPOC (OR 0.60, IC95% 0.39-0.93; grado: moderado), pero insuficiente para comparar diferentes tipos de vacunas neumocócicas.<sup>402</sup>

Un ensayo clínico controlado demostró que los pacientes con EPOC que recibieron vacunas contra la influenza y PCV23 presentaron menos exacerbaciones en comparación con aquellos que recibieron sólo una de las vacunas, aunque este efecto duró únicamente el primer año.<sup>403</sup> En otro ensayo clínico controlado, 1,152 adultos sin historial previo de vacunación contra neumococo, influenza o SARS-CoV-2, se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la coadministración de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Sinopharm BBIBP-CorV), la vacuna inactivada cuadrivalente contra la influenza (IIV4) y la vacuna PCV23. En el grupo que recibió SARS-CoV-2 + IIV4/PPSV23, la tasa de seroconversión de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 e influenza fue comparable a la de los grupos que no recibieron esta combinación. Además, la inmunogenicidad del grupo SARS-CoV-2 + IIV4/PPSV23, medida por los niveles de IgG específicos contra *S. pneumoniae*, no fue inferior a la del grupo que recibió sólo IIV4/PPSV23,

mostrando buena tolerancia y respuestas inmunitarias comparables.<sup>404</sup> La PCV15, la PCV20 o la PPSV23 pueden administrarse en conjunto con la vacuna contra la influenza en pacientes adultos, ya que se ha demostrado que la administración concomitante (PCV15 o PPSV23 y QIV [Fluarix], PCV20 y QIV [Fluad]) con coadyuvante es inmunogénica y segura, además de reducir el riesgo de exacerbación aguda de EPOC, neumonía y hospitalizaciones.<sup>19,77</sup>

Los lineamientos de vacunación de la Secretaría de Salud de México recomiendan la vacunación contra neumococo en todas las personas de 60 o más años, así como en todos los pacientes con EPOC sin importar la edad (mayores de 18 años). Toda persona con indicación de vacunación debe recibir una dosis de 0.5 mL de vacuna neumocócica conjugada (PCV13 o mayor) intramuscular en la región deltoidea del brazo y no requiere revacunación. Además, debe recibir una sola dosis de PPSV23 de 0.5 mL, también intramuscular en la región deltoidea del brazo. El intervalo de aplicación entre ambas vacunas debe ser de 12 meses.<sup>405</sup>

**Vacuna contra influenza.** A nivel internacional, se recomienda la vacunación anual contra la influenza, ya que la influenza es el segundo virus más común, después de rinovirus, asociado a exacerbaciones agudas graves de la EPOC.<sup>406</sup> La evidencia respalda una relación beneficio-riesgo positiva para la vacunación contra la influenza estacional en estos pacientes, ya que más de 10% de los casos de influenza en pacientes con EPOC podrían prevenirse ampliando la cobertura de vacunación.<sup>4,25,407</sup> De acuerdo con la revisión sistemática y metaanálisis de Wanying Bao y colaboradores, la vacunación contra la influenza reduce significativamente las exacerbaciones de EPOC ( $p = 0.0001$ ) y marginalmente las hospitalizaciones asociadas ( $p = 0.09$ ). Además, en el análisis de subgrupos se encontró que la reducción de exacerbaciones y hospitalizaciones fue significativa en pacientes con un  $FEV_1 < 50$  % del predicho ( $p = 0.01$  y  $p < 0.0001$ , respectivamente), pero no en aquellos con  $FEV_1 \geq 50$  % del predicho. Sin embargo, no se observó efecto significativo de la vacunación contra la influenza en la mortalidad por todas las causas.<sup>408</sup>

En una revisión sistemática en donde se compararon vacunas de virus vivos o inactivados contra placebo, ya sea solas o con otra vacuna, en personas con EPOC, se observó que la vacuna de virus inactivados redujo el número total de exacerbaciones en comparación con placebo (DM -0.37, IC95% -0.64 a -0.11,  $p = 0.006$ ; grado: baja calidad). Esto se debió a la disminución de las exacerbaciones «tardías» que ocurrieron después de tres o cuatro semanas (DM -0.39, IC del 95% -0.61 a -0.18,  $p = 0.0004$ ; grado: baja calidad). Tanto en personas con EPOC como en personas mayores (sólo una minoría de las cuales tenía EPOC), hubo significativamente más reacciones adversas



locales en las personas que recibieron la vacuna, pero los efectos fueron generalmente leves y transitorios.<sup>409,410</sup>

El esquema oficial de vacunación de México recomienda una dosis anual tetravalente, preferentemente al inicio de la temporada invernal, en todas las personas de 60 o más años y en adultos con EPOC sin importar la edad, entre otras comorbilidades. La vacuna se administra intramuscular en la región deltoidea del brazo; puede aplicarse simultáneamente con vacuna contra neumococo en brazos diferentes o en el mismo brazo con una distancia de 2.5 a 5 cm.<sup>405</sup>

**Vacuna contra SARS COV-2.** Aunque las vacunas contra SARS-CoV-2 son altamente recomendadas para pacientes con EPOC y la necesidad de proteger a este grupo vulnerable es evidente, en el futuro se deben tener datos más consistentes sobre la efectividad de las vacunas en relación con la EPOC.<sup>28</sup> Las vacunas contra SARS-CoV-2 han demostrado ser altamente efectivas contra infecciones que requieran de hospitalización, necesidad de cuidados críticos y la muerte, por lo que la vacunación a la población general está recomendada.

El esquema oficial de vacunación de México recomienda cualquiera de las vacunas disponibles en el país como vacunación primaria a partir de los cinco años, como **refuerzo 12 meses después en las personas de 60** o más años, así como en todas las personas con EPOC, entre otras comorbilidades. Se aplica de forma intramuscular en la región deltoidea del brazo y puede administrarse de forma simultánea con las vacunas de influenza y/o neumococo en el mismo brazo o en brazos diferentes.<sup>405</sup>

**Vacuna contra virus sincitial respiratorio.** En un metaanálisis de 31 estudios, se observó que la prevalencia del virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes con EPOC fue del 3.7% (IC95% 1.3-7.3%).<sup>411</sup> Los adultos con mayor riesgo de enfermedad grave por VSR incluyen adultos con enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, compromiso inmunológico y aquellos que viven en hogares para adultos mayores o centros de atención a largo plazo. El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, del inglés: *Advisory Committee on Immunization Practices*) de los CDC y la Comisión Europea recomiendan el uso de la nueva vacuna basada en la proteína F bivalente de perfusión para personas de 60 o más años. Actualmente las directrices GOLD recomiendan su aplicación siguiendo las guías de los CDC.<sup>28,412,413</sup>

**Vacuna contra *Bordetella pertussis*.** Las guías GOLD 2025 hacen referencia a las directrices de los CDC, quienes recomiendan la vacunación Tdap (tetanos, *Bordetella pertussis* y difteria) para pacientes con EPOC que no fueron vacunados en la adolescencia (buscar tiempo de vacunación, más de 10 años requieren vacunación).<sup>28</sup> Esta

recomendación se basa en la alta prevalencia de tos ferina en pacientes con EPOC que lleva a exacerbaciones a los 30 días del diagnóstico.<sup>414</sup> Un metaanálisis evaluó la inmunogenicidad de la vacuna Tdap en pacientes con EPOC, observando que, posterior a un mes de la vacunación, 89.0 y 97.2% de los pacientes alcanzaron concentraciones seroprotectoras de anticuerpos antidiftéricos y antitetánicos, respectivamente; 78.3-96.1% mostraron respuestas de refuerzo a través de los tres antígenos de la tosferina. La vacuna fue inmunogénica y bien tolerada con eventos adversos leves en baja proporción.<sup>415</sup>

**Vacuna contra herpes zoster.** Los CDC recomienda dos dosis de la vacuna recombinante contra el herpes zóster (HZ) en adultos de  $\geq 50$  años. También recomienda dos dosis de HZ para adultos  $\geq 19$  años que son inmunodeficientes o inmunosuprimidos.<sup>416</sup> Dos metaanálisis reportan un riesgo incrementado para desarrollar HZ en pacientes con EPOC (RR 1.4, IC95% 1.28-1.55,  $p < 0.001$ ) (RR 1.31, IC95% 1.22-1.41).<sup>417,418</sup> El riesgo elevado de padecer HZ probablemente es secundario a la desregulación inmune característica de esta enfermedad respiratoria y al efecto inmunosupresor de los esteroides inhalados o sistémicos. Aunque no existen datos específicos sobre la efectividad de la vacuna en pacientes con EPOC, se recomienda firmemente la vacunación en este grupo debido a su mayor vulnerabilidad ante el herpes zóster, incluso en aquellos menores de 50 años.<sup>419</sup>

## Intervencionismo y cirugía

### Pregunta clínica 19: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas alternativas de tratamiento con intervencionismo broncoscópico y cirugía en pacientes con EPOC?

Recomendación		
1	En tercer nivel de atención, siempre y cuando se cuente con los recursos tecnológicos y físicos, así como con los profesionales calificados, se pueden considerar los procedimientos de intervencionismo broncoscópico y la cirugía (reducción de volumen y trasplante pulmonar) para pacientes con EPOC cuidadosamente seleccionados. Se deben considerar pacientes con enfermedad grave en quienes, a pesar de que se hayan agotado las opciones de tratamiento médico, persisten con síntomas graves, muestran alteraciones estructurales susceptibles de	Evidencia 1+ Recomendación B

<p>corregirse (enfisema localizado o heterogéneo), se ha hecho una adecuada valoración funcional (pruebas de función respiratoria y tomografía computada funcional) y de riesgo quirúrgico, las comorbilidades (respiratorias y no respiratorias) sean evaluadas y controladas de forma óptima, y los pacientes completen un programa de rehabilitación pulmonar; además, se deben revisar en detalle los riesgos y beneficios esperados (equipo médico y paciente). Se deben excluir a los pacientes con malignidad activa.</p>	
--	--

### Análisis de la evidencia

Las opciones de intervencionismo pulmonar y/o quirúrgicas en las personas con EPOC ofrecen beneficio en calidad de vida, síntomas, función pulmonar y supervivencia; son relativamente seguras si el paciente candidato es adecuadamente seleccionado. Estas alternativas de tratamiento pueden ser consideradas cuando se ha agotado el tratamiento médico convencional de la enfermedad. Sin embargo, se deben reunir diferentes condiciones para su implementación: los pacientes persisten con síntomas graves (disnea, tos y expectoración) a pesar de tratamiento médico óptimo; existen anomalías estructurales específicas en estudios de imagen (tomografía computada) susceptibles de intervención; se cuenta con una adecuada valoración funcional respiratoria (por pruebas de función respiratoria completas y también por tomografía computada funcional) y de riesgo quirúrgico; las comorbilidades respiratorias y no respiratorias se encuentran bajo control óptimo; y se ha hecho un adecuado análisis de riesgo-beneficio del procedimiento propuesto entre el equipo médico y el paciente. Los pacientes que tengan malignidad activa o quienes no completen un programa formal de rehabilitación pulmonar se deben considerar con criterio de exclusión. Entre las principales opciones de intervención se encuentran la reducción de volumen pulmonar por intervencionismo broncoscópico, cirugía de reducción de volumen y trasplante pulmonar.<sup>420</sup>

#### Reducción de volumen pulmonar por broncoscopia.

Los tratamientos broncoscópicos de reducción de volumen pulmonar incluyen las válvulas endobronquiales (EBV), los resortes endobronquiales (*coils*) y la ablación térmica por vapor broncoscópico (BTVA). Aunque técnicamente estas alternativas son significativamente diferentes entre ellas, ofrecen opciones de tratamiento de reducción de volumen menos invasivas y con menor impacto en la morbimor-

talidad comparadas frente a la cirugía en pacientes con enfisema avanzado.

Los resultados de un metaanálisis en red muestran una eficacia similar entre las EBV tipo Zephyr y Spiration en pacientes con enfisema heterogéneo sin ventilación colateral, con mejoras significativas en el FEV<sub>1</sub> de 0.11 L (IC95% 0.05-0.16) y 0.14 L (IC95% 0.08-0.19), así como en los puntajes del SGRQ 29.32 (IC95% 24.45-214.18) y 28.14 (IC95% 24.35-211.94), respectivamente. Sin embargo, las válvulas Zephyr demostraron una superioridad relativa en pacientes con enfisema mixto. La seguridad de estos dispositivos no fue evaluada en este metaanálisis.<sup>420</sup>

Patel M y colaboradores, en una RS y metaanálisis sobre reducción de volumen por medio de EBV, encontraron que los pacientes tratados por este medio, en cuanto a los efectos clínicos, lograron una diferencia mínima clínicamente importante (MCID) en la distancia recorrida en C6M (DMP 57.05, IC95% 12.08-102.01), en disnea por mMRC (DMP -0.450, p < 0.001) y en el puntaje de SGRQ (DMP -7.101, p = 0.003) a los seis meses. Los pacientes tratados con *coils* lograron una MCID en el SGRQ a los 12 meses (DMP -9.228, IC95% -10.692 a -7765).<sup>421</sup>

Roodenburg y asociados observaron a los tres meses una mejoría en FEV<sub>1</sub> de 0.09 L (IC95% 0.06-0.12) y a los seis meses de seguimiento FEV<sub>1</sub> de 0.07 L (IC95% 0.03-0.10), una reducción significativa en el volumen residual a los tres meses de -0.45 L (IC95% -0.62 a -0.28), seis meses de -0.33 L (IC95% -0.52 a -0.14), y 12 meses de seguimiento de -0.36 L (IC95% -0.64 a -0.08) y calidad de vida hasta 12 meses después del tratamiento puntaje total de SGRQ a los tres meses de -12.3 puntos (IC95% -15.8 a -8.8), seis meses de -10.1 puntos (IC95% -12.8 a -7.3) y 12 meses de seguimiento (-9.8 puntos [IC95% -15.0 a -4.7]), y una mejora significativa en la capacidad de ejercicio (caminata de seis minutos) hasta tres meses después del tratamiento de 38 m (IC95% 18-58).<sup>422</sup>

En cuanto a la seguridad, tanto la hemoptisis como el neumotórax son los eventos adversos más comunes asociados con las EBV, aunque estos eventos no resultaron en un aumento significativo de la mortalidad.<sup>421,423,424</sup>

En cuanto a resortes endobronquiales (*coils*), distintos análisis sistemáticos y metaanálisis demostraron que el tratamiento broncoscópico de reducción de volumen pulmonar con la colocación de «*coils*» en pacientes con enfisema avanzado y evidente hiperinflación mejoran significativamente la función pulmonar y la calidad de vida por cuestionario de SGRQ.<sup>425,426</sup> Entre los procedimientos broncoscópicos, se observó una alta eficacia en válvula endobronquial y en el «*coil*» endobronquial (EBC) para los cambios en FEV<sub>1</sub> (EBV 111.8 mL, IC95% 92.2-136.2; EBC 74.1 mL, IC95% 47.6-101.7).<sup>424</sup>

La BTVA consiste en una ablación endobronquial de los segmentos con mayor afectación por enfisema con la

finalidad de producir fibrosis y atelectasias, lo cual puede mejorar la función pulmonar y el estado de salud del paciente. Existen mejoras significativas en FEV<sub>1</sub>, RV, TLC, C6M y SGRQ a los tres meses tras el tratamiento con BTVA. Los eventos adversos más comunes son las exacerbaciones de EPOC y la neumonía inducida por la BTVA. En este estudio, las complicaciones más comunes a los seis meses fueron exacerbaciones de EPOC (RR 12.49, IC95% 3.06-50.99,  $p < 0.001$ ) y neumonía (RR 9.49, IC95% 2.27-39.69,  $p < 0.001$ ).<sup>427</sup>

**Cirugía.** La cirugía para EPOC incluye bullectomía, cirugía de reducción de volumen y trasplante pulmonar. La bullectomía es un procedimiento efectivo para la resección de bulas gigantes que ocupen más de una tercera parte del hemitórax y generen compresión de los tejidos adyacentes, mejora los síntomas, la función cardiopulmonar y la tolerancia al ejercicio. La cirugía de reducción de volumen tiene la finalidad de resecar las porciones con mayor enfisema pulmonar con impacto en la hiperinflación pulmonar y la distensibilidad respiratoria; mejora los síntomas, la función respiratoria, así como la mecánica muscular, torácica y cardíaca. Finalmente, el trasplante pulmonar está indicado en pacientes en quienes tiene enfermedad grave, ya han recibido el máximo de tratamiento médico y no son candidatos a reducción de volumen.<sup>3</sup>

Van Dijk M y colaboradores realizaron una búsqueda exhaustiva en la literatura sobre el impacto de la cirugía de reducción de volumen pulmonar como los procedimientos endoscópicos con EBV y los cambios sobre la DLCO. La DLCO mejoró después de estos tratamientos de cirugía de reducción de volumen pulmonar, con un cambio absoluto medio desde el inicio en DLCO predicho de +5.7% (rango de -4.6% a +29%), mientras que no hubo cambios significativos en los parámetros de gases sanguíneos.<sup>428</sup> Sin embargo, otros estudios han reportado un incremento en la mortalidad a mediano plazo con la cirugía de reducción del volumen pulmonar (RR 3.26, IC95% 1.98-6.21) y con la colocación de EBV (RR 2.06, IC95% 1.07-4.36). La cirugía de reducción del volumen pulmonar mejoró el FEV<sub>1</sub> en 187.2 mL (IC95% 166.4-209.6), la C6M en 42.2 m (IC95% 33.2-50.5) y el SGRQ -13.29 puntos (IC95% -27.25-0.75).<sup>428</sup>

El ensayo clínico controlado NETT (*National Emphysema Treatment Trial*) comparó la cirugía de reducción de

volumen versus el tratamiento médico estándar tanto en el rendimiento en el ejercicio, calidad de vida y la función pulmonar en aquellos con enfisema predominantemente en lóbulos superiores en el contexto de enfermedad avanzada. La mortalidad global (29.2 meses) no fue diferente entre los dos grupos (RR 1.01,  $p = 0.90$ ). La capacidad de ejercicio mejoró en más de 10 W en el 28, 22 y 15% de los pacientes sometidos a la cirugía de reducción de volumen a los tres, seis y 12 meses, respectivamente, lo cual fue significativamente mayor que en el grupo médico. Además, los pacientes en el grupo de cirugía de reducción de volumen incrementaron la distancia en la C6M, FEV<sub>1</sub> en % predicho, calidad de vida y disnea.<sup>429</sup>

### Reducción de volumen pulmonar versus trasplante pulmonar.

A nivel global, la indicación primaria más común para el trasplante de pulmón es la EPOC.<sup>429,430</sup> Adhman y asociados compararon la reducción de volumen y el trasplante pulmonares en términos de supervivencia, así como de mejora en parámetros fisiológicos pulmonares. Posterior a las intervenciones, ambos grupos experimentaron una mejora en el FEV<sub>1</sub>; sin embargo, el FEV<sub>1</sub> postrasplante pulmonar fue significativamente mayor que el posreducción de volumen en 54.9% (IC95% 41.4-68.4%) versus 32.5% (IC95% 30.1-34.8%),  $p < 0.01$ . La C6M también mejoró después de ambos procedimientos postrasplante: 212.9 m (IC95% 119.0-306.9) a 454.4 m (IC95% 334.7-574.2),  $p < 0.01$ , y posreducción de volumen: 286 m (IC95% 270.2-301.9) a 409.1 m (IC95% 392.1-426.0),  $p < 0.01$ , sin diferencia significativa entre grupos.<sup>431</sup>

Se evaluó la seguridad y eficacia del trasplante de pulmón unilaterales en comparación con los trasplantes de pulmón bilaterales en la EPOC en etapa terminal. Las tasas de supervivencia globales fueron más favorables en el grupo de trasplantes de pulmón bilaterales en dos metaanálisis.<sup>432,433</sup> Adicionalmente, la tasa de supervivencia en pacientes con deficiencia de alfa-1 antitripsina mostró una tendencia a favor del trasplante de pulmón bilateral al año, cinco y 10 años. El evento adverso más frecuentemente reportado fueron las infecciones posquirúrgicas principalmente en el grupo trasplante de pulmón unilateral.<sup>432</sup> Según la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), la tasa de supervivencia posterior a un trasplante de pulmón unilateral ha mejorado en los últimos años.<sup>434</sup>

## EXACERBACIÓN DE EPOC (Tabla 22)

**Tabla 22: Puntos clave:** manejo de exacerbación de EPOC.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• La exacerbación de EPOC se suele denominar indistintamente como agudización o síndrome agudo de EPOC.</li> <li>• Se debe sospechar cuando se presente o haya empeoramiento de la disnea y/o la tos y/o expectoración (aparición o cambio a características purulentas) y/o caída en la oxigenación (&gt; 3% de SpO<sub>2</sub>) en las últimas dos semanas.</li> <li>• Se recomienda graduar la gravedad de la exacerbación de acuerdo con los criterios de la propuesta Roma (disnea, frecuencias respiratoria y cardíaca, caída de SpO<sub>2</sub> y cuando sea disponible, nivel de PCR).</li> <li>• Los pacientes con exacerbación leve pueden recibir manejo ambulatorio, no hay compromiso respiratorio, cuentan con adecuado entorno y apoyo familiar.</li> <li>• La decisión de hospitalización se basa en criterios de falla respiratoria, particularmente falla ventilatoria (disnea, taquipnea, PaO<sub>2</sub> &lt; 50 mmHg y/o pH &lt; 7.30), el estado mental y de alerta (somnia, confusión y letargia) y condiciones concomitantes o descontrol de comorbilidades.</li> <li>• En exacerbaciones moderadas y graves, se deben considerar los diagnósticos diferenciales respiratorios y no respiratorios, como insuficiencia cardíaca, infarto agudo al miocardio, tromboembolia pulmonar, neumonía, neumotórax y derrame pleural.</li> <li>• Las intervenciones farmacológicas para la exacerbación de EPOC son efectivas, seguras y cruciales para su control, incluyen el uso óptimo de broncodilatadores de corta duración, corticosteroides sistémicos y antibióticos.</li> <li>• En exacerbaciones moderadas, el manejo con oxigenoterapia debe ser controlado para mantener SpO<sub>2</sub> de 88 a 92%.</li> <li>• En pacientes con hipercapnia aguda y acidosis, se debe considerar el manejo de forma directa o secuencial (de acuerdo con su disponibilidad), la terapia con oxígeno de alto flujo y la VNI.</li> <li>• La indicación actual de la VMI es la falla de la VNI. Debe decidirse con base en la reversibilidad del evento precipitante y el pronóstico, la disponibilidad de recursos y de cuidados críticos, así como de los deseos del paciente.</li> </ul>
--

VMI = ventilación mecánica invasiva. VNI = ventilación no invasiva.

### Diagnóstico de exacerbación de EPOC

#### Pregunta clínica 20: ¿Cuáles son los criterios diagnósticos que definen la exacerbación de EPOC?

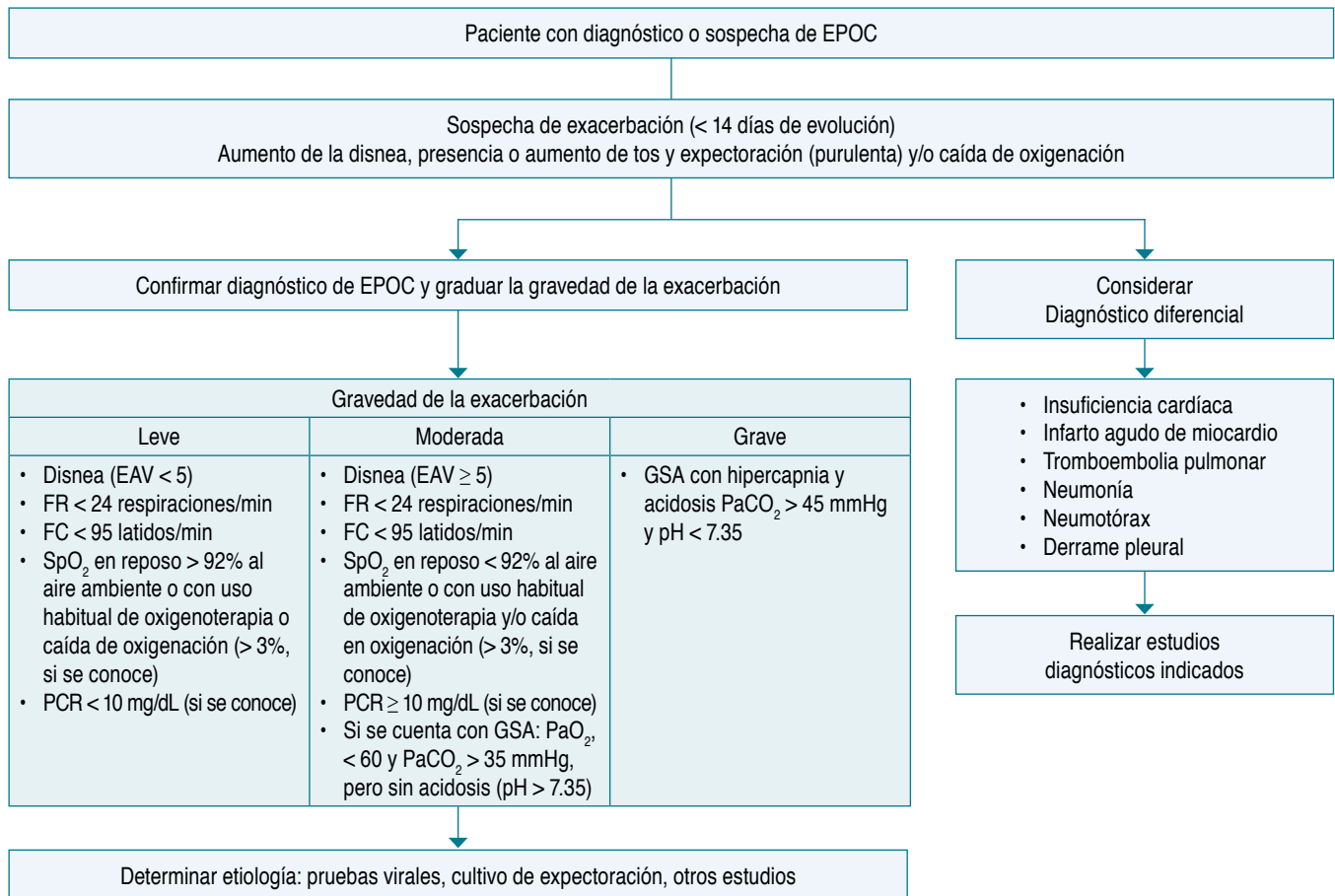
Recomendaciones		
1	Las personas con EPOC o alta sospecha de EPOC, en todos los niveles de atención, se deben considerar agudizados o con exacerbación cuando presenten o muestren empeoramiento de la disnea y/o la tos y/o expectoración (aparición o cambio a características purulentas) y/o caída en la oxigenación (> 3% de SpO <sub>2</sub> ) en las últimas dos semanas.	Evidencia 1+ Recomendación A
2	En todos los niveles de atención, se recomienda usar los criterios de la Propuesta Roma ( <i>Figura 10</i> ) para graduar la gravedad de la exacerbación (leve, moderada o grave) con base en el grado de disnea, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, cambio en oxigenación (SpO <sub>2</sub> ) y cuando estén disponibles los valores de proteína C reactiva (PCR) y gasometría arterial en exacerbaciones moderadas y graves (segundo y tercer nivel de atención).	Evidencia 2- Recomendación B

3	En segundo y tercer nivel de atención, en las personas con EPOC o con probabilidad de padecer la enfermedad, siempre que se sospeche de una exacerbación moderada o grave se deben considerar los diagnósticos diferenciales para su adecuada evaluación; incluyen condiciones respiratorias y no respiratorias como insuficiencia cardíaca, infarto agudo al miocardio, tromboembolia pulmonar, neumonía, neumotórax y derrame pleural.	Evidencia 3 Recomendación C
---	--	--------------------------------

#### Análisis de la evidencia

Las personas con diagnóstico establecido de EPOC o con alta probabilidad de padecer la enfermedad, con frecuencia pueden requerir de valoración de forma ambulatoria o en urgencias ante la aparición de síntomas respiratorios o por empeoramiento de síntomas previos. A esta condición se la ha denominado síndrome agudo, agudización o exacerbación de EPOC. La guía GOLD la refiere como exacerbación y GMEPOC usa de forma indistinta agudización y exacerbación de EPOC; el término exacerbación es el más usado en el vocabulario médico en nuestro medio mientras que el término agudización suele ser más fácil de comprender por pacientes y sus familias.

La guía GOLD 2025<sup>3</sup> define la exacerbación de EPOC como: «Evento que se caracteriza por un incremento de la



**Figura 10:** Propuesta Roma para la clasificación de la gravedad de las exacerbaciones de EPOC. En México es recomendable que los valores de SpO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub> se ajusten de acuerdo con la altitud, por ejemplo, en la Ciudad de México a 2,240 m sobre el nivel del mar se recomienda usar un valor de SpO<sub>2</sub> de 88% como límite inferior normal<sup>106</sup> y una PaCO<sub>2</sub> mayor a 40 mmHg, arriba del límite superior de normalidad (37 mmHg).<sup>440</sup> Modificada de: Celli *et al.*<sup>436</sup>

EAV = escala análoga visual. FC = frecuencia cardíaca. FR = frecuencia respiratoria. GSA = gasometría arterial. PCR = proteína C reactiva.

disnea y/o la tos y expectoración durante un período menor a 14 días, puede acompañarse de taquipnea y/o taquicardia y con frecuencia se asocia a inflamación local o sistémica causada por infección, contaminación o algún factor dañino para las vías respiratorias». Por su parte, las GPC ERS/ATS definen la exacerbación como «aquellos episodios de incremento de síntomas respiratorios, particularmente disnea, tos y producción de esputo; además de un cambio en las características de la expectoración (más purulenta)».<sup>435</sup>

La GPC GesEPOC 2021 proponen una definición considerando la exacerbación como un síndrome de agudización de la EPOC (SAE), como: *Episodio de inestabilidad clínica en un paciente con EPOC traducido en el agravamiento de la limitación espiratoria al flujo aéreo o del proceso inflamatorio subyacente y se caracteriza por un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios respecto de la situación habitual del individuo.* Este SAE es consecuencia de distintos mecanismos fisiopatológicos, con una expresión clínica

similar. La Guía Española de la EPOC (GesEPOC) clasifica a los pacientes con SAE como: bajo riesgo, alto riesgo y cualquier estratificación de riesgo. Estos criterios se basan en la gravedad de la disnea, nivel de consciencia, frecuencia respiratoria e intercambio de gases.<sup>23</sup>

Las exacerbaciones de la EPOC se caracterizan por inflamación que se manifiesta por la producción del moco, así como atrapamiento de aire y disnea. Otros síntomas pueden ser esputo purulento, aumento de la tos y sibilancias. GOLD 2025 recomienda la evaluación integral del paciente para descartar otras causas de disnea, tanto respiratorias como no respiratorias, como tromboembolia pulmonar, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca, derrame pleural, neumotórax y neumonía. La evaluación de la gravedad de la exacerbación puede hacerse con el uso de escalas visuales análogas para disnea y la evaluación de la tos. Los principales signos son taquicardia y taquipnea, la comprobación del esputo y su aspecto purulento. Asimismo, se

pueden documentar alteraciones de algunos parámetros que ayudan a clasificar la gravedad de la exacerbación; hallazgos de laboratorio clínico (leucocitosis y aumento en la PCR), disminución de la oxigenación (oximetría de pulso) y/o alteraciones en la gasometría arterial. Por último, es importante buscar la causa probable de la exacerbación con base en pruebas virales, cultivo de expectoración, entre otros.<sup>3</sup>

Desde la edición GOLD 2023 se ha adoptado la «Propuesta Roma» para clasificación de la gravedad de la exacerbación de EPOC.<sup>24</sup> En 2021, Celli y colaboradores, mediante un proceso de consenso formal de expertos, establecieron los criterios de esta propuesta con la finalidad de ayudar en el escenario clínico a establecer la gravedad de la exacerbación de EPOC. De acuerdo con estos criterios, la exacerbación se puede clasificar en leve, moderada o grave; cada una con valores pronósticos en la mortalidad. Los criterios Roma integran seis variables que se pueden medir de manera objetiva y que sirven como biomarcadores de gravedad: grado de disnea, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, proteína C reactiva (PCR) y, en algunos casos, gasometría arterial. Cabe señalar que la espirometría no debe ser realizada de manera rutinaria en un paciente con exacerbación, dado que el estado general de éstos no les permite generar las maniobras necesarias y/o aceptables. Los eosinófilos totales podrían tener cierto valor diagnóstico, sobre todo para la decisión de usar corticosteroides sistémicos; sin embargo, no se consideran parte de los criterios diagnósticos.<sup>436</sup>

La Propuesta Roma ha sido bien recibida por investigadores clínicos, como lo demuestra un estudio de 138 profesionales de la salud de 25 países. La mayoría de los participantes estuvieron de acuerdo con la propuesta, consideraron que aborda deficiencias de definiciones previas y mostraron interés en usarla.<sup>437</sup> Reumkens y colaboradores, en un estudio de cohorte de 364 pacientes hospitalizados, demostraron la utilidad de la clasificación Roma para separar pacientes con exacerbación, leve (14%) moderada (56%) o grave (30%) al reportar diferencias en la mortalidad, 3.8, 6.9 y 13.9%, respectivamente.<sup>438</sup> De forma inicial, se ha descrito que los criterios de la Propuesta Roma no se afectan con fines de clasificación de la gravedad de la exacerbación en la presencia de insuficiencia cardíaca como comorbilidad.<sup>439</sup> La incorporación de la Propuesta Roma favorecerá una estratificación que beneficie el tratamiento óptimo.

### Manejo ambulatorio y hospitalización por exacerbación

#### Pregunta clínica 21: ¿Cuáles son los criterios para manejo ambulatorio y de hospitalización de los pacientes con exacerbación de EPOC?

Recomendaciones		
1	Los pacientes con exacerbación de EPOC que puedan recibir manejo ambulatorio en el primer nivel de atención serán aquellos que cursen con una exacerbación leve, es decir, sin compromiso respiratorio, que cuentan con buenas condiciones generales, comorbilidades estables y controladas, y que cuentan con adecuado entorno y apoyo familiar.	Evidencia 2– Recomendación C
2	Toda persona con EPOC con criterios de exacerbación moderada o grave basados en la Propuesta Roma debe ser evaluada de forma inmediata en segundo o tercer nivel atención para determinar la necesidad de hospitalización.	Evidencia 2– Recomendación C
3	Los profesionales médicos en segundo y tercer nivel de atención deben establecer la pertinencia de la hospitalización con base en criterios clínicos de falla respiratoria (disnea, cianosis, edema periférico) y el estado mental y de alerta (somnia, confusión y letargia), insuficiencia respiratoria ( $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg y/o $\text{pH} < 7.30$ ), así como condiciones concomitantes o comorbilidades respiratorias o no respiratorias sujetas a evaluación, diagnóstico diferencial y manejo hospitalario, como son: insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, tromboembolia pulmonar, neumonía, neumotórax, derrame pleural y otras.	Evidencia 1+ Recomendación B
4	Todo paciente con compromiso mayor de su estado mental y de conciencia (letargia o coma), inestabilidad hemodinámica o requerimiento de vasopresores, falla respiratoria grave ( $\text{PaO}_2 < 40$ mmHg y/o $\text{pH} < 7.25$ ) o indicación de ventilación mecánica invasiva, debe ser considerado para ingreso y manejo en la unidad de cuidados intensivos (UCI).	Evidencia 2++ Recomendación B

### Análisis de la evidencia

Las personas con EPOC que cursan con exacerbación deben ser propiamente evaluados y con frecuencia pueden requerir de hospitalización e incluso, en condiciones graves, cuando existe la posibilidad de tratamiento en unidades de

cuidados intensivos (UCI). Las causas de origen pueden ser la exacerbación de la EPOC, que con frecuencia no ha sido diagnosticada previamente, u otras causas respiratorias o no respiratoria que representan diagnósticos diferenciales (Figura 10, diagnóstico de exacerbación de EPOC). Los lineamientos internacionales recomiendan establecer la gravedad del cuadro, los factores que lo desencadenaron y los factores de riesgo junto con las concomitancias con las que cursa el paciente.<sup>3,63,438</sup> Dentro de la evaluación clínica, es fundamental identificar el nivel de falla respiratoria, el estado general del paciente, el estado de alerta y otros datos clínicos que informen sobre la gravedad del cuadro. La evaluación se complementa con estudios de imagen del tórax y estudios de laboratorio general que incluyan marcadores inflamatorios y de sepsis, así como otros estudios indicados en el diagnóstico diferencial y condiciones concomitantes.

Para manejo ambulatorio desde primer nivel de atención, se pueden considerar a pacientes con exacerbación de EPOC que cursen con exacerbación leve y algunos casos de exacerbación moderada de acuerdo con la clasificación de los criterios Roma<sup>3</sup> y la GPC NICE 2019.<sup>63</sup> En la Tabla 23 se enumeran algunas consideraciones que se deben tomar en cuenta para el manejo de estos pacientes de forma ambulatoria. En general, resumen poco cambio en los síntomas,

ausencia de compromiso respiratorio y cardiovascular, sin insuficiencia respiratoria o sin cambio significativo en el requerimiento de oxígeno suplementario, adecuado estado de alerta y movilidad; en caso de contar con estudios, sin nuevos hallazgos en imagen de tórax y PCR < 10 m/dL. Además, deben de contar con un ambiente familiar y social favorable para el cuidado y apoyo.

Las GPC GesEPOC 2021 publicada antes de la Propuesta Roma, consideraba una agudización grave en aquellos pacientes con cambio de disnea a un grado de 3 o 4 en la escala mMRC, presencia de somnolencia, estupor o coma y alteraciones del intercambio gaseoso ( $\text{PaO}_2 < 60$  o  $\text{SpO}_2 < 90\%$ ;  $\text{PaCO}_2 > 60$  mmHg y  $\text{pH} < 7.30$ ).<sup>380</sup> Asimismo, la guía GOLD 2025 propone diversos criterios para considerar la hospitalización, incluyendo cuidados críticos (Tabla 24).<sup>3</sup> Se sugiere evaluar la gravedad de la exacerbación con base en la Propuesta Roma, aunque no deben considerarse como regla general. Reumkens y colaboradores encontraron en una cohorte de pacientes hospitalizados que hasta el 14% cursaban con exacerbación leve con base en estos criterios.<sup>438</sup> Es razonable considerar que algunos de los pacientes con exacerbación moderada y todos aquellos con exacerbación grave sean considerados para hospitalización, particularmente si el cuadro de exacerbación pone

**Tabla 23:** Consideraciones para manejo ambulatorio en exacerbación de EPOC.

- Pacientes con criterios de exacerbación leve de acuerdo con la propuesta Roma (gravedad de exacerbación).
- Sin confusión, disnea leve y buenas condiciones generales con buen nivel de actividad.
- Nivel de conciencia normal, sin taquipnea ( $\text{FR} < 24$  rpm) ni taquicardia ( $\text{FC} < 95$  lpm), buena coloración (no cianosis) y sin edema periférico.
- Sin comorbilidades o éstas están estables y bien controladas.
- Sin dependencia de oxígeno o no requiere más que un aumento discreto para mantener adecuada oxigenación ( $\text{SpO}_2 > 88\%$ ).
- Si se cuenta con imagen de tórax, sin otros hallazgos fuera de los propios de la EPOC.
- Si se cuenta con PCR, debe ser  $< 10$  mg/dL.
- Circunstancias sociales adecuadas: apoyo familiar, acceso a medicamentos y a mayores recursos de salud en caso necesario.

Criterios modificados de acuerdo con las guías GOLD 2025 y NICE 2019.<sup>108,148</sup>

FC = frecuencia cardíaca. FR = frecuencia respiratoria. lpm = latidos por minuto. PCR = proteína C reactiva. rpm = respiraciones por minuto.

**Tabla 24:** Criterios de manejo hospitalario en personas con exacerbación de EPOC.

Criterios para considerar hospitalización	Criterios para cuidados críticos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas graves como disnea en reposo, taquipnea significativa, caída de la oxigenación y alteraciones del estado de alerta.</li> <li>• Insuficiencia respiratoria aguda (<math>\text{PaO}_2 &lt; 50</math> mmHg y/o <math>\text{pH} &lt; 7.35</math>).</li> <li>• Signos de reciente aparición como cianosis y edema periférico.</li> <li>• Falta de mejoría con el manejo inicial ambulatorio (<math>&lt; 24</math> horas).</li> <li>• Necesidad de apoyo respiratorio: puntas nasales de alto flujo o ventilación no invasiva.</li> <li>• Comorbilidad grave (diagnósticos diferenciales): insuficiencia cardíaca, infarto agudo al miocardio, tromboembolia pulmonar, neumonía, neumotórax, derrame pleural, otras).</li> <li>• Cuidados domiciliarios insuficientes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea grave sin respuesta al manejo inicial.</li> <li>• Cambios en el estado mental y de alerta (confusión, letargia o coma).</li> <li>• Empeoramiento grave de la hipoxemia (<math>\text{PaO}_2 &lt; 40</math> mmHg) o acidosis respiratoria grave (<math>\text{pH} &lt; 7.25</math>).</li> <li>• Indicación de ventilación mecánica invasiva.</li> <li>• Inestabilidad hemodinámica y/o requerimiento de vasopresores.</li> </ul>

Criterios de hospitalización modificados de las recomendaciones de las guías GesEPOC 2021<sup>380</sup> y GOLD 2025.<sup>3</sup>

en riesgo la vida del paciente. Sin embargo, GOLD 2025 hacen énfasis en la falta de consenso global para definir los criterios de admisión hospitalaria más allá del escenario grave. El paciente debe de manejarse en un lugar que cuente con los recursos para su adecuada monitorización y atención. La terapia intensiva debe ser considerada en pacientes con insuficiencia respiratoria grave, que requieran apoyo ventilatorio invasivo y/o hemodinámico.<sup>3</sup> Es posible que la incorporación de la Propuesta Roma a la guía GOLD desde 2023, favorezca la generalización de los criterios y definiciones de exacerbación, incluyendo la gravedad de esta y las indicaciones de hospitalización.<sup>24</sup>

### Tratamiento farmacológico de la exacerbación de EPOC

#### Pregunta 22: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los fármacos empleados para la exacerbación de EPOC?

Recomendaciones		
1	Todas las intervenciones farmacológicas en el manejo ambulatorio u hospitalizado de la exacerbación de EPOC son efectivas y seguras, por lo tanto, deben ser iniciadas en todos los niveles de atención de acuerdo con la gravedad de la exacerbación.	Evidencia 1+ Recomendación A
2	<p><b>Broncodilatadores:</b></p> <p>1. Los broncodilatadores de corta duración son parte fundamental del manejo de la exacerbación de EPOC en todos los niveles de atención, ya que mejoran los síntomas y la función pulmonar. Se recomienda la administración preferentemente por vía inhalada (con o sin cámara espaciadora) de salbutamol (400 a 600 g cada 4 a 6 h) y/o bromuro de ipratropio (80 a 120 g cada 4-6 h); la dosis nebulizada de salbutamol es de 2.5 a 5 mg de salbutamol y/o 0.5 a 1 mg de bromuro de ipratropio cada 4 a 6 h, sin que haya diferencia significativa entre las vías de administración, inhalada (dosis medida presurizada) versus nebulizada, pero siempre que sea posible debe preferirse la vía inhalada.</p> <p>2. No existen estudios clínicos para recomendar la continuidad o la suspensión de los broncodilatadores</p>	Evidencia 1++ Recomendación A

	<p>de larga duración durante la exacerbación de EPOC, por lo que la decisión debe ser individualizada a juicio del profesional médico. En caso de suspenderse durante la agudización en segundo y tercer nivel de atención deberán ser reiniciados lo antes posible.</p> <p>3. No se recomienda el uso rutinario de broncodilatadores como las metilxantinas (teofilina o aminofilina) debido a una efectividad terapéutica reducida y a efectos secundarios significativos.</p>	
3	<p><b>Corticosteroides:</b></p> <p>1. En toda persona con exacerbación de EPOC moderada o grave en todos los niveles de atención, se recomienda el uso de esteroide sistémico oral como prednisona oral 30 a 40 mg (preferentemente) o deflazacort (45 a 60 mg) o su equivalente intravenoso (metilprednisolona 40 mg) habitualmente durante no más de cinco días (sin dosis de reducción). Se debe considerar que el uso prolongado de esteroide aumenta el riesgo de neumonía y mortalidad.</p> <p>2. Una alternativa en pacientes seleccionados puede ser budesonida nebulizada (1,500 a 2,000 µg cada 6-8 h), aunque su uso puede estar limitado por un costo mucho más elevado comparado con el esteroide oral.</p> <p>3. No se recomienda el uso de esteroides de depósito intramuscular (dexametasona y betametasona).</p>	Evidencia 1++ Recomendación A
4	<p><b>Antibióticos:</b> se recomienda el uso de antibióticos en personas con exacerbación de EPOC que presenten incremento del volumen del esputo y/o purulencia. Se sugiere considerar como elección empírica amoxicilina con ácido clavulánico, macrólidos, cefalosporinas (segunda y tercera generación) o fluoroquinolonas en algunos pacientes seleccionados. Siempre que sea posible, se deben obtener</p>	Evidencia 1+ Recomendación A



	cultivos de expectoración para aislamiento y tratamiento específico de los gérmenes causales.	
5	<b>Biomarcadores para antibióticos:</b> en los pacientes con exacerbación de EPOC en segundo y tercer nivel de atención, se recomienda el uso (cuando estén disponibles) de PCR (> 15 mg/mL) y/o procalcitonina (> 0.76 ng/mL) como biomarcadores de utilidad para la indicación de antibióticos.	Evidencia 2+ Recomendación B

### Análisis de la evidencia

La mayoría (80%) de los pacientes con síndrome de agudización de EPOC son tratados satisfactoriamente de manera ambulatoria. Cuando los pacientes con exacerbación requieren de hospitalización, el manejo con broncodilatadores, corticoesteroides y antibióticos es similar y fundamental como en los casos ambulatorios, así como el tratamiento y control de las distintas comorbilidades, las cuales deben ser consideradas de acuerdo con las características de cada paciente.<sup>4,25</sup>

**Broncodilatadores.** El uso de broncodilatadores de corta duración son piedra angular en el manejo del síndrome de agudización de EPOC de acuerdo con las GPC.<sup>3,4,23,25</sup> Los  $\beta_2$  agonistas de corta duración mejoran los síntomas de la agudización y mejoran la función pulmonar ( $FEV_1$ ) al activar los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos, lo que relaja el músculo liso de las vías aéreas, con el incremento del AMPc y evitando la broncoconstricción. Sin embargo, no existe una evidencia rigurosa sobre el uso de broncodilatadores de corta acción en pacientes hospitalizados por exacerbación aguda de EPOC. Tras analizar 10 ensayos clínicos en una revisión sistemática, no se encontraron diferencias significativas en los resultados, como dosis, método de administración o tipo de agonista- $\beta_2$  utilizado de corta acción (SABA). Sin embargo, se observó un aumento en los efectos secundarios cardíacos con dosis más altas de SABA.<sup>441</sup>

Las alternativas para la administración de  $\beta_2$  agonistas de corta duración con o sin antimuscarínicos incluyen dispositivos presurizados de dosis medida (con o sin cámara de inhalación) o mediante dispositivos de nebulización; una RS de Cochrane en 2016 no encontró evidencia de alguna diferencia entre estos métodos de administración en exacerbación de EPOC.<sup>442</sup> De acuerdo con GesEPOC 2021, las dosis recomendadas son: salbutamol (400 a 600 g/4 a 6 h y para ipratropio de 80 a 120 g/4-6 h. La dosis nebulizada es 2.5 a 5 mg de salbutamol y/o 0.5 a 1 mg de ipratropio cada 4-6 h (Soler-Cataluna, 2009 #2156). La guía GOLD 2025 establecen que, aunque no hay revisiones sistemáticas

ni ECC, el uso de broncodilatadores se sigue considerando como el tratamiento inicial para el manejo agudo de las exacerbaciones.<sup>3</sup> No hay estudios clínicos que hayan evaluado el uso de broncodilatadores de larga acción ( $\beta_2$  agonistas o antimuscarínicos) en pacientes con exacerbación; sin embargo, sugieren mantener su uso en manejo ambulatorio o retomarlos tan pronto el paciente haya sido dado de alta del hospital. El uso de broncodilatadores como las metilxantinas, teofilina o aminofilina, no se recomiendan en estos pacientes debido a efectos secundarios significativos y una ventana terapéutica reducida. Las guías recomiendan que, en el caso de haberse elegido la terapia nebulizada como método de administración en hospitalización, se sugiere el uso de terapia nebulizada impulsada por aire comprimido en lugar de oxígeno para evitar el riesgo de incrementar la  $PaCO_2$  asociado a administración de broncodilatadores y oxígeno simultáneamente.<sup>3</sup>

**Corticosteroides.** GOLD 2025 establece que los corticosteroides sistémicos acortan el tiempo de recuperación, mejoran la función pulmonar ( $FEV_1$ ), mejoran la oxigenación, disminuyen el riesgo de recaída y de fracaso al tratamiento, y reducen el tiempo de hospitalización. La dosis recomendada es de 40 mg de prednisona o su bioequivalencia al día durante cinco días. La vía de administración oral es similar a la parenteral en cuanto a eficacia. Algunos estudios sugieren que el uso por mayor tiempo podría incrementar el riesgo de neumonía, sepsis y muerte, aún usados en bolos parenterales, y que son menos eficaces en pacientes con un conteo menor de eosinófilos en sangre.<sup>3</sup>

Lineamientos internacionales como las GPC NICE 2019 recomiendan el uso de prednisona o su bioequivalencia a dosis de 30 mg diarios por 7-14 días,<sup>63</sup> las GPC ATS/ERS<sup>435</sup> recomiendan el uso de prednisona o su bioequivalencia a dosis de 30-40 mg diarios por 10-14 días, las GPC canadienses recomiendan el uso de prednisona o su bioequivalencia a dosis de 25-50 mg diarios por 10-14 días. El estudio REDUCE, un ensayo multicéntrico en cinco hospitales universitarios suizos, comparó por intención de tratar y por protocolo, la no inferioridad de 40 mg de prednisona diaria durante cinco versus 14 días. No se observaron diferencias en el índice de recaídas a mediano y largo plazo. El tratamiento corto de cinco días resulta en un desempeño clínico no inferior, representa una menor dosis acumulada de prednisona y reduce los efectos adversos y hospitalizaciones a corto plazo.<sup>3,166</sup>

Woods y colaboradores publicaron una RS que evaluó la eficacia y seguridad de los corticosteroides comparados con placebo en pacientes con exacerbación de EPOC.<sup>166,443</sup> Los autores concluyen que la evidencia científica soporta el hecho de que los corticosteroides sistémicos son eficaces en el tratamiento de las exacerbaciones de EPOC, mejoran los síntomas y los flujos aéreos, previenen la falla

del tratamiento y las recaídas, y disminuyen la estancia hospitalaria, por lo tanto, se han posicionado como parte del estándar de manejo en estos pacientes. Asimismo, se debe considerar la dosis efectiva más baja y la duración más corta del tratamiento.

Una RS publicada por Walters y asociados en 2014 con la Colaboración Cochrane tuvo como finalidad evaluar el impacto del uso de los corticosteroides sistémicos para el tratamiento de las exacerbaciones de EPOC, además de comparar la eficacia entre las distintas vías de administración sistémica. Los autores incluyeron 16 ECC (1,787 participantes) cuya edad promedio fue de 68 años y una FEV<sub>1</sub> promedio de 40% en comparación a la predicha. La calidad de los estudios fue en general calificada como alta, con un riesgo de sesgo bajo o desconocido. Los resultados del metaanálisis mostraron que el uso de corticosteroides disminuye el riesgo de falla al tratamiento a la mitad con una duración promedio de 14 días (RM 0.48, IC95% 0.35-0.67) con una calidad de la evidencia alta y un NNT (número necesario a tratar) de nueve para evitar una falla a tratamiento. Se mostró también una disminución del riesgo de recaída (cociente de riesgo [CR] 0.78, IC95% 0.63-0.97). No hubo diferencias en la mortalidad a los 30 días (RM 1.00, IC95% 0.60-1.66). La función pulmonar mostró diferencias positivas a las 72 horas (DM 140 mL, IC95% 90-200). Respecto a la seguridad del tratamiento, se observó un incremento de la ocurrencia de eventos adversos (RM 2.33, IC95% 1.59-3.43), hiperglicemia (RM 2.79, IC95% 1.86-4.19). El modo de administración demostró que no hubo diferencias entre los pacientes que recibieron los corticosteroides orales de los parenterales respecto a la mayoría de los desenlaces, aunque si hubo más efectos secundarios en la administración parenteral (hiperglicemia: RM 4.89, IC95% 1.20-19.94).<sup>444</sup>

El uso de dosis altas de budesónida nebulizada 1,500 a 2000  $\mu$ g tres o cuatro veces al día<sup>445-447</sup> e incluso inhalada también en dosis altas y combinada con formoterol (320/9.0  $\mu$ g cada 6 h) (Stallberg, 2009 #2) ha demostrado ser tan efectiva como el esteroide sistémico en algunos ECC y en pacientes seleccionados con exacerbación de la EPOC. Sin embargo, las dosis elevadas y su frecuencia de administración pueden influir en la decisión de elección de este tratamiento, debido a un costo mucho mayor comparado con el esteroide oral.<sup>3</sup>

**Antibióticos.** La evidencia científica que soporta el uso de los antibióticos sistémicos en pacientes con exacerbación de EPOC ha sido cuestionada debido a que los estudios no han contado con un diseño controlado, han carecido de una adecuada clasificación de los pacientes y, en muchas ocasiones, no han logrado establecer una diferenciación entre pacientes con EPOC versus pacientes con bronquitis crónica. La guía GOLD 2025 establece que

los antibióticos sistémicos han demostrado beneficios en pacientes que cuentan con datos clínicos de una infección bacteriana subyacente, incremento de esputo purulento; se ha mostrado que la característica de la secreción tiene una sensibilidad de 94.4% y una especificidad de 52% para una carga bacteriana importante.<sup>3,448</sup> Estos lineamientos, además de GMEPOC y ALAT 2014, recomiendan el uso de antibióticos en pacientes con exacerbación de EPOC que presenten estos tres rasgos clínicos: incremento de la disnea, incremento del volumen del esputo y de la purulencia, o si presentan dos síntomas cardinales, mientras que uno de ellos sea incremento de la purulencia; o que requiere ventilación mecánica (invasiva o no invasiva). Recomiendan el uso de 5-7 días de tratamiento, ya que la evidencia para uso más prolongado (10-14 días) no ha demostrado beneficios adicionales y aumenta el riesgo de resistencia bacteriana y de presentar eventos adversos asociados.<sup>3,25</sup> La selección del antibiótico debe de hacerse considerando los patrones de resistencia bacteriana locales de manera empírica. Se sugiere considerar amoxicilina con ácido clavulánico, macrólidos (azitromicina), cefalosporinas (segunda y tercera generación) o fluoroquinolonas, en algunos pacientes seleccionados. Es importante considerar el cultivo de esputo o aspirado bronquial en pacientes con exacerbaciones frecuentes, con obstrucción grave o que requirieron ventilación mecánica.

Una RS publicada por Vollenweider y asociados con la colaboración de Cochrane tuvo como objetivo evaluar el beneficio de los antibióticos en el manejo de las exacerbaciones de EPOC. Los autores incluyeron 19 ECC con 2,663 participantes (11 estudios con pacientes manejados ambulatoriamente, siete con enfermos hospitalizados y uno con pacientes en UCI). Los resultados de los metaanálisis mostraron que, en pacientes ambulatorios (exacerbaciones leves a moderadas, nivel de evidencia de baja calidad), el uso de antibióticos reduce el riesgo de falla a tratamiento entre siete días y un mes de haber iniciado el tratamiento (RR 0.72, IC95% 0.56-0.94); fueron pocos los estudios en donde se evaluó mortalidad y reexacerbaciones. Respecto a los pacientes hospitalizados (nivel de evidencia de moderada calidad), no demuestra una reducción en el riesgo de falla a tratamiento (RR 0.65, IC95% 0.38-1.12) ni en la mortalidad (RM 2.48, IC95% 0.94; 6.55). El análisis con pacientes en UCI mostró un efecto significativo en la disminución del riesgo de falla a tratamiento (RR 0.19, IC95% 0.08-0.45) y disminución de la mortalidad (RM 0.21, IC95% 0.06-0.72). La conclusión de los autores es que los antibióticos sistémicos parecen tener efectos benéficos, aunque no muy consistentes, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados, y particularmente, en pacientes tratados en la UCI.<sup>448</sup>

**Biomarcadores para antibióticos.** Hoult y colaboradores<sup>449</sup> publicaron una RS en 2022 que tuvo como objetivo

evaluar la precisión diagnóstica de los distintos biomarcadores para diferenciar las exacerbaciones asociadas a infección bacteriana. De aquellas asociadas a infecciones virales. Los resultados de la revisión mostraron los siguientes resultados:

**Proteína C reactiva:** hubo 28 estudios clínicos, los resultados del metaanálisis mostraron que las exacerbaciones asociadas a infección bacteriana tuvieron valores más altos de PCR (DM 29.44, IC95% 13.02-45.87). Diversos estudios han intentado encontrar un punto de corte que ayude a la toma de decisiones, y solamente el propuesto por Hassan (15 mg/L) resultó en una sensibilidad de 95.5% y una especificidad de 100% en su estudio clínico con 30 pacientes.

**Procalcitonina sérica:** los autores incluyeron 17 estudios clínicos, de los cuales 15 mostraron resultados numéricos y 11 encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a concentraciones altas de procalcitonina sérica en pacientes con exacerbación asociada a infección bacteriana. Los resultados de los metaanálisis mostraron diferencia significativa en los valores de la procalcitonina sérica en aquellos pacientes con exacerbación asociada a infección bacteriana (DMP 0.76 ng/mL, IC95% 0.16-1.36 ng/mL). Algunos autores sugieren un punto de corte de 0.76 ng/mL que resulta en una sensibilidad de 78.95% y una especificidad de 92.5%.

Otros biomarcadores evaluados en esputo fueron la interleucina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , por sus siglas en inglés) y la IL-1B en esputo, IL-6, mieloperoxidasa y elastasa de neutrófilos. Sin embargo, son de uso muy limitado en el ambiente clínico general, y los resultados fueron no significativos o insuficientes, por lo que la evidencia no pudo demostrar de manera consistente que tuvieran un valor diagnóstico.

## Oxigenoterapia y apoyo ventilatorio en exacerbación

### Pregunta clínica 23: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia con oxígeno y el apoyo ventilatorio en el manejo de los pacientes con exacerbación de EPOC?

Recomendaciones		
1	<b>Evaluación:</b> 1. Todo paciente con sospecha de exacerbación de EPOC moderada o grave (Propuesta Roma) en segundo o tercer nivel de atención, debe ser óptimamente evaluado con gasometría arterial para determinar su estado de oxigenación (SaO <sub>2</sub> y PaO <sub>2</sub> ),	Evidencia 4 Recomendación D

	el nivel de hipercapnia (PaCO <sub>2</sub> ) y su estado ácido-base (pH y HCO <sub>3</sub> ). La oximetría de pulso (SpO <sub>2</sub> ) y la gasometría venosa son alternativas menos difíciles y dolorosas de obtener; la gasometría venosa es confiable para evaluar la retención de CO <sub>2</sub> y el estado ácido-base (PCO <sub>2</sub> , pH y HCO <sub>3</sub> ). 2. El seguimiento de los pacientes sin hipercapnia puede llevarse a cabo con oximetría de pulso. En los pacientes con falla respiratoria, hipercapnia y acidosis, la gasometría debe repetirse de manera regular, de acuerdo con la respuesta al tratamiento y hasta que alcancen estabilidad.	
2	<b>Terapia con oxígeno:</b> 1. Se debe administrar la terapia con oxígeno de manera controlada para mantener una SpO <sub>2</sub> de 88 a 92%; esto se suele lograr con flujos de 1.0 a 3.0 L/min por puntas nasales o con concentraciones de oxígeno de 24 a 28% con máscaras oronasales tipo Venturi. 2. Si el paciente se encuentra con hipercapnia, las nebulizaciones deben administrarse con aire comprimido (sin oxígeno) para evitar su empeoramiento (mayor hipercapnia y narcosis); si se requiere, se puede administrar oxigenoterapia adicional por puntas nasales.	Evidencia 2++ Recomendación C  Evidencia 4 Recomendación D
3	<b>Puntas nasales de alto flujo (PNAF):</b> en pacientes con agudización grave de EPOC (Propuesta Roma) con hipoxemia grave e hipercapnia aguda y acidosis respiratoria se debe considerar inicialmente la terapia con oxígeno con puntas nasales de alto flujo (PNAF) de 30 a 60 L/min, de acuerdo con su disponibilidad en los sistemas de salud. Si bien su efectividad es similar a la oxigenoterapia convencional y a la ventilación no invasiva en cuanto a los principales desenlaces (valores gasométricos, índices de intubación y mortalidad), puede disminuir la hipercapnia	Evidencia 2– Recomendación C

	y tiene menos eventos adversos. Existe evidencia de que no hay diferencias significativas entre las PNAF y la ventilación no invasiva, pero su uso como primera opción reduce la necesidad de ventilación no invasiva.	
4	<b>Ventilación no invasiva (VNI):</b> es la ventilación de primera elección en pacientes con exacerbación de EPOC que no se beneficiaron o estabilizaron con PNAF. Esta modalidad de tratamiento evita o reduce significativamente el riesgo de intubación orotraqueal (tasa de éxito de 80 a 85%). La VNI acorta la estancia hospitalaria, reduce complicaciones, la mortalidad y baja los costos de atención, también es de utilidad en el proceso de retiro de ventilación mecánica invasiva.	Evidencia 2++ Recomendación B
5	<b>Ventilación mecánica invasiva (VMI):</b>  1. Su indicación actual de forma generalizada es la falla de la VNI. Debe decidirse con base en la reversibilidad del evento precipitante, los deseos del paciente y la disponibilidad de recursos y cuidados críticos. Está asociada a mayor morbilidad y mortalidad, así como a mayor estancia hospitalaria, particularmente en pacientes con baja reserva respiratoria ( $FEV_1 < 30\%$ ) y la asociación con comorbilidades.  2. Siempre que sea posible, ante la posible indicación de VMI es fundamental revisar los deseos del paciente con respecto a cuidados paliativos y apoyo al final de la vida para evitar decisiones difíciles de la familia y del equipo médico (ver recomendaciones de cuidados paliativos).	Evidencia 1+ Recomendación B

### Análisis de la evidencia

**Terapia con oxígeno.** La administración de oxígeno es un componente fundamental del tratamiento de los pacientes con exacerbación de EPOC moderada (Propuesta Roma) quienes muestran hipoxemia significativa ( $PaO_2 < 60$  mmHg y/o  $SpO_2 < 88\%$ ). En condiciones óptimas, se debe

realizar la medición de gases arteriales con la finalidad de evaluar la retención de  $CO_2$  y el estado ácido-base.<sup>3,380</sup> La gasometría venosa puede ser una alternativa menos difícil y dolorosa de obtener, así como confiable para la medición de  $PCO_2$ , pH y  $HCO_3^-$ .<sup>3,450</sup> La terapia con oxígeno está indicada para alcanzar una meta de saturación de oxígeno entre el 88-92%.<sup>3,380</sup> Se debe administrar oxígeno de manera controlada y evitando elevadas concentraciones ( $FiO_2 > 28\%$ ) ya que pueden favorecer la retención de  $CO_2$  y la narcosis con empeoramiento progresivo. Por lo general, esto se logra con el uso de puntas nasales a bajos flujos de oxígeno (1.0 a 3.0 L/min) o con máscaras oronasales tipo Venturi con concentraciones de oxígeno ( $FiO_2$ ) de 24 a 28%. Si el paciente se encuentra con hipercapnia, las nebulizaciones se deben administrar con aire comprimido (sin oxígeno) y se puede administrar oxigenoterapia adicional simultánea por puntas nasales.

**Puntas nasales de alto flujo (PNAF).** Si bien la oxigenoterapia convencional sigue siendo el método más empleado de soporte en pacientes con EPOC, el flujo de oxígeno es limitado y algunos reportes lo han asociado con un riesgo incrementado de requerir ventilación invasiva y apoyo ventilatorio mecánico en acidosis respiratoria. Las PNAF es un soporte respiratorio no invasivo diseñado para suministrar flujos entre 30-60 L/min que provee suministro de oxígeno con un dispositivo térmico, que humidifica a través de una cánula nasal especial. Este dispositivo produce una discreta presión positiva al final de la espiración, lo que disminuye el esfuerzo inspiratorio, aumenta la capacidad pulmonar y pueden reducir la hipercapnia y mejoran la calidad de vida en sujetos con EPOC estable hipercápnico.<sup>3,380</sup>

Una RS publicada por Zhang y colaboradores en 2023 tuvo como objetivo evaluar el beneficio del suministro de oxígeno mediante PNAF en comparación a la oxigenoterapia convencional en pacientes con EPOC con hipercapnia agudizada. Los autores incluyeron ocho estudios clínicos controlados, cinco de ellos con hipercapnia aguda y los otros tres con hipercapnia crónica. En los pacientes con hipercapnia aguda, el uso a corto plazo de las PNAF redujo la  $PaCO_2$  de manera significativa (DM  $-1.55$ , IC95%  $-2.85$  a  $-0.25$ ) y una reducción de la falla al tratamiento (RM 0.54, IC95% 0.33-0.88), pero no hubo diferencias significativas en la  $PaO_2$  (DM  $-0.36$ , IC95%  $-2.23$ -1.54). En la hipercapnia crónica, la PNAF no redujo la  $PaCO_2$  de manera significativa (DM  $-1.21$ , IC95%  $-3.81$ -1.39) ni la  $PaO_2$  (DM 2.81, IC95%  $-1.39$ -7.02). Las exacerbaciones mostraron reducción, aunque los autores no pudieron hacer un metaanálisis con la información debido a una alta heterogeneidad.<sup>389</sup>

Otra RS publicada por Xu y asociados también comparó el beneficio de las PNAF en comparación a la oxigenoterapia convencional y la ventilación no invasiva (VNI) y reportaron, de un total de 10 estudios clínicos, resultados

comparables entre las tres modalidades respecto al índice de intubación, mortalidad y cambios en la gasometría.<sup>390</sup> Sin embargo, las PNAF tuvieron menos eventos adversos (RM 0.12, IC95% 0.06-0.28) y redujo la necesidad de VNI de manera significativa (RM 0.57, IC95% 0.35-0.91). Otra RS publicada por Duan y su equipo mostraron resultados similares.<sup>391</sup>

**Ventilación no invasiva (VNI).** Gold 2025 establece que la VNI es el tratamiento ventilatorio estándar para los pacientes hospitalizados debido a una exacerbación de EPOC y falla respiratoria aguda, ya que tiene tasas de éxito de 80 a 85% en diferentes ensayos.<sup>3</sup> Revisiones y metaanálisis previos han analizado el impacto de la VNI sobre la mortalidad en situaciones agudas, así como su efecto en la disnea durante las exacerbaciones agudas y en el manejo del fallo respiratorio.<sup>451</sup>

Una revisión de Cochrane comparó la eficacia de la VNI y el tratamiento estándar en adultos con insuficiencia respiratoria aguda por EPOC; encontró que la VNI redujo el riesgo de mortalidad en un 46% (RR 0.54, IC95% 0.38-0.76) y el riesgo de intubación endotraqueal en un 65% (RR 0.36, IC95% 0.28-0.46), con calidad de evidencia moderada. Además, se observó una reducción en la estancia hospitalaria (-3.39 días, IC95% -5.93 a -0.85) y en la incidencia de complicaciones no relacionadas con la VNI (RR 0.26, IC95% 0.13-0.53). Se reportó mejoría en el pH y la presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) una hora después del tratamiento, pero sin mejoría en la PaCO<sub>2</sub>. Aunque se observó una tendencia hacia la mejora de la disnea, la diferencia no fue estadísticamente significativa y la intolerancia al tratamiento fue mayor con el uso de VNI.<sup>452</sup>

Peng y colaboradores<sup>453</sup> evaluaron la eficacia y seguridad de cambiar la ventilación mecánica invasiva (VMI) a VNI en pacientes listos para ser extubados, pero no para el retiro completo de la ventilación mecánica conocido como «ventana de control de infecciones pulmonares». Este período abarca de seis a siete días tras la ventilación invasiva y la administración de antibióticos, cuando la infección pulmonar está controlada y se observa una reducción de los infiltrados radiográficos, cambios en la expectoración (menos cantidad, menos tenacidad, color más claro) y al menos uno de los siguientes signos: temperatura < 37.5 °C, leucocitos < 10 × 10<sup>9</sup>/L o reducción de leucocitos en 2 × 10<sup>9</sup>/L. La VNI redujo significativamente la mortalidad (RR 0.27, IC95% 0.17-0.42, p < 0.001), la neumonía asociada al ventilador, los fracasos en el destete, las reintubaciones, la duración de la ventilación invasiva y total, así como la estancia en UCI, hospitalaria y los costos, aunque la calidad de la evidencia fue moderada a baja.

La VNI demostró reducciones significativas en las tasas de mortalidad, intubación y duración de la estancia hospitalaria en comparación con la VMI. Los diferentes modos

de VNI mostraron eficacia comparable, y los protocolos estructurados de destete redujeron las tasas de recaídas.<sup>454</sup>

**Ventilación mecánica invasiva (VMI).** Debido al elevado éxito de la VNI en pacientes con exacerbación grave de EPOC, la indicación de la VMI es precisamente el fracaso de la VNI.<sup>3</sup> Sin embargo, la VMI está asociada a mayor morbilidad y mortalidad, así como mayor estancia hospitalaria y costos relacionados con la salud. GOLD 2025 recomienda decidir la decisión de VMI con base en la reversibilidad del evento precipitante, los deseos y decisiones del paciente, y la disponibilidad de recursos y cuidados críticos. No solo la gravedad de la enfermedad pulmonar es relevante, es importante considerar las comorbilidades, ya que la mortalidad en pacientes con EPOC con falla respiratoria es menor a la mortalidad en pacientes ventilados por causas no asociadas a EPOC. Un estudio de pacientes con falla respiratoria aguda reportó una mortalidad de 17-49%. Posteriormente, se documentaron defunciones en los siguientes 12 meses particularmente en aquellos que tienen una baja reserva pulmonar desde antes de la ventilación (FEV<sub>1</sub> < 30% predicho), sin comorbilidades respiratorias. Aquellos que no tuvieron comorbilidades presentaron falla respiratoria potencialmente reversible o eran relativamente móviles y no utilizaban oxígeno y tuvieron buen desenlace. Asimismo, siempre que sea posible, es fundamental revisar los deseos del paciente con respecto a cuidados paliativos y apoyo al final de la vida para evitar decisiones difíciles de la familia y del equipo médico (ver recomendaciones de cuidados paliativos).<sup>446</sup>

## Criterios de egreso hospitalario

### Pregunta clínica 24: ¿Cuáles son los criterios de egreso hospitalaria de pacientes con exacerbación grave de EPOC?

Recomendación		
1	Se debe considerar egreso hospitalario de los pacientes con exacerbación de EPOC (segundo y tercer nivel de atención) cuando el paciente ha conseguido estabilidad clínica por un período no menor a 24 h y se han documentado los siguientes criterios: no se requiera apoyo de medicamentos parenterales y los broncodilatadores se han espaciado a una administración mayor a cada 4 h; la necesidad de oxígeno ha terminado o ha regresado a su requerimiento previo y puede implementarse de forma ambulatoria y domiciliaria;	Evidencia 1+ Recomendación A

<p>el paciente ya es autosuficiente o ha regresado a su estatus previo; los síntomas, sobre todo la disnea, se han controlado; las comorbilidades deben estar controladas o ser susceptibles de manejo domiciliario; todas las personas responsables e involucradas en el manejo y cuidado del paciente entiendan y apliquen los cuidados y el plan de tratamiento en la transición hospital-domicilio; y, se cuente con el apoyo y la atención suficiente fuera del hospital.</p>
--

### Análisis de la evidencia

Los criterios de egreso hospitalario de un paciente con exacerbación de EPOC no están universalmente estandarizados, pero incluyen una serie de parámetros que definen la estabilidad del paciente, condiciones de manejo que ya pueden ser implementadas de forma ambulatoria y domiciliaria y que reduzcan el riesgo de rehospitalización. La GPC COPD-X Plan, de la Sociedad Australiana de Tórax detalla una serie de criterios clave que se enumeran en la [Tabla 25](#).<sup>455</sup>

Una RS publicada por Ospina y colaboradores en 2017,<sup>455</sup> evaluó la eficacia de distintas estrategias de cuidados poshospitalización por exacerbación de la EPOC. Se ha identificado que una proporción importante de pacientes no reciben la información de programas bien establecidos de manejo, fallan en recibir las vacunas adecuadas, no reciben el manejo terapéutico óptimo y no establecen tratamientos formales de abandono del tabaquismo. Los autores incluyeron 14 estudios clínicos, de los cuales cuatro fueron ECC. Los elementos que fueron incluidos en los distintos programas fueron: asegurar la correcta técnica de inhalación (nueve estudios), estrategias individuales de manejo farmacológico (ocho estudios), evaluación y referimiento a terapia de rehabilitación (ocho estudios), asegurar el seguimiento (ocho estudios) y referencia a un programa de cesación de tabaquismo (siete estudios). Los resultados de los metaanálisis muestran que de los cuatro ECC se disminuyó la tasa de readmisión hospitalaria en 20%

con las estrategias de programas de alta (RR 0.80, IC95% 0.65-0.99). Este porcentaje se incrementa en los estudios observacionales (rango -6.111 a -48.5%). Sin embargo, respecto a los desenlaces secundarios, con la implementación de estos programas no se pudo demostrar disminución de la mortalidad a largo plazo (RR 0.74, IC95% 0.43-1.28), así como los valores del SGRQ (DM 1.84, IC95% -2.13-5.8).<sup>456</sup>

La guía GOLD 2025 puntualizan que no existen estándares aceptados universalmente que consideren el tiempo y criterios de alta de pacientes hospitalizados. La mortalidad de pacientes con exacerbaciones se asocia a edad incrementada, la presencia de acidosis respiratoria, la necesidad de soporte ventilatorio y comorbilidades como ansiedad y depresión. Estos lineamientos también proponen la incorporación de programas de atención para el alta bien estructurada del paciente; sin embargo, señalan que la evidencia es escasa y no han demostrado disminuir la mortalidad de estos pacientes.<sup>3</sup>

El beneficio de la rehabilitación pulmonar temprana es contradictorio; algunos estudios la han asociado a un aumento de la mortalidad, mientras que otros a un aumento de la supervivencia.<sup>3</sup> Es importante establecer una cita de seguimiento temprana (un mes) después del egreso hospitalario, ya que se ha asociado con menor riesgo de reingreso. Los pacientes que pierden ese seguimiento tienen una mortalidad incrementada a los 90 días. Otra cita de evaluación a los 90 días también es importante para evaluar la condición clínica del paciente, medicación, realizar estudios de función pulmonar y preferentemente una gasometría arterial. Estudios de imagen adicionales se pueden realizar sobre todo en pacientes que se readmiten por exacerbación de EPOC.

**Consideraciones adicionales para el manejo poshospitalario de pacientes con exacerbación grave de EPOC.** Las diferentes guías internacionales proponen de manera breve recomendaciones para el egreso y manejo poshospitalario de pacientes con exacerbación de EPOC.<sup>3</sup> Diferentes revisiones sobre el tema, como la de la Sociedad Respiratoria Europea<sup>457</sup> propone un formato para completar una lista de requerimientos de egreso,<sup>458</sup> así como una revisión sistemática de *Care Bundles* o «paquetes de cuidado» analiza el efecto de estas estrategias. A pesar de la

**Tabla 25: Puntos clave:** para egreso hospitalario de personas con exacerbación de EPOC.<sup>455</sup>

- El paciente debe de estar en una condición estable de la enfermedad y no haber requerido medicamentos parenterales en las últimas 24 horas.
- Los broncodilatadores inhalados deben de requerirse cada > 4 horas.
- El suministro de oxígeno debe haberse suspendido durante al menos 24 horas o ha regresado a su requerimiento previo y puede implementarse de forma ambulatoria y domiciliaria.
- El paciente debe estar deambulando de manera independiente y segura, en caso de que eso haya sido posible antes del evento.
- El paciente puede comer y dormir sin disnea significativa.
- Los familiares y/o cuidadores deben de haber entendido el plan de manejo farmacológico para el paciente.
- Se han hecho los arreglos y adecuaciones para el cuidado del paciente en su domicilio o lugar de estancia.

**Tabla 26: Puntos clave:** manejo poshospitalario de la exacerbación grave de EPOC.

- El egreso hospitalario posterior a una exacerbación de EPOC implica cumplir las metas y condiciones que debe alcanzar el paciente con la mayor seguridad posible; a mayor cumplimiento de estos criterios, se observa una mejor estabilidad, se facilita el seguimiento y disminuye la probabilidad de reingreso.
- Los broncodilatadores de corta acción y esteroides nebulizados son seguros y eficaces sobre todo en pacientes con deterioro cognitivo, neuromuscular o en aquellos que no alcancen un flujo inspiratorio óptimo; disminuyen las visitas médicas y los reingresos hospitalarios. Sin embargo, deben aplicarse de forma temporal para después sustituirse por terapia inhalada de mantenimiento.
- No se recomienda continuar con corticosteroides sistémicos de forma prolongada o reiniciar otro curso, a menos que el paciente no haya completado el esquema intrahospitalario.
- Se recomienda un periodo de tratamiento con triple terapia inhalada (LABA/LAMA/CEI) durante los primeros 30 días posteriores al egreso (que podría extenderse hasta por tres meses) e independientemente del esquema de tratamiento previo.
- La terapia con oxígeno se debe mantener mientras el paciente no alcance niveles aceptables de oxigenación ( $\text{PaO}_2 \geq 55$  mmHg o  $\text{SpO}_2 \geq 88\%$  en reposo y al aire ambiente). En todos los pacientes con nueva prescripción o terapia previa, se debe reevaluar su requerimiento al mes y a los 3 meses.
- Se recomienda la rehabilitación pulmonar de forma temprana, personalizada y supervisada, y debe incluir educación y apoyo nutricional hasta que el paciente alcance el mayor beneficio; reduce el riesgo de readmisión, mejora la capacidad pulmonar, la resistencia física, los síntomas y la calidad de vida.
- Se recomienda ajustar la terapia inhalada a terapia dual o de triple terapia de forma permanente, ya que reducen el riesgo de exacerbaciones, el uso de recursos y costes sanitarios.
- Se debe revisar y completar el esquema de vacunación del paciente de acuerdo con las recomendaciones (GMEPOC 2025), de ser posible deben administrarse previo al egreso.

heterogeneidad de los estudios, tienen un efecto benéfico a corto y mediano plazo en términos de mejoría de los síntomas, la calidad de vida y los reingresos hospitalarios, pero sin impacto en mortalidad.<sup>456</sup> Estas recomendaciones pueden ayudar a definir los aspectos que requieren de mayor atención en la transición de los cuidados del hospital al domicilio; período en el que ocurren la mayor parte de las eventualidades respiratorias, cardiovasculares y de otro tipo. Recientemente, se ha publicado un consenso formal de expertos de México específico para el manejo poshospitalario de pacientes con exacerbación grave; un período particularmente de alto riesgo de morbilidad en la evolución natural de la EPOC.<sup>459</sup> Estas recomendaciones se resumen en la [Tabla 26](#) y tienen la finalidad de disminuir el riesgo de recaída, readmisión y muerte a corto y largo plazo, así como optimizar costos relacionados.

### Cuidados paliativos

#### Pregunta 25: ¿Cuáles son las medidas efectivas para los cuidados paliativos y de apoyo al final de la vida de los pacientes con EPOC?

Recomendaciones		
1	Los cuidados paliativos y en el final de la vida de las personas con EPOC deben aplicarse por todo profesional de la salud responsable de su atención, ya que disminuyen la carga de los síntomas y la demanda de atención de urgencias.	Evidencia 1+ Recomendación A

2	No existen variables ni instrumentos pronósticos para predecir una sobrevida deficiente en las personas con EPOC; por lo que los cuidados paliativos deben establecerse a la brevedad posible en condiciones graves, mal pronóstico para la vida, presencia de síntomas refractarios y, sobre todo, ante las necesidades y decisiones del paciente.	Evidencia 2– Recomendación C
3	Los cuidados paliativos y todas las medidas de apoyo al final de la vida se deben platicar y decidir con el paciente y sus familiares de la manera más clara y detallada posible, por lo que una comunicación efectiva y adecuada es fundamental. Dentro de las decisiones más importantes se deben de incluir el sitio de atención y desenlace (hospital o domicilio), la decisión de voluntad anticipada, el nivel de soporte vital y las maniobras de resucitación.	Evidencia 2++ Recomendación B
4	El plan de manejo de cuidados paliativos en cuanto a medidas farmacológicas y no farmacológicas debe ser claro y estar documentado. Además, se debe revisar con pacientes, familiares y cuidadores, así como otros profesionales de salud para asegurar el respeto pleno a las decisiones del paciente.	Evidencia 2++ Recomendación B

5	Las medidas y los temas relacionados con los cuidados paliativos deben abarcar el manejo y control de los síntomas, principalmente la disnea, el estado nutricional, la ansiedad y depresión, así como rehabilitación pulmonar y educación.	Evidencia 1++ Recomendación A
6	Las intervenciones farmacológicas que se deben considerar para manejo de los síntomas (disnea, ansiedad, depresión y fatiga) incluyen broncodilatadores, antiinflamatorios corticoesteroides sistémicos, medicamentos opiáceos ( morfina) o benzodicepinas, oxigenoterapia, apoyo nutricional, alto flujo, ventilación invasiva o no invasiva. Estas medidas son controvertidas, pero ayudan a mejorar los síntomas.	Evidencia 1+ Recomendación A
7	Como parte de los cuidados paliativos se deben considerar las intervenciones no farmacológicas, ya que pueden mejorar los resultados psicológicos y físicos. Incluyen terapia cognitivo conductual, acupuntura, estrategias de respiración, musicoterapia y atención plena. Aunque sin evidencia suficiente, se consideran seguros y proactivos y son parte de un modelo integral y multidisciplinario de atención.	Evidencia 2++ Recomendación B

### Análisis de la evidencia

Los cuidados paliativo en las personas con EPOC se deben recomendar debido a que buscan aliviar el sufrimiento al abordar problemas físicos, psicosociales y espirituales.<sup>460</sup> Sin embargo, su implementación suele ser difícil debido a la baja evidencia de su efectividad.<sup>460,461</sup> Las GPC enfatizan la prioridad de integrar el cuidado paliativo para la reducción del sufrimiento, mediante un control efectivo de los síntomas.<sup>143,462</sup> Las recomendaciones actuales para considerar el inicio del cuidado paliativo en pacientes con EPOC a menudo se basan en un pronóstico esperado desfavorable; la decisión de qué pacientes con EPOC deben comenzar los cuidados paliativos y en qué momento es controvertida.<sup>463,464</sup> La Sociedad Europea de Neumología (ERS por sus siglas en inglés) recomienda considerar el cuidado paliativo cuando se identifiquen necesidades físicas, psicológicas, sociales o existenciales a través de una evaluación integral de necesidades de cada sujeto.<sup>465</sup>

Una revisión sistemática y metaanálisis evaluó la asociación entre cuidados paliativos, uso de atención de ur-

gencias, calidad de vida y carga de síntomas en pacientes con enfermedades no oncológicas, incluyendo EPOC. Se observó que los cuidados paliativos se asociaron significativamente con menor uso de urgencias y menor carga de síntomas en comparación con el tratamiento convencional, aunque no hubo diferencias en la calidad de vida.<sup>466</sup> La investigación de alta calidad sobre los costos de las intervenciones y los resultados económicos en cuidados paliativos es limitada.<sup>467</sup>

Dentro de diferentes contextos de cuidado, se han implementado tanto evaluaciones de cuidados paliativos a corto plazo como intervenciones de cuidados paliativos longitudinales con coordinación del cuidado. Las características más valoradas de las intervenciones de cuidados paliativos para pacientes con EPOC incluyen el acceso directo a un profesional para apoyo, una relación continua con él y la educación sobre la disnea. Existen efectos positivos en aspectos como la planificación anticipada de cuidados y el control percibido de los síntomas y el autocontrol.<sup>461</sup>

**Manejo de la disnea.** El tratamiento inicial de la disnea en pacientes con EPOC avanzada consiste en evaluar y abordar las causas subyacentes. Factores como broncoespasmo, derrame pleural, edema pulmonar, embolia pulmonar, hipoxemia e infección pueden contribuir al agravamiento de la disnea. Para mejorar la disnea grave, se pueden emplear medicamentos como opioides, oxígeno y/o benzodiazepinas.

**Opioides.** Se ha recomendado el uso de opioides, como la morfina, como opción terapéutica para la disnea crónica cuando persiste a pesar de la optimización del tratamiento de la enfermedad y la implementación de terapias no farmacológicas. Distintos estudios, incluyendo un metaanálisis de Cochrane, han reportado nivel de evidencia de baja calidad sobre los beneficios de los opioides en el tratamiento de la disnea refractaria y en la mejora de la calidad de vida en pacientes con enfermedades avanzadas y terminales.<sup>468</sup> Es importante señalar que los mecanismos mediante los cuales los opioides reducen la sensación de disnea aún no se comprenden completamente, y su uso aumenta la frecuencia de efectos secundarios como náuseas, vómitos, estreñimiento y somnolencia.<sup>469</sup> Particularmente en pacientes con EPOC, el uso de opioides mejora la disnea, pero no la capacidad de ejercicio.<sup>470</sup>

En pacientes con EPOC y disnea crónica grave, un ensayo clínico controlado mostró que la morfina de liberación prolongada en distintas dosis (por ejemplo, 8 mg/día o 16 mg/día) no redujo significativamente la intensidad de la disnea después de una semana de tratamiento en comparación con el placebo.<sup>471,472</sup> Esto contrasta con los resultados observados por Verberkt y colaboradores, quienes reportaron que la morfina oral de liberación prolongada en dosis bajas



y administrada de manera regular durante cuatro semanas mejoró la disnea en pacientes con EPOC con grados 3-4 en la escala mMRC, así como el estado de salud, sin afectar el PaCO<sub>2</sub> ni provocar efectos adversos graves.<sup>473</sup>

**Benzodiazepinas.** Las benzodiazepinas se utilizan ampliamente para aliviar la disnea en enfermedades avanzadas y son frecuentemente recomendadas en la literatura. No obstante, un análisis de Cochrane realizado en 2016, que incluyó a 214 participantes con cáncer avanzado o EPOC, no encontró un efecto favorable de las benzodiazepinas en el alivio de la disnea en comparación con placebo, midazolam, morfina o prometazina (ocho estudios, 214 participantes).<sup>474</sup>

**Oxígeno.** Existen diferentes opiniones sobre los beneficios y cargas del uso de oxígeno paliativo. El uso de oxígeno puede implicar distintos objetivos terapéuticos tanto para los pacientes como para los cuidadores. Estas percepciones deben ser consideradas al prescribir oxígeno para el alivio de la disnea crónica en pacientes que no cumplen con los requisitos para oxigenoterapia a largo plazo.<sup>475,476</sup>

**Ansiedad y depresión.** La ansiedad y la depresión son comunes hasta en la mitad de los pacientes con EPOC, y a menudo no reciben tratamiento.<sup>476</sup> Estos trastornos causan un impacto significativo en la calidad de vida y están relacionados con un mayor riesgo de exacerbaciones y mortalidad. Pueden estar vinculados a la disnea refractaria y se beneficiarían de un enfoque terapéutico integral; sin embargo, factores como hospitalizaciones previas y el tabaquismo también contribuyen a su desarrollo.<sup>477</sup> Un enfoque de atención multidisciplinario, que incluya a los clínicos de cuidados paliativos y al médico de atención primaria, podría facilitar una dosificación segura y el monitoreo de efectos secundarios del uso de antidepresivos o ansiolíticos.

Se ha propuesto que las intervenciones psicosociales podrían ser un complemento eficaz al tratamiento médico en la EPOC. Una RS y metaanálisis indicó que, al analizar los diferentes tipos de intervención, la terapia cognitivo-conductual resultó ser efectiva para mejorar los resultados psicológicos.<sup>478</sup> Otros metaanálisis respaldan la intervención psicosocial como una herramienta adicional valiosa en el enfoque multidisciplinario del cuidado respiratorio, con el potencial de mejorar tanto los resultados psicológicos como físicos.<sup>479</sup> Aunque las intervenciones no farmacológicas, como la terapia cognitivo-conductual, la acupuntura, las estrategias de respiración, la musicoterapia y la atención plena, carecen de evidencia sólida en la EPOC, éstas forman parte integral del modelo interdisciplinario de cuidados paliativos y podrían incorporarse de manera segura y proactiva en el manejo de pacientes con EPOC.

**Fatiga.** En pacientes con EPOC esta puede mejorar mediante el autocuidado, rehabilitación pulmonar, apoyo nutricional.

**Implementación de los cuidados paliativos.** Distintas revisiones sistemáticas han establecido recomendaciones para abordar las conversaciones sobre cuidados paliativos en pacientes con EPOC.<sup>460,480</sup> Las principales sugerencias son:

1. Iniciar las conversaciones temprano, o cuando surjan eventos como la presencia de *cor pulmonale*, necesidad de ventilación, deterioro pulmonar grave u hospitalizaciones, e involucrar a los familiares si el paciente lo permite.
2. Compartir el plan de tratamiento del clínico, teniendo en cuenta los deseos del paciente, ofreciendo apoyo emocional y resolviendo desacuerdos para alcanzar una decisión compartida.
3. Establecer metas y planificar el futuro, especialmente si el paciente solicita tratamientos pesados, priorizando estrategias de reducción de daños cuando sea necesario.
4. Documentar las conversaciones y colaborar con otros profesionales para asegurar el respeto de las decisiones del paciente.

**Barreras.** Se realizó una revisión sistemática para ayudar a los clínicos a identificar herramientas confiables para predecir la supervivencia en pacientes con EPOC y los criterios para iniciar el cuidado paliativo temprano. Se identificaron varias barreras complejas, como dificultades pronósticas, herramientas unidimensionales para evaluar síntomas y necesidades no satisfechas. La revisión concluyó que las variables pronósticas existentes no son suficientemente fiables para predecir la supervivencia deficiente, y que la decisión de iniciar cuidados paliativos debe basarse en los síntomas refractarios y las necesidades del paciente.<sup>481</sup> Los pacientes a menudo se centran en prolongar la vida sin claridad sobre sus preferencias, mientras que los médicos enfrentan limitaciones de tiempo y conocimiento. La incertidumbre sobre el pronóstico y la percepción del cuidado paliativo como exclusivo para el final de la vida también son obstáculos importantes. Los principales desafíos para su implementación incluyen el momento adecuado de derivación, la disponibilidad de los proveedores y la accesibilidad para los pacientes.<sup>461,462</sup>

### Facilitadores

1. La confianza mutua entre el paciente y el médico, una sólida relación médico-paciente y la experiencia del médico en enfermedades pulmonares pueden facilitar estas conversaciones.

2. Los pacientes que han sufrido recientemente la pérdida de un ser querido pueden estar más receptivos a este tipo de diálogos.<sup>460</sup>

### Consideraciones adicionales

GMEPOC 2025 proporciona recomendaciones clínicas basadas en evidencia científica, las cuales fueron formuladas por consenso de expertos y fueron clasificadas en tres categorías: evaluación inicial y diagnóstico de EPOC; tratamiento integral de EPOC estable; y tratamiento de exacerbación de EPOC. Estas recomendaciones son objetivas, aplicables, integrales y adecuadas para el sistema de salud mexicano y se espera que contribuyan a mejorar la calidad de la atención.

### Investigación futura

Existen temas dentro de la guía que no tienen respuestas o que la evidencia no ha alcanzado la cobertura adecuada para poder hacer ciertas recomendaciones, por lo que a nivel mundial existen grupos de trabajo que se encargan de crear protocolos dirigidos a responder estas.

### Actualización

Se planea un periodo de actualización de la Guía de Práctica Clínica para incorporar nueva evidencia científica a las recomendaciones de tres a cuatro años.

### Información importante

Esta GPC y los documentos que sean publicados basados en ella representan herramientas originadas por el consenso de expertos clínicos acerca de las terapias y toma de decisiones vigentes para el manejo de EPOC. Este documento ha sido publicado para que profesionales médicos consideren las recomendaciones clínicas y las incorporen a su toma de decisiones de su práctica clínica cotidiana. Sin embargo, estas recomendaciones no se encuentran por arriba del criterio clínico independiente de cada médico y de las condiciones individuales de cada paciente.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a Vanessa Escárcega, coordinadora logística de la SMNyCT, a Leonor Mota Morales, asistente administrativo CIEMBE, INER y a Gustavo Giraldo Buitrago (INER y SMNyCT) por la asistencia logística y administrativa para el desarrollo de la GMEPOC 2025.

**Financiamiento:** La presente Guía fue patrocinada con apoyo financiero sin restricciones de educación y/o investigación para la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax por parte de: Boehringer Ingelheim, GSK, AstraZeneca y Chiesi.

**Declaración de conflicto de intereses:** JL Mayorga Buitrón, M Arroyo Hernández y M Rodríguez Vega declaran haber recibido honorarios como parte del grupo metodológico independiente (A2DAHT). Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study. Seattle, WA: IHME; 2021. Available in: <https://www.healthdata.org/research-analysis/library/global-burden-disease-2021-findings-gbd-2021-study>
- Perez-Padilla JR, Thirion-Romero I, Robles-Hernandez R, Cagney J, Razo C, Rios-Blancas MJ. Respiratory diseases in Mexico: analysis from the Global Burden of Disease study 2021. *Gac Med Mex*. 2023;159(6):582-595. doi: 10.24875/GMM.M24000840.
- GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. Fontana (WI): Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.; 2025. Available in: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
- Vázquez-García JC, Hernández-Zenteno RJ, Pérez-Padilla JR, Cano-Salas MC, Fernández-Vega M, Salas-Hernández J, et al. Guía de Práctica Clínica Mexicana para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstruccion Crónica. Guía mexicana de EPOC, 2020. *Neumol Cir Tórax*. 2019;78:4-76. doi: 10.35366/NTS191A.
- INEGI. Estadísticas de defunciones registradas (EDR) [Internet]. Comunicado de prensa número 661/24; 8 de noviembre de 2024. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2024. Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023\\_Dtivas.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023_Dtivas.pdf)
- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-1881. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67632-5.
- Perez-Padilla R, Menezes AMB. Chronic obstructive pulmonary disease in Latin America. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):7. doi: 10.5334/aogh.2418.
- Franco-Marina F, Fernandez-Plata R, Torre-Bouscoulet L, Garcia-Sancho C, Sanchez-Gallen E, Martinez D, et al. Efficient screening for COPD using three steps: a cross-sectional study in Mexico City. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14002. doi: 10.1038/npjrcrm.2014.2.
- Ramirez-Venegas A, Velazquez-Uncal M, Perez-Hernandez R, Guzman-Bouilloud NE, Falfan-Valencia R, Mayar-Maya ME, et al. Prevalence of COPD and respiratory symptoms associated with biomass smoke exposure in a suburban area. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1727-1734. doi: 10.2147/COPD.S156409.
- Regalado J, Perez-Padilla R, Sansores R, Paramo Ramirez JI, Brauer M, Pare P, et al. The effect of biomass burning on respiratory symptoms and lung function in rural Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):901-905. doi: 10.1164/rccm.200503-479OC.
- Talamo C, De Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest*. 2007;131(1):60-607. doi: 10.1378/chest.06-1149.
- Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015;148(4):971-985. doi: 10.1378/chest.14-2535.
- Reynales-Shigematsu LM. Costos de atención médica de las enfermedades atribuibles al consumo de tabaco en América: revisión de la literatura. *Salud Pública Méx* [Internet]. 2006;48:s190-s200. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342006000700023&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342006000700023&lng=es)
- Fernández-Plata R, Martínez-Briseño D, García-Sancho F, Cano-Jimenez D, Ramírez-Venegas A, Sansores-Martínez R, et al. Métodos para la estimación de costos en salud de la EPOC: resultados basales. *Neumol Cir Tórax*. 2016;75(1):4-11.
- Zenteno R, Lemus-Rangel R, Martínez-Pacheco V, Guzmán-Vázquez S, Soto-Molina H, Juárez K, et al. Evaluation of the cost in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) within the public health perspective in Mexico. *Value in Health*. 2022;25(7):S340.
- Mannino DM. Counting costs in COPD: what do the numbers mean? *Chest*. 2015;147(1):3-5. doi: 10.1378/chest.14-1976.
- Carrera-Rivera A, Ochoa W, Larrinaga F, Lasa G. How-to conduct a systematic literature review: A quick guide for computer science research. *MethodsX*. 2022;9:101895. doi: 10.1016/j.mex.2022.101895.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2019. Available in: <http://www.sign.ac.uk>
- Mayorga Butrón J, Velasco Hidalgo L, Ochoa-Carrillo F. Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, 3 de 3. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015;14(6):329-334. doi: 10.1016/j.gamo.2015.12.005.
- Duda C, Mahon I, Chen MH, Snyder B, Barr R, Chiles C, et al. Impact and costs of targeted recruitment of minorities to the National Lung Screening Trial. *Clin Trials*. 2011;8(2):214-223. doi: 10.1177/1740774510396742.
- Zhang T, Joubert P, Ansari-Pour N, Zhao W, Hoang PH, Lokanga R, et al. Genomic and evolutionary classification of lung cancer in never smokers. *Nat Genet*. 2021;53(9):1348-1359. doi: 10.1038/s41588-021-00920-0.
- Robles-Hernandez R, Centeno-Saenz GI, Ramirez-Venegas A, Thirion-Romero I, Hernandez-Zenteno R, Quinto-Ramirez SP, et al. Validation of new predictors of mortality and BODE index variants in patients with COPD at moderate altitude. *ERJ Open Res*. 2025;11(1):00333-2024. doi: 10.1183/23120541.00333-2024.
- Soler-Cataluna JJ, Pinera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosio BG, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(2):159-170. doi: 10.1016/j.arbres.2021.05.011.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 report [Internet]. Fontana (WI): GOLD; 2023. Available in: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf)
- De Oca MM, López Varela MV, Acuña A, Schiavi E, Casas A, Tokumoto A, et al. Guía de Práctica Clínica Latinoamericana de EPOC-2019 (LatinEPOC-2019). *Respirar*. 2019:1-70. Disponible en: [https://alatorax.org/es/publicaciones/respirar/numero/28/download/28\\_file\\_es\\_WmojWI\\_epoc2019-27jun2020-spain-print.pdf](https://alatorax.org/es/publicaciones/respirar/numero/28/download/28_file_es_WmojWI_epoc2019-27jun2020-spain-print.pdf)
- US Preventive Services Task Force (USPSTF); Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315(13):1372-1377. doi: 10.1001/jama.2016.2638.
- Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(11):1317-1325. doi: 10.1164/rccm.202204-0671PP.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic

- obstructive pulmonary disease: 2024 report [Internet]. Fontana (WI): GOLD; 2024. Available in: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/11/GOLD-2024\\_v1.0-30Oct23\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/11/GOLD-2024_v1.0-30Oct23_WMV.pdf)
29. Alfageme I, De Lucas P, Ancochea J, Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Garcia-Rio F, et al. 10 Years after EPISCAN: a new study on the prevalence of copd in spain -a summary of the EPISCAN II protocol. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55(1):38-47. doi: 10.1016/j.arbres.2018.05.011.
  30. Stanley SE, Merck SJ, Armanios M. Telomerase and the genetics of emphysema susceptibility. Implications for pathogenesis paradigms and patient care. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 5(Suppl 5):S447-S451. doi: 10.1513/AnnalsATS.201609-718AW.
  31. Wang T, Jia Z, Li S, Li Y, Yu T, Lu T, et al. The association between leukocyte telomere length and chronic obstructive pulmonary disease is partially mediated by inflammation: a meta-analysis and population-based mediation study. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):320. doi: 10.1186/s12890-022-02114-8.
  32. Fonseca Wald ELA, Van Den Borst B, Gosker HR, Schols A. Dietary fibre and fatty acids in chronic obstructive pulmonary disease risk and progression: a systematic review. *Respirology*. 2014;19(2):176-184. doi: 10.1111/resp.12229.
  33. Valisoltani N, Ghoreishy SM, Imani H, Rajabi Harsini A, Jowshan M, Travica N, et al. Fiber intake and risk of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and dose response meta-analysis. *Food Sci Nutr*. 2023;11(11):6775-6788. doi: 10.1002/fsn3.3640.
  34. Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2597-607. doi: 10.2147/COPD.S101382.
  35. Mornex JF, Traclet J, Guillaud O, Dechomet M, Lombard C, Ruiz M, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency: An updated review. *Presse Med*. 2023;52(3):104170. doi: 10.1016/j.jpm.2023.104170.
  36. Duan P, Wang Y, Lin R, Zeng Y, Chen C, Yang L, et al. Impact of early life exposures on COPD in adulthood: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2021;26(12):1131-1151. doi: 10.1111/resp.14144.
  37. Fan H, Wu F, Liu J, Zeng W, Zheng S, Tian H, et al. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2021;9(5):390. doi: 10.21037/atm-20-4576.
  38. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1180-1185. doi: 10.1183/09031936.00083507.
  39. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2018;6(2):e193-e202. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30451-5.
  40. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med*. 2006;3(4):279-291. doi: 10.1016/s1550-8579(06)80216-0.
  41. Holtjer JCS, Bloemsmas LD, Beijers R, Cornelissen MEB, Hilvering B, Houweling L, et al. Identifying risk factors for COPD and adult-onset asthma: an umbrella review. *Eur Respir Rev*. 2023;32(168):230009. doi: 10.1183/16000617.0009-2023.
  42. World Health Organization (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. Ginebra: WHO; 2023. Available in: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-%28copd%29>
  43. Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. *BMC Pulm Med*. 2011;11:36. doi: 10.1186/1471-2466-11-36.
  44. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet*. 2006;367(9518):1216-1219. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68516-4.
  45. Jayes L, Haslam PL, Gratzou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHazz: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest*. 2016;150(1):164-179. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.060.
  46. Fischer F, Kraemer A. Meta-analysis of the association between second-hand smoke exposure and ischaemic heart diseases, COPD and stroke. *BMC Public Health*. 2015;15:1202. doi: 10.1186/s12889-015-2489-4.
  47. Chen P, Li Y, Wu D, Liu F, Cao C. Secondhand smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1067-1076. doi: 10.2147/COPD.S403158.
  48. Cunalata-Paredes AV, Gea-Izquierdo E. COPD in the major nonsmoking adult: A systematic review and meta-analysis. *Arch Environ Occup Health*. 2021;76(6):319-329. doi: 10.1080/19338244.2020.1828243.
  49. Waziry R, Jawad M, Ballout RA, Al Akel M, Akl EA. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017;46(1):32-43. doi: 10.1093/ije/dyw021.
  50. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ*. 2009;180(8):814-820. doi: 10.1503/cmaj.081040.
  51. Vasconez-Gonzalez J, Delgado-Moreira K, Lopez-Molina B, Izquierdo-Condoy JS, Gamez-Rivera E, Ortiz-Prado E. Effects of smoking marijuana on the respiratory system: a systematic review. *Subst Abus*. 2023;44(3):249-260. doi: 10.1177/08897077231186228.
  52. Po JY, Fitzgerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011;66(3):232-239. doi: 10.1136/thx.2010.147884.
  53. Shetty BSP, D'souza G, Padukudru Anand M. Effect of indoor air pollution on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) deaths in southern asia-a systematic review and meta-analysis. *Toxics*. 2021;9(4):85. doi: 10.3390/toxics9040085.
  54. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest*. 2010;138(1):20-31. doi: 10.1378/chest.08-2114.
  55. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):787-797. doi: 10.1164/rccm.167.5.787.
  56. Ryu JY, Sunwoo YE, Lee SY, Lee CK, Kim JH, Lee JT, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Vapors, Gases, Dusts, or Fumes (VGDF): a meta-analysis. *COPD*. 2015;12(4):374-380. doi: 10.3109/15412555.2014.949000.
  57. Park J, Kim HJ, Lee CH, Lee CH, Lee HW. Impact of long-term exposure to ambient air pollution on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2021;194:110703. doi: 10.1016/j.envres.2020.110703.
  58. Bloemsmas LD, Hoek G, Smit LaM. Panel studies of air pollution in patients with COPD: Systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2016;151:458-468. doi: 10.1016/j.envres.2016.08.018.

59. Pando-Sandoval A, Ruano-Ravina A, Candal-Pedreira C, Rodriguez-Garcia C, Represas-Represas C, Golpe R, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: A systematic review. *Clin Respir J*. 2022;16(4):261-275. doi: 10.1111/crj.13479.
60. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):447-458. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00511-7.
61. Rey-Brandariz J, Perez-Rios M, Ahluwalia JS, Beheshtian K, Fernandez-Villar A, Represas-Represas C, et al. Tobacco patterns and risk of chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(11):717-724. doi: 10.1016/j.arbres.2023.07.009.
62. Torres-Duque CA, Jaramillo C, Caballero A, Proanos-Jurado NJ, Pareja-Zabala MJ, Soriano JB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease related to wood smoke and impact of the combined exposure to tobacco. *IJTL Open*. 2024;1(3):130-135. doi: 10.5588/ijtdopen.24.0004.
63. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. London: NICE; 2019.
64. Sethi DK, Rhodes J, Ferris R, Banka R, Clarke A, Mishra EK. Breathlessness predicts mortality in adults: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(5):e39192. doi: 10.7759/cureus.39192.
65. Lin K, Watkins B, Johnson T, Rodriguez JA, Barton MB, Force USPST. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;148(7):535-543. doi: 10.7326/0003-4819-148-7-200804010-00213.
66. US Preventive Services Task Force; Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2022;327(18):1806-1811. doi: 10.1001/jama.2022.5692.
67. Schiavi E, Stibulov R, Hernandez Vecino R, Mercurio S, Di Boscio V, Puma T. COPD screening in primary care in four Latin American countries: methodology of the PUMA Study. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(11):469-474. doi: 10.1016/j.arbres.2014.03.006.
68. Lopez Varela MV, De Oca MM, Rey A, Casas A, Stibulov R, Di Boscio V, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology*. 2016;21(7):1227-1234. doi: 10.1111/resp.12834.
69. Gu Y, Zhang Y, Wen Q, Ouyang Y, Shen Y, Yu H, et al. Performance of COPD population screener questionnaire in COPD screening: a validation study and meta-analysis. *Ann Med*. 2021;53(1):1198-1206. doi: 10.1080/07853890.2021.1949486.
70. Haroon S, Jordan R, Takwoingi Y, Adab P. Diagnostic accuracy of screening tests for COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(10):e008133. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008133.
71. Rosero Arenas MDLÁ, García García MÁ, Briones Urriaga MDM, Martínez Cornejo A. Utilidad del miniespirómetro COPD-6 en el diagnóstico precoz de EPOC. *Open Respir Arch*. 2020;2(3):132-140. doi: 10.1016/j.opresp.2020.05.011.
72. Schnieders E, Unal E, Winkler V, Dambach P, Louis VR, Horstick O, et al. Performance of alternative COPD case-finding tools: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2021;30(160):200350. doi: 10.1183/16000617.0350-2020.
73. Pagano L, Mckeough Z, Wootton S, Zwar N, Dennis S. Accuracy of the COPD diagnostic questionnaire as a screening tool in primary care. *BMC Prim Care*. 2022;23(1):78. doi: 10.1186/s12875-022-01685-z.
74. Hanania NA, Mannino DM, Yawn BP, Mapel DW, Martinez FJ, Donohue JF, et al. Predicting risk of airflow obstruction in primary care: Validation of the lung function questionnaire (LFQ). *Respir Med*. 2010;104(8):1160-1170. doi: 10.1016/j.rmed.2010.02.009.
75. Sichletidis L, Spyrtos D, Papaioannou M, Chloros D, Tsiotsios A, Tsagaraki V, et al. A combination of the IPAG questionnaire and PiKo-6(R) flow meter is a valuable screening tool for COPD in the primary care setting. *Prim Care Respir J*. 2011;20(2):184-189, 1 p following 9. doi: 10.4104/pcrj.2011.00038.
76. Weiss G, Steinacher I, Lamprecht B, Kaiser B, Mikes R, Sator L, et al. Development and validation of the Salzburg COPD-screening questionnaire (SCSQ): a questionnaire development and validation study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):4. doi: 10.1038/s41533-016-0005-7.
77. Fujita M, Nagashima K, Takahashi S, Suzuki K, Fujisawa T, Hata A. Handheld flow meter improves COPD detectability regardless of using a conventional questionnaire: A split-sample validation study. *Respirology*. 2020;25(2):191-197. doi: 10.1111/resp.13602.
78. Sogbetun F, Eschenbacher WL, Welge JA, Panos FJ. Veterans airflow obstruction screening questionnaire: a survey to identify veterans with airflow obstruction. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;3(4):705-715. doi: 10.15326/jcopdf.3.4.2016.0128.
79. Miravittles M, Llor C, Calvo E, Diaz S, Diaz-Cuervo H, Gonzalez-Rojas N. Validation of the spanish version of the chronic obstructive pulmonary disease-population screener (COPD-PS). Its usefulness and that of FEV(1)/FEV(6) for the diagnosis of COPD. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(12):522-530. doi: 10.1016/j.medcli.2011.06.022.
80. Bastidas GAR, Estupiñán BMF, Arias BJS, Estrada HM, López OJ, Mateus MSL, et al. Validación externa y reproducibilidad del cuestionario PUMA para el diagnóstico de EPOC en una población latinoamericana: Validación externa del cuestionario PUMA. *Rev Chil Enferm Respir [Internet]*. 2022;38:11-19. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-73482022000100011&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482022000100011&nrm=iso)
81. Lopez Varela MV, Montes De Oca M, Wehrmeister FC, Rodriguez C, Ramirez L, Menezes A. External validation of the PUMA COPD diagnostic questionnaire in a general practice sample and the PLATINO study population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1901-1911. doi: 10.2147/COPD.S206250.
82. Demirci H, Eniste K, Basaran EO, Ocakoglu G, Yilmaz Z, Tuna S. A multicenter family practitioners' research on Chronic Obstructive Pulmonary Disease screening using the COPD Assessment Test. *Prim Health Care Res Dev*. 2017;18(6):603-607. doi: 10.1017/S1463423617000408.
83. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, Malley KG, Bacci ED, Barr RG, et al. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):748-756. doi: 10.1164/rccm.201603-0622OC.
84. Fernández-Plata R, Thirión-Romero I, Martínez-Briseño D, Franco-Marina F, Pérez-Padilla R. Screening tool for restrictive and obstructive ventilatory abnormalities in a population-based survey. *Rev Invest Clín*. 2020;72(6):386-393. doi: 10.24875/RIC.20000235.
85. Siddharthan T, Pollard SL, Quaderi SA, Rykiel NA, Wosu AC, Alupo P, et al. Discriminative accuracy of chronic obstructive pulmonary disease screening instruments in 3 low- and middle-income country settings. *JAMA*. 2022;327(2):151-160. doi: 10.1001/jama.2021.23065.

86. Quezada WA, Whippo BA, Jellen PA, Leidy NK, Mannino DM, Kim KJ, et al. How well does CAPTURE translate?: an exploratory analysis of a COPD case-finding method for spanish-speaking patients. *Chest*. 2017;152(4):761-770. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.047.
87. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
88. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
89. 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(1):113-120. doi: 10.3109/15412555.2013.781996.
90. Quanjer PH, Enright PL, Miller MR, Stocks J, Ruppel G, Swanney MP, et al. The need to change the method for defining mild airway obstruction. *Eur Respir J*. 2011;37(3):720-722. doi: 10.1183/09031936.00135110.
91. Enright PL, Kaminsky DA. Strategies for screening for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2003;48(12):1194-1201; discussion 1201-1203.
92. Vázquez García JC, Pérez Padilla R. Manual de espirometría. 3ª ed. México: Graphimedica; 2018.
93. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):179-187. doi: 10.1164/ajrccm.159.1.9712108.
94. Koblizek V, Novotna B, Zbozinkova Z, Hejduk K. Diagnosing COPD: advances in training and practice - a systematic review. *Adv Med Educ Pract*. 2016;7:219-231. doi: 10.2147/AMEP.S76976.
95. Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Balter M, Beauchesne MF, et al. Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD-2019 update of evidence. *Can J Respir Crit Care Sleep Med*. 2019;3(4):210-232. doi: 10.1080/24745332.2019.1668652.
96. Brusasco V, Pellegrino R. Pulmonary function interpretative strategies: from statistics to clinical practice. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2200317. doi: 10.1183/13993003.00317-2022.
97. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. Executive summary: 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):16E0016. doi: 10.1183/13993003.E0016-2016.
98. Balasubramanian A, Macintyre NR, Henderson RJ, Jensen RL, Kinney G, Stringer WW, et al. Diffusing capacity of carbon monoxide in assessment of COPD. *Chest*. 2019;156(6):1111-1119. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.035.
99. Ni Y, Yu Y, Dai R, Shi G. Diffusing capacity in chronic obstructive pulmonary disease assessment: A meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2021;18:14799731211056340. doi: 10.1177/14799731211056340.
100. Hernández-Morales AP, Robles-Hernández RE, Vázquez-García JC. Estereología pulmonar en enfermedad pulmonar obstructiva crónica: exploración funcional pulmonar por imagen. *Neumol Cir Tórax*. 2023;82(1):21-28. doi: 10.35366/114225.
101. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, Best JJ, Flenley DC, et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J*. 1991;4(2):141-146. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2044729>
102. Nambu A, Zach J, Schroeder J, Jin GY, Kim SS, Kim YI, et al. Relationships between diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), and quantitative computed tomography measurements and visual assessment for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Radiol*. 2015;84(5):980-985. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.01.010.
103. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1589-1597. doi: 10.1183/13993003.02377-2014.
104. Anthonisen NR. Long-term oxygen therapy. *Ann Intern Med*. 1983;99(4):519-527. doi: 10.7326/0003-4819-99-4-519.
105. British Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic *cor pulmonale* complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1(8222):681-686. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6110912>
106. Perez-Padilla R, Torre-Bouscoulet L, Muino A, Marquez MN, Lopez MV, De Oca MM, et al. Prevalence of oxygen desaturation and use of oxygen at home in adults at sea level and at moderate altitude. *Eur Respir J*. 2006;27(3):594-599. doi: 10.1183/09031936.06.00075005.
107. Pérez Padilla J, Vázquez-García J. Estimation of gasometric values at different altitudes above sea level in Mexico. *Rev Invest Clin*. 2000;52(2):148-155. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10846438>
108. Oostveen E, Macleod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003;22(6):1026-1041. doi: 10.1183/09031936.03.00089403.
109. Gochicoa-Rangel L, Cantú-González G, Miguel-Reyes JL, Rodríguez-Moreno L, Torre-Bouscoulet L. Oscilometría de impulso. Recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Tórax*. 2019;78:124-134. doi: 10.35366/NTS192E.
110. Vázquez-García JC, Pérez-Padilla JR. Valores gasométricos estimados para las principales poblaciones y sitios a mayor altitud en México. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2000;13:6-13.
111. Su ZQ, Guan WJ, Li SY, Ding M, Chen Y, Jiang M, et al. Significances of spirometry and impulse oscillometry for detecting small airway disorders assessed with endobronchial optical coherence tomography in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3031-3044. doi: 10.2147/COPD.S172639.
112. Wei X, Shi Z, Cui Y, Mi J, Ma Z, Ren J, et al. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8543. doi: 10.1097/MD.00000000000008543.
113. Vargas-Domínguez C, Gochicoa-Rangel L, Velázquez-Uncal M, Mejía-Alfaro R, Vázquez-García J, Pérez-Padilla J, et al. Pruebas de función respiratoria, ¿cuál y a quién? *Neumol Cir Tórax*. 2011;70(2):101-117.
114. Guerrero-Zúñiga S, Vázquez-García JC, Gochicoa-Rangel L, Cid-Juárez S, Benítez-Pérez R, Del-Río-Hidalgo R. Pletismografía corporal: recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Tórax*. 2016;75(4):296-307.
115. Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, Ferrari R, Di Lorenzo VaP, Marott JM, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2019;74(5):439-446. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211855.
116. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003;48(8):783-785. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890299>
117. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of

- survival in severe COPD. *Eur Respir J.* 2004;23(1):28-33. doi: 10.1183/09031936.03.00034603.
118. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, Polkey MI, Sciurba F, Casaburi R, et al. The 6-minute-walk distance test as a chronic obstructive pulmonary disease stratification tool. Insights from the COPD biomarker qualification consortium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(12):1483-1493. doi: 10.1164/rccm.201508-1653OC.
  119. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordely LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest.* 2007;132(6):1778-1785. doi: 10.1378/chest.07-2050.
  120. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest.* 2008;134(4):746-752. doi: 10.1378/chest.08-0520.
  121. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, De Oca MM, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005-1012. doi: 10.1056/NEJMoa021322.
  122. Gochicoa-Rangel L, Mora-Romero U, Guerrero-Zúñiga S, Silva-Cerón M, Cid-Juárez S, Velázquez-Uncal M, et al. Prueba de caminata de 6 minutos: recomendaciones y procedimientos. *Neumol Cir Tórax.* 2015;74(2):127-136.
  123. Zhang C, Zhang M, Wang Y, Su X, Lei T, Yu H, et al. Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide in differentiating the asthma-COPD overlap from COPD: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2022;16(6):679-687. doi: 10.1080/17476348.2022.2011221.
  124. Gong S, Pu Y, Xie L, Yang X, Mao H. Fraction of exhaled nitric oxide is elevated in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Am J Med Sci.* 2020;360(2):166-175. doi: 10.1016/j.amjms.2020.04.038.
  125. Lu Z, Huang W, Wang L, Xu N, Ding Q, Cao C. Exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2695-2705. doi: 10.2147/COPD.S165780.
  126. Wei XM, Kim HS, Kumar RK, Heywood GJ, Hunt JE, Mcneil HP, et al. Effects of cigarette smoke on degranulation and NO production by mast cells and epithelial cells. *Respir Res.* 2005;6(1):108. doi: 10.1186/1465-9921-6-108.
  127. Bergeron C, Boulet LP, Page N, Lavolette M, Zimmermann N, Rothenberg ME, et al. Influence of cigarette smoke on the arginine pathway in asthmatic airways: increased expression of arginase I. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):391-397. doi: 10.1016/j.jaci.2006.10.030.
  128. Hogman M, Thornadttsson A, Broms K, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, et al. Different relationships between F(E)NO and COPD characteristics in smokers and ex-smokers. *COPD.* 2019;16(3-4):227-233. doi: 10.1080/15412555.2019.1638355.
  129. Higham A, Beech A, Singh D. Exhaled nitric oxide levels in COPD patients who use electronic cigarettes. *Nitric Oxide.* 2024;145:57-59. doi: 10.1016/j.niox.2024.02.006.
  130. Lim CS, Rani FA, Tan LE. Response of exhaled nitric oxide to inhaled corticosteroids in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J.* 2018;12(1):218-226. doi: 10.1111/crj.12518.
  131. Raoof S, Shah M, Make B, Allaqaband H, Bowler R, Fernando S, et al. Lung imaging in COPD Part 1: clinical usefulness. *Chest.* 2023;164(1):69-84. doi: 10.1016/j.chest.2023.03.007.
  132. Wallace GM, Winter JH, Winter JE, Taylor A, Taylor TW, Cameron RC. Chest X-rays in COPD screening: are they worthwhile? *Respir Med.* 2009;103(12):1862-1865. doi: 10.1016/j.rmed.2009.07.001.
  133. Li JS, Zhang HL, Bai YP, Wang YF, Wang HF, Wang MH, et al. Diagnostic value of computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD.* 2012;9(5):563-570. doi: 10.3109/15412555.2012.692000.
  134. Li T, Zhou HP, Zhou ZJ, Guo LQ, Zhou L. Computed tomography-identified phenotypes of small airway obstructions in chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(17):2025-2036. doi: 10.1097/CM9.0000000000001724.
  135. Hernández-Morales AP, Robles-Hernández RE, Vázquez-García JC. Estereología pulmonar en enfermedad pulmonar obstructiva crónica: exploración funcional pulmonar por imagen. *Neumol Cir Torax.* 2023;82(1):21-28. doi: 10.35366/114225.
  136. Wang Y, Chai L, Chen Y, Liu J, Wang Q, Zhang Q, et al. Quantitative CT parameters correlate with lung function in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Surg.* 2022;9:1066031. doi: 10.3389/fsurg.2022.1066031.
  137. Xie X, De Jong PA, Oudkerk M, Wang Y, Ten Hacken NH, Miao J, et al. Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2012;22(10):2085-2093. doi: 10.1007/s00330-012-2480-8.
  138. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, et al. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax.* 2014;69(8):718-723. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203151.
  139. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmar AJ, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2012;367(10):913-921. doi: 10.1056/NEJMoa1203830.
  140. Shi L, Wei F, Ma T, Zhou W, Li M, Wan Y. Impact of radiographic bronchiectasis in COPD. *Respir Care.* 2020;65(10):1561-1573. doi: 10.4187/respcare.07390.
  141. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150532. doi: 10.1371/journal.pone.0150532.
  142. Nicholson JM, Orsso CE, Nourouzpour S, Elangeswaran B, Chohan K, Orchanian-Cheff A, et al. Computed tomography-based body composition measures in COPD and their association with clinical outcomes: A systematic review. *Chron Respir Dis.* 2022;19:14799731221133387. doi: 10.1177/14799731221133387.
  143. Siouta N, Van Beek K, Preston N, Hasselaar J, Hughes S, Payne S, et al. Towards integration of palliative care in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review of European guidelines and pathways. *BMC Palliat Care.* 2016;15:18. doi: 10.1186/s12904-016-0089-4.
  144. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574-580. doi: 10.1136/thx.2003.019588.
  145. Vestbo J, Agusti A, Wouters EF, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(9):1022-1030. doi: 10.1164/rccm.201311-2006PP.
  146. Zhou B, Liu S, He D, Wang K, Wang Y, Yang T, et al. Fibrinogen is a promising biomarker for chronic obstructive pulmonary disease: evidence from a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2020;40(7):BSR20193542. doi: 10.1042/BSR20193542.
  147. Mohan M, Parthasarathi A, S KC, Biligere Siddaiah J, Mahesh PA. Fibrinogen: a feasible biomarker in identifying the severity and acute

- exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cureus*. 2021;13(8):e16864. doi: 10.7759/cureus.16864.
148. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-1138. doi: 10.1056/NEJMoa0909883.
149. Kunter E, Ilvan A, Ozmen N, Demirer E, Ozturk A, Avsar K, et al. Effect of corticosteroids on hemostasis and pulmonary arterial pressure during chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respiration*. 2008;75(2):145-154. doi: 10.1159/000097748.
150. Mannino DM, Valvi D, Mullerova H, Tal-Singer R. Fibrinogen, COPD and mortality in a nationally representative U.S. cohort. *COPD*. 2012;9(4):359-366. doi: 10.3109/15412555.2012.668249.
151. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1065-1072. doi: 10.1164/rccm.201110-1792OC.
152. Leuzzi G, Galeone C, Taverna F, Suatoni P, Morelli D, Pastorino U. C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160070. doi: 10.1183/16000617.0070.2016.
153. Davis BB, Shen YH, Tancredi DJ, Flores V, Davis RP, Pinkerton KE. Leukocytes are recruited through the bronchial circulation to the lung in a spontaneously hypertensive rat model of COPD. *PLoS One*. 2012;7(3):e33304. doi: 10.1371/journal.pone.0033304.
154. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, Macnee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7(5):e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483.
155. Singh D, Edwards L, Tal-Singer R, Rennard S. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. *Respir Res*. 2010;11(1):77. doi: 10.1186/1465-9921-11-77.
156. George L, Taylor AR, Esteve-Codina A, Soler Artigas M, Thun GA, Bates S, et al. Blood eosinophil count and airway epithelial transcriptome relationships in COPD versus asthma. *Allergy*. 2020;75(2):370-380. doi: 10.1111/all.14016.
157. Higham A, Beech A, Wolosińska S, Jackson N, Long G, Kolsum U, et al. Type 2 inflammation in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy*. 2021;76(6):1861-1864. doi: 10.1111/all.14661.
158. Dalin DA, Lokke A, Kristiansen P, Jensen C, Birkefoss K, Christensen HR, et al. A systematic review of blood eosinophils and continued treatment with inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Respir Med*. 2022;198:106880. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106880.
159. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers and their interpretation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1195-1204. doi: 10.1164/rccm.201810-1860SO.
160. Harries TH, Rowland V, Corrigan CJ, Marshall IJ, McDonnell L, Prasad V, et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):3. doi: 10.1186/s12931-019-1268-7.
161. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):435-442. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
162. Cheng SL. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2775-2784. doi: 10.2147/COPD.S175017.
163. Horita N, Miyazawa N, Tomaru K, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Vitamin D binding protein genotype variants and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology*. 2015;20(2):219-225. doi: 10.1111/resp.12448.
164. Wang YL, Kong H, Xie WP, Wang H. Association of vitamin D-binding protein variants with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):10774-10785. doi: 10.4238/2015.September.9.16.
165. Xiao M, Wang T, Zhu T, Wen F. Dual role of vitamin D-binding protein 1F allele in chronic obstructive pulmonary disease susceptibility: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(2):3534-3540. doi: 10.4238/2015.April.17.1.
166. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(21):2223-2231. doi: 10.1001/jama.2013.5023.
167. Li X, He J, Yu M, Sun J. The efficacy of vitamin D therapy for patients with COPD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2020;9(2):286-297. doi: 10.21037/apm.2020.02.26.
168. Zhu B, Zhu B, Xiao C, Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1907-1916. doi: 10.2147/COPD.S89763.
169. Hua Y, Jiang T, Feng J, Zou M. Negligible effect of vitamin D supplementation on exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2023;33(3):030703. doi: 10.11613/BM.2023.030703.
170. Keene JD, Jacobson S, Kechris K, Kinney GL, Foreman MG, Doerschuk CM, et al. Biomarkers predictive of exacerbations in the SPIROMICS and COPDGene cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):473-481. doi: 10.1164/rccm.201607-1330OC.
171. Zemans RL, Jacobson S, Keene J, Kechris K, Miller BE, Tal-Singer R, et al. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD. *Respir Res*. 2017;18(1):117. doi: 10.1186/s12931-017-0597-7.
172. Perez-Rubio G, Jimenez-Valverde LO, Ramirez-Venegas A, Camarena A, Sansores RH, Flores-Trujillo F, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin high-risk variants in Mexican mestizo population and their association with lung function values. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(2):80-85. doi: 10.1016/j.arbres.2014.09.010.
173. Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):195-203. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70001-3.
174. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD assessment test: what do we know so FAR?: a systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages. *Chest*. 2016;149(2):413-425. doi: 10.1378/chest.15-1752.
175. Gupta N, Pinto LM, Morogan A, Bourbeau J. The COPD assessment test: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44(4):873-884. doi: 10.1183/09031936.00025214.
176. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med*. 2011;11:42. doi: 10.1186/1471-2466-11-42.



177. Morishita-Katsu M, Nishimura K, Taniguchi H, Kimura T, Kondoh Y, Kataoka K, *et al.* The COPD assessment test and St George's Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1543-1551. doi: 10.2147/COPD.S104947.
178. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34:648-654. doi: 10.1183/09031936.00102509.
179. Gustafsson D, Elmberg V, Schioler L, Jensen D, Ekstrom M. The modified Medical Research Council scale misclassifies exertional breathlessness among people referred for exercise testing. *ERJ Open Res.* 2023;9(6):00592-2023. doi: 10.1183/23120541.00592-2023.
180. Corlateanu A, Plahotniuc A, Corlateanu O, Botnaru V, Bikov A, Mathioudakis AG, *et al.* Multidimensional indices in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2021;185:106519. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106519.
181. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez LS, Tordera MP, Sanchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009;103(5):692-699. doi: 10.1016/j.rmed.2008.12.005.
182. Golpe R, Esteban C, Figueira-Gon Alves JM, Amado-Diogo CA, Blanco-Cid N, Aramburu A, *et al.* Development and validation of a prognostic index (BODEXS90) for mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology.* 2023;29(4):276-283. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.008.
183. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, *et al.* Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(12):1189-1195. doi: 10.1164/rccm.200902-0271OC.
184. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, Ter Riet G, Anto JM, Agusti AG, *et al.* Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet.* 2009;374(9691):704-711. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61301-5.
185. Tsiligianni IG, Alma HJ, De Jong C, Jelusic D, Wittmann M, Schuler M, *et al.* Investigating sensitivity, specificity, and area under the curve of the Clinical COPD Questionnaire, COPD Assessment Test, and Modified Medical Research Council scale according to GOLD using St George's Respiratory Questionnaire cutoff 25 (and 20) as reference. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1045-1052. doi: 10.2147/COPD.S99793.
186. Zhou J, Yu N, Li X, Wang W. Accuracy of six chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaires in the chinese population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:317-327. doi: 10.2147/COPD.S341648.
187. Schunemann HJ, Puhan M, Goldstein R, Jaeschke R, Guyatt GH. Measurement properties and interpretability of the chronic respiratory disease questionnaire (CRQ). *COPD.* 2005;2(1):81-89. doi: 10.1081/copd-200050651.
188. Zhou Z, Zhou A, Zhao Y, Chen P. Evaluating the clinical COPD questionnaire: a systematic review. *Respirology.* 2017;22(2):251-262. doi: 10.1111/resp.12970.
189. Zhang J, Chen F, Wang Y, Chen Y. Early detection and prediction of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine.* 2023;1(2):102-107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.04.004>.
190. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest.* 1984;85(6):751-758. doi: 10.1378/chest.85.6.751.
191. Mahler DA, Waterman LA, Ward J, Mccusker C, Zuwallack R, Baird JC. Validity and responsiveness of the self-administered computerized versions of the baseline and transition dyspnea indexes. *Chest.* 2007;132(4):1283-1290. doi: 10.1378/chest.07-0703.
192. Mahler DA, Ward J, Waterman LA, Mccusker C, Zuwallack R, Baird JC. Patient-reported dyspnea in COPD reliability and association with stage of disease. *Chest.* 2009;136(6):1473-1479. doi: 10.1378/chest.09-0934.
193. Chhabra SK, Gupta AK, Khuma MZ. Evaluation of three scales of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med.* 2009;4(3):128-132. doi: 10.4103/1817-1737.53351.
194. Kim Y, Kim YJ, Cho WK. Effect of multiple comorbidities on mortality in chronic obstructive pulmonary disease among Korean population: a nationwide cohort study. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):56. doi: 10.1186/s12890-021-01424-7.
195. Eroglu SA, Gunen H, Yakar HI, Yildiz E, Kavas M, Duman D. Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis.* 2019;11(4):1379-1386. doi: 10.21037/jtd.2019.03.78.
196. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245-1251. doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5.
197. De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Divo M, Zulueta JJ, *et al.* Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax.* 2014;69(9):799-804. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205770.
198. Owusuaa C, Dijkland SA, Nieboer D, Van Der Rijt CCD, Van Der Heide A. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):125. doi: 10.1186/s12890-022-01911-5.
199. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, *et al.* Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):155-161. doi: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
200. Chen H, Luo X, Du Y, He C, Lu Y, Shi Z, *et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease in adults aged 40 years and above: data from NHANES 2013-2018. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):318. doi: 10.1186/s12890-023-02606-1.
201. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):631-639. doi: 10.1016/s2213-2600(15)00241-6.
202. Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG, Botnaru V, Cazzola M, Siafakas N. Chronic obstructive pulmonary disease and stroke. *COPD.* 2018;15(4):405-413. doi: 10.1080/15412555.2018.1464551.
203. Kim YR, Hwang IC, Lee YJ, Ham EB, Park DK, Kim S. Stroke risk among patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73:e177. doi: 10.6061/clinics/2018/e177.
204. Freixa X, Portillo K, Paré C, Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, *et al.* Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J.* 2013;41(4):784-791. doi: 10.1183/09031936.00222511.
205. Rodríguez LA, Wallander MA, Martin-Merino E, Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: a UK primary care study. *Respir Med.* 2010;104(11):1691-1699. doi: 10.1016/j.rmed.2010.04.018.

206. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(1):204-212. doi: 10.1183/09031936.00114307.
207. Santos NCD, Miravittles M, Camelier AA, Almeida VDC, Maciel R, Camelier FWR. Prevalence and impact of comorbidities in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022;85(3):205-220. doi: 10.4046/trd.2021.0179.
208. Yin HL, Yin SQ, Lin QY, Xu Y, Xu HW, Liu T. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6836. doi: 10.1097/md.0000000000006836.
209. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*. 2006;144(6):390-396. doi: 10.7326/0003-4819-144-6-200603210-00005.
210. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1243-1248. doi: 10.1183/09031936.00120909.
211. Han W, Wang M, Xie Y, Ruan H, Zhao H, Li J. Prevalence of pulmonary embolism and deep venous thromboembolism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:732855. doi: 10.3389/fcvm.2022.732855.
212. Sato R, Hasegawa D, Nishida K, Takahashi K, Schleicher M, Chaisson N. Prevalence of pulmonary embolism in patients with acute exacerbations of COPD: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;50:606-617. doi: 10.1016/j.ajem.2021.09.041.
213. Fu X, Zhong Y, Xu W, Ju J, Yu M, Ge M, et al. The prevalence and clinical features of pulmonary embolism in patients with AE-COPD: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2021;16(9):e0256480. doi: 10.1371/journal.pone.0256480.
214. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1371-1385. doi: 10.1183/09031936.00015608.
215. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):189-194. doi: 10.1164/rccm.200401-006OC.
216. Arif R, Pandey A, Zhao Y. Treatment of pulmonary hypertension associated with COPD: a systematic review. *ERJ Open Res*. 2022;8(1):00348-2021. doi: 10.1183/23120541.00348-2021.
217. Schuster M, Müller J, Schwarz EI, Saxer S, Schneider SR, Ulrich S, et al. Oxygen therapy in pulmonary vascular disease: a systematic review, meta-analysis, and comment. *Heart Fail Clin*. 2023;19(1s):e1-e11. doi: 10.1016/j.hfc.2022.11.001.
218. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;135(3):786-793. doi: 10.1378/chest.08-1516.
219. Zhang L, Liu Y, Zhao S, Wang Z, Zhang M, Zhang S, et al. The incidence and prevalence of pulmonary hypertension in the COPD population: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1365-1379. doi: 10.2147/copd.S359873.
220. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):8-11. doi: 10.1513/pats.200404-032MS.
221. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21(6):1012-1016. doi: 10.1183/09031936.03.00051502.
222. Al-Khatib SM, Granger CB, Huang Y, Lee KL, Califf RM, Simoons ML, et al. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndromes with no ST-segment elevation: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation*. 2002;106(3):309-312. doi: 10.1161/01.cir.0000022692.49934.e3.
223. Romiti GF, Corica B, Pipitone E, Vitolo M, Raparelli V, Basili S, et al. Prevalence, management and impact of chronic obstructive pulmonary disease in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 4,200,000 patients. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3541-3554. doi: 10.1093/eurheartj/ehab453
224. Ye J, Yao P, Shi X, Yu X. A systematic literature review and meta-analysis on the impact of COPD on atrial fibrillation patient outcome. *Heart Lung*. 2022;51:67-74. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.09.001.
225. Regvat J, Zmitek A, Vegnuti M, Kosnik M, Suskovic S. Anxiety and depression during hospital treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res*. 2011;39(3):1028-1038. doi: 10.1177/147323001103900338.
226. Volpato E, Toniolo S, Pagnini F, Banfi P. The relationship between anxiety, depression and treatment adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2001-2021. doi: 10.2147/copd.S313841.
227. Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. COPD and the risk of depression. *Chest*. 2010;137(2):341-347. doi: 10.1378/chest.09-0614.
228. Koenig HG, Cohen HJ, Blazer DG, Krishnan KR, Sibert TE. Profile of depressive symptoms in younger and older medical inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(11):1169-1176. doi: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb07298.x.
229. Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jegou B, Leynaert B, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(6):509-516. doi: 10.1164/rccm.200807-1195OC.
230. Funakoshi Y, Omori H, Mihara S, Marubayashi T, Katoh T. Association between airflow obstruction and the metabolic syndrome or its components in Japanese men. *Intern Med*. 2010;49(19):2093-2099. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3882.
231. Cebron Lipovec N, Beijers RJ, Van Den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD*. 2016;13(3):399-406. doi: 10.3109/15412555.2016.1140732.
232. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(3):492-501. doi: 10.1183/09031936.00074807.
233. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(1):79-83. doi: 10.1164/rccm.200506-969OC.
234. Deng M, Lu Y, Zhang Q, Bian Y, Zhou X, Hou G. Global prevalence of malnutrition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systemic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2023;42(6):848-858. doi: 10.1016/j.clnu.2023.04.005.
235. Gattermann Pereira T, Lima J, Silva FM. Undernutrition is associated with mortality, exacerbation, and poorer quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(5):977-996. doi: 10.1002/jpen.2350.
236. Sepúlveda-Loyola W, Osadnik C, Phu S, Morita AA, Duque G, Probst VS. Diagnosis, prevalence, and clinical impact of sarcopenia in COPD:

- a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(5):1164-1176. doi: 10.1002/jcsm.12600.
237. Benz E, Trajanoska K, Lahousse L, Schoufour JD, Terzikhan N, De Roos E, et al. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154):190049. doi: 10.1183/16000617.0049-2019.
  238. De Blasio F, Di Gregorio A, De Blasio F, Bianco A, Bellofiore B, Scalfi L. Malnutrition and sarcopenia assessment in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to international diagnostic criteria, and evaluation of raw BIA variables. *Respir Med*. 2018;134:1-5. doi: 10.1016/j.rmed.2017.11.006.
  239. Brigham EP, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Cowans NJ, et al. Challenging the obesity paradox: extreme obesity and COPD mortality in the SUMMIT trial. *ERJ Open Research*. 2021;7(3):00902-2020. doi: 10.1183/23120541.00902-2020.
  240. Putcha N, Anzueto AR, Calverley PMA, Celli BR, Tashkin DP, Metzendorf N, et al. Mortality and exacerbation risk by body mass index in patients with COPD in TIOSPIR and UPLIFT. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(2):204-213. doi: 10.1513/AnnalsATS.202006-722OC.
  241. Maggi S, Siviero P, Gonnelli S, Schiraldi C, Malavolta N, Nuti R, et al. Osteoporosis risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO study. *J Clin Densitom*. 2009;12(3):345-352. doi: 10.1016/j.jocd.2009.05.003.
  242. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, Van Den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(1):209-218. doi: 10.1183/09031936.50130408.
  243. Bitar AN, Syed Sulaiman SA, Ali laH, Khan I, Khan AH. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(4):310-320. doi: 10.4103/jpbs.JPBS\_126\_19.
  244. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29(5):923-929. doi: 10.1183/09031936.00137106.
  245. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respir Care*. 2011;56(5):644-652. doi: 10.4187/respcare.01002.
  246. Alisamir M, Ebrahimi M, Rahim F. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Investig*. 2022;60(4):510-521. doi: 10.1016/j.resinv.2022.03.006.
  247. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-1023. doi: 10.1056/NEJMra041809.
  248. Zeng Z, Song Y, He X, Yang H, Yue F, Xiong M, et al. Obstructive sleep apnea is associated with an increased prevalence of polycythemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:195-204. doi: 10.2147/copd.S338824.
  249. Zhang J, Demeo DL, Silverman EK, Make BJ, Wade RC, Wells JM, et al. Secondary polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):235. doi: 10.1186/s12890-021-01585-5.
  250. Du D, Zhang G, Xu D, Liu L, Hu X, Chen L, et al. Prevalence and clinical characteristics of sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2023;112:282-290. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.034.
  251. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2018;38:39-49. doi: 10.1016/j.smr.2017.03.005.
  252. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest*. 2006;129(5):1305-1312. doi: 10.1378/chest.129.5.1305.
  253. 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(2):380-386. doi: 10.1183/09031936.00144208.
  254. Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Respir J*. 2012;39(5):1230-1240. doi: 10.1183/09031936.00126011.
  255. Takiguchi Y, Sekine I, Iwasawa S, Kurimoto R, Tatsumi K. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(4):660-666. doi: 10.5306/wjco.v5.i4.660.
  256. Wang W, Dou S, Dong W, Xie M, Cui L, Zheng C, et al. Impact of COPD on prognosis of lung cancer: from a perspective on disease heterogeneity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3767-3776. doi: 10.2147/COPD.S168048.
  257. Wu K, Wang J, Zhao L, Wang P, Duan Q. The prognosis of non-small cell lung cancer combined with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2020;14(4):389-396. doi: 10.1111/crj.13144.
  258. Lin H, Lu Y, Lin L, Meng K, Fan J. Does chronic obstructive pulmonary disease relate to poor prognosis in patients with lung cancer?: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(11):e14837. doi: 10.1097/md.00000000000014837.
  259. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):233-239. doi: 10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005.
  260. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax*. 2006;61(12):1043-1047. doi: 10.1136/thx.2006.064410.
  261. Willemse BW, Postma DS, Timens W, Ten Hacken NH. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J*. 2004;23(3):464-476. doi: 10.1183/09031936.04.00012704.
  262. Warnier MJ, Van Riet EE, Rutten FH, De Bruin ML, Sachs AP. Smoking cessation strategies in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;41(3):727-734. doi: 10.1183/09031936.00014012.
  263. Kirsch F. A systematic review of quality and cost-effectiveness derived from Markov models evaluating smoking cessation interventions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(2):301-316. doi: 10.1586/14737167.2015.1001976.
  264. Jiménez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, Gabriel R, Viejo JL, Villasante C, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest*. 2001;119(5):1365-1370. doi: 10.1378/chest.119.5.1365.
  265. Van Eerd EA, Van Der Meer RM, Van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD010744. doi: 10.1002/14651858.CD010744.pub2
  266. Zabert GE. Una oportunidad que no debe ser desaprovechada. *Neumol Cir Torax*. 2024;83(2):121-122. doi: 10.35366/119280
  267. García-Gómez L, Hernández-Pérez A, Noé-Díaz V, Riesco-Miranda JA, Jiménez-Ruiz C. Smoking cessation treatments: current

- psychological and pharmacological options. *Rev Invest Clín.* 2019;71(1):7-16. doi: 10.24875/ric.18002629.
268. Cheng CCW, He WJA, Gouda H, Zhang MJ, Luk TT, Wang MP, et al. Effectiveness of very brief advice on tobacco cessation: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2024;39(9):1721-1734. doi: 10.1007/s11606-024-08786-8.
269. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub5.
270. Anthonisen NR, Connett JE, 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(19):1497-1505. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966841>
271. Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest.* 2006;130(2):334-342. doi: 10.1378/chest.130.2.334.
272. Theodoulou A, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J, et al. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;6(6):CD013308. doi: 10.1002/14651858.CD013308.pub2.
273. Bedolla-Tinoco A, Ortiz-González YG, García-Peña L, Thirión-Romero I, Robles-Hernández R, Hernández-Pérez A, et al. Propuesta de abordaje terapéutico para el abandono del tabaco en pacientes hospitalizados. *Neumol Cir Tórax.* 2024;83(2):134-142. doi: 10.35366/119283.
274. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9268):1571-1575. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04724-3.
275. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(5):CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
276. Hernandez Zenteno RJ, Lara DF, Venegas AR, Sansores RH, Pineda JR, Trujillo FF, et al. Varenicline for long term smoking cessation in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;53:116-120. doi: 10.1016/j.pupt.2018.11.001.
277. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2013;68(11):1037-1042. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035.
278. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3(3):CD008286. doi: 10.1002/14651858.CD008286.pub3.
279. Rasmussen M, Lauridsen SV, Pedersen B, Backer V, Tonnesen H. Intensive versus short face-to-face smoking cessation interventions: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2022;31(165):220063. doi: 10.1183/16000617.0063-2022.
280. Hanewinkel R, Niederberger K, Pedersen A, Unger JB, Galimov A. E-cigarettes and nicotine abstinence: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev.* 2022;31(163):210215. doi: 10.1183/16000617.0215-2021.
281. Lindson N, Butler AR, McRobbie H, Bullen C, Hajek P, Begh R, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;1(1):CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub8.
282. Foulds J, Burke M, Steinberg M, Williams JM, Ziedonis DM. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2004;9(1):39-53. doi: 10.1517/eoed.9.1.39.32951.
283. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med.* 2008;35(2):158-176. doi: 10.1016/j.amepre.2008.04.009.
284. Giulietti F, Filippini A, Rosettani G, Giordano P, Iacoacci C, Spannella F, et al. Pharmacological approach to smoking cessation: an updated review for daily clinical practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(5):349-362. doi: 10.1007/s40292-020-00396-9.
285. Organización Mundial de la Salud. MPOWER: un plan de medidas para hacer retroceder la epidemia de tabaquismo. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/43891>
286. Skogstad M, Kjaerheim K, Fladseth G, Gjolstad M, Daae HL, Olsen R, et al. Cross shift changes in lung function among bar and restaurant workers before and after implementation of a smoking ban. *Occup Environ Med.* 2006;63(7):482-487. doi: 10.1136/oem.2005.024638.
287. Eisner MD, Smith AK, Blanc PD. Bartenders' respiratory health after establishment of smoke-free bars and taverns. *JAMA.* 1998;280(22):1909-1914. doi: 10.1001/jama.280.22.1909.
288. Allwright S, Paul G, Greiner B, Mullally BJ, Pursell L, Kelly A, et al. Legislation for smoke-free workplaces and health of bar workers in Ireland: before and after study. *BMJ.* 2005;331(7525):1117. doi: 10.1136/bmj.38636.499225.55.
289. Eagan TM, Hetland J, Aaro LE. Decline in respiratory symptoms in service workers five months after a public smoking ban. *Tob Control.* 2006;15(3):242-246. doi: 10.1136/tc.2005.015479.
290. Menzies D, Nair A, Williamson PA, Schembri S, Al-Khairalla MZ, Barnes M, et al. Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places. *JAMA.* 2006;296(14):1742-1748. doi: 10.1001/jama.296.14.1742.
291. Frazer K, Callinan JE, Mchugh J, Van Baarsel S, Clarke A, Doherty K, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD005992. doi: 10.1002/14651858.CD005992.pub3.
292. Lim CCW, Rutherford B, Gartner C, McClure-Thomas C, Foo S, Su FY, et al. A systematic review of second-hand smoking mass media campaigns (2002-2022). *BMC Public Health.* 2024;24(1):693. doi: 10.1186/s12889-024-18222-5.
293. Dherani M, Zehra SN, Jackson C, Satyanaryana V, Huque R, Chandra P, et al. Behaviour change interventions to reduce second-hand smoke exposure at home in pregnant women - a systematic review and intervention appraisal. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):378. doi: 10.1186/s12884-017-1562-7.
294. Pope D, Johnson M, Fleeman N, Jagoe K, Duarte R, Maden M, et al. Are cleaner cooking solutions clean enough? A systematic review and meta-analysis of particulate and carbon monoxide concentrations and exposures. *Environmental Research Letters.* 2021;16(8):083002. doi: 10.1088/1748-9326/ac13ec.
295. Thomas E, Wickramasinghe K, Mendis S, Roberts N, Foster C. Improved stove interventions to reduce household air pollution in low and middle income countries: a descriptive systematic review. *BMC Public Health.* 2015;15:650. doi: 10.1186/s12889-015-2024-7.

296. Thakur M, Nuyts PaW, Boudewijns EA, Flores Kim J, Faber T, Babu GR, *et al.* Impact of improved cookstoves on women's and child health in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2018;73(11):1026-1040. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210952.
297. Chapman RS, He X, Blair AE, Lan Q. Improvement in household stoves and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *BMJ*. 2005;331(7524):1050. doi: 10.1136/bmj.38628.676088.55.
298. Schilman A, Riojas-Rodriguez H, Catalan-Vazquez M, Estevez-Garcia JA, Masera O, Berrueta-Soriano V, *et al.* A follow-up study after an improved cookstove intervention in rural Mexico: Estimation of household energy use and chronic PM(2.5) exposure. *Environ Int*. 2019;131:105013. doi: 10.1016/j.envint.2019.105013.
299. Cynthia AA, Edwards RD, Johnson M, Zuk M, Rojas L, Jimenez RD, *et al.* Reduction in personal exposures to particulate matter and carbon monoxide as a result of the installation of a Patsari improved cook stove in Michoacan Mexico. *Indoor Air*. 2008;18(2):93-105. doi: 10.1111/j.1600-0668.2007.00509.x.
300. Masera OR, Díaz RD, Berrueta V. From cookstoves to cooking systems: the integrated program on sustainable household energy use in Mexico. *Energy Sustain Dev*. 2005;9(1):25-36. doi: 10.1016/S0973-0826(08)60480-9.
301. De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, Hutchings S, Sadhra S, Fishwick D, *et al.* The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900186. doi: 10.1183/13993003.00186-2019.
302. Ryu MH, Murphy S, Hinkley M, Carlsten C. COPD exposed to air pollution: a path to understand and protect a susceptible population. *Chest*. 2024;165(4):836-846. doi: 10.1016/j.chest.2023.11.012.
303. Hansel NN, Putcha N, Woo H, Peng R, Diette GB, Fawzy A, *et al.* Randomized clinical trial of air cleaners to improve indoor air quality and chronic obstructive pulmonary disease health: results of the CLEAN AIR study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(4):421-430. doi: 10.1164/rccm.202103-0604OC.
304. Lorizio W, Woo H, McCormack MC, Liu C, Putcha N, Wood M, *et al.* Patterns and predictors of air cleaner adherence among adults with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2022;9(3):366-376. doi: 10.15326/jcopdf.2022.0309.
305. Woo H, Koehler K, Putcha N, Lorizio W, McCormack M, Peng R, *et al.* Principal stratification analysis to determine health benefit of indoor air pollution reduction in a randomized environmental intervention in COPD: results from the CLEAN AIR study. *Sci Total Environ*. 2023;868:161573. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.161573.
306. Kang J, Jung JY, Huh JY, Ji HW, Kim HC, Lee SW. Behavioral interventions to reduce particulate matter exposure in patients with COPD. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(49):e28119. doi: 10.1097/MD.00000000000028119.
307. Zhou Y, Hu G, Wang D, Wang S, Wang Y, Liu Z, *et al.* Community based integrated intervention for prevention and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Guangdong, China: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6387. doi: 10.1136/bmj.c6387.
308. Ambrosino N, Bertella E. Lifestyle interventions in prevention and comprehensive management of COPD. *Breathe (Sheff)*. 2018;14(3):186-194. doi: 10.1183/20734735.018618.
309. Beijers R, Steiner MC, Schols A. The role of diet and nutrition in the management of COPD. *Eur Respir Rev*. 2023;32(168):230003. doi: 10.1183/16000617.0003-2023.
310. Van Iersel LEJ, Beijers R, Gosker HR, Schols A. Nutrition as a modifiable factor in the onset and progression of pulmonary function impairment in COPD: a systematic review. *Nutr Rev*. 2022;80(6):1434-1444. doi: 10.1093/nutrit/nuab077.
311. Zheng PF, Shu L, Si CJ, Zhang XY, Yu XL, Gao W. Dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Copd*. 2016;13(4):515-522. doi: 10.3109/15412555.2015.1098606.
312. Hanson C, Sayles H, Rutten E, Wouters EFM, Macnee W, Calverley P, *et al.* The association between dietary intake and phenotypical characteristics of COPD in the ECLIPSE cohort. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;1(1):115-124. doi: 10.15326/jcopdf.1.1.2014.0113.
313. Salari-Moghaddam A, Milajerdi A, Larijani B, Esmailzadeh A. Processed red meat intake and risk of COPD: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr*. 2019;38(3):1109-1116. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.020.
314. Okubo H, Shaheen SO, Ntani G, Jameson KA, Syddall HE, Sayer AA, *et al.* Processed meat consumption and lung function: modification by antioxidants and smoking. *Eur Respir J*. 2014;43(4):972-982.
315. Zhai H, Wang Y, Jiang W. Fruit and vegetable intake and the risk of chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3783481. doi: 10.1155/2020/3783481.
316. Keranis E, Makris D, Rodopoulou P, Martinou H, Papamakarios G, Daniil Z, *et al.* Impact of dietary shift to higher-antioxidant foods in COPD: a randomised trial. *Eur Respir J*. 2010;36(4):774-780.
317. Piao Z, Chai B, Wu Y, Diao H, He Q, Zheng Q, *et al.* The association between polyunsaturated fatty acids and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Food Funct*. 2024;15(11):5929-5941. doi: 10.1039/d3fo04675c.
318. Engelen MPKJ, Jonker R, Sulaiman H, Fisk HL, Calder PC, Deutz NEP. ω-3 polyunsaturated fatty acid supplementation improves postabsorptive and prandial protein metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(3):686-698.
319. Engelen M, Simbo SY, Ruebush LE, Thaden JJ, Ten Have GaM, Harrykissoon RI, *et al.* Functional and metabolic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and the role of β-hydroxy-β-methylbutyrate addition in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2024;43(9):2263-2278. doi: 10.1016/j.clnu.2024.08.004.
320. Szmidi MK, Kaluza J, Harris HR, Linden A, Wolk A. Long-term dietary fiber intake and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study of women. *Eur J Nutr*. 2020;59(5):1869-1879. doi: 10.1007/s00394-019-02038-w.
321. Bernardes S, Eckert IDC, Burgel CF, Teixeira PJZ, Silva FM. Increased energy and/or protein intake improves anthropometry and muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review with meta-analysis on randomised controlled clinical trials. *Br J Nutr*. 2022;13:1-18. doi: 10.1017/S0007114522000976.
322. Furulund E, Bermanian M, Berggren N, Madebo T, Rivedal SH, Lid TG, *et al.* Effects of nutritional interventions in individuals with chronic obstructive lung disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:3145-3156. doi: 10.2147/COPD.S323736.
323. Parviziyan MK, Dhaliwal M, Li J, Satia I, Kurmi OP. Relationship between dietary patterns and COPD: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2020;6(2):00168-2019. doi: 10.1183/23120541.00168-2019.
324. Rausch-Osthoff AK, Kohler M, Sievi NA, Clarenbach CF, Van Gestel AJ. Association between peripheral muscle strength, exercise

- performance, and physical activity in daily life in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9(1):37. doi: 10.1186/2049-6958-9-37.
325. Priego-Jimenez S, Torres-Costoso A, Guzman-Pavon MJ, Lorenzo-Garcia P, Luceron-Lucas-Torres MI, Alvarez-Bueno C. Efficacy of different types of physical activity interventions on exercise capacity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a network meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):14539. doi: 10.3390/ijerph192114539.
326. Zangger G, Bricca A, Liaghat B, Juhl CB, Mortensen SR, Andersen RM, et al. Benefits and harms of digital health interventions promoting physical activity in people with chronic conditions: systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2023;25:e46439. doi: 10.2196/46439.
327. Reilly C, Sails J, Stavropoulos-Kalinoglou A, Birch RJ, Mckenna J, Clifton IJ, et al. Physical activity promotion interventions in chronic airways disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220109. doi: 10.1183/16000617.0109-2022.
328. Tanimura K, Sato S, Fujita Y, Yamamoto Y, Haji T, Horita N, et al. The efficacy and safety of additional treatment with short-acting muscarinic antagonist combined with long-acting beta-2 agonist in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2023;20:14799731231166008. doi: 10.1177/14799731231166008.
329. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Komatsu Y, Hanaoka M, Honda T, Kubo K. Additive efficacy of short-acting bronchodilators on dynamic hyperinflation and exercise tolerance in stable COPD patients treated with long-acting bronchodilators. *Respir Med*. 2013;107(3):394-400. doi: 10.1016/j.rmed.2012.11.013.
330. Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Beauchesne MF, Kermelly SB, et al. 2023 Canadian thoracic society guideline on pharmacotherapy in patients with stable COPD. *Chest*. 2023;164(5):1159-1183. doi: 10.1016/j.chest.2023.08.014.
331. Álvarez FV, Trueba IM, Sanchis JB, López-Rodó LM, Rodríguez Suárez PM, De Cos Escuín JS, et al. Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery on the diagnosis and treatment of non-small-cell lung cancer. *Arch Bronconeumol*. 2016;52 Suppl 1:2-62. doi: 10.1016/s0300-2896(16)30198-3.
332. 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;2014(3):CD010844. doi: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.
333. Ismaila AS, Huisman EL, Punekar YS, Karabis A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2495-2517. doi: 10.2147/COPD.S92412.
334. Zhang C, Zhang M, Wang Y, Xiong H, Huang Q, Shuai T, et al. Efficacy and cardiovascular safety of LAMA in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med*. 2021;69(8):1391-1398. doi: 10.1136/jim-2021-001931.
335. Di Marco F, Sotgiu G, Santus P, O'donnell DE, Beeh KM, Dore S, et al. Long-acting bronchodilators improve exercise capacity in COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2018;19(1):18. doi: 10.1186/s12931-018-0721-3.
336. Calzetta L, Ora J, Cavalli F, Rogliani P, O'donnell DE, Cazzola M. Impact of LABA/LAMA combination on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD: A pair-wise and network meta-analysis. *Respir Med*. 2017;129:189-198. doi: 10.1016/j.rmed.2017.06.020.
337. Miravittles M, Urrutia G, Mathioudakis AG, Ancochea J. Efficacy and safety of tiotropium and olodaterol in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2017;18(1):196. doi: 10.1186/s12931-017-0683-x.
338. Huisman EL, Cockle SM, Ismaila AS, Karabis A, Punekar YS. Comparative efficacy of combination bronchodilator therapies in COPD: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1863-1881. doi: 10.2147/COPD.S87082.
339. Hurst JR, Gruffydd-Jones K, Biswas M, Guranlioglu D, Jenkins M, Stjepanovic N, et al. Efficacy and safety of LAMA/LABA fixed-dose combination therapies in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of direct and indirect treatment comparisons. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1529-1543. doi: 10.2147/COPD.S230955.
340. Miravittles M, Garcia-Rivero JL, Ribera X, Galera J, Garcia A, Palomino R, et al. Exercise capacity and physical activity in COPD patients treated with a LAMA/LABA combination: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2022;23(1):347. doi: 10.1186/s12931-022-02268-3.
341. Lopez-Campos JL, Calero-Acuna C, Marquez-Martin E, Quintana Gallego E, Carrasco-Hernandez L, Abad Arranz M, et al. Double bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease: a crude analysis from a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1867-1876. doi: 10.2147/COPD.S132962.
342. Mammen MJ, Pai V, Aaron SD, Nici L, Alhazzani W, Alexander PE. Dual LABA/LAMA therapy versus LABA or LAMA monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis in support of the American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1133-1143. doi: 10.1513/AnnalsATS.201912-915OC.
343. Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, Singh D, Altman P, Bader G, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:907-922. doi: 10.2147/COPD.S130482.
344. Langham S, Lewis J, Pooley N, Embleton N, Langham J, Han MK, et al. Single-inhaler triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res*. 2019;20(1):242. doi: 10.1186/s12931-019-1213-9.
345. Long H, Xu H, Janssens JP, Guo Y. Single-inhaler triple vs single-inhaler dual therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized control trials. *Respir Res*. 2021;22(1):209. doi: 10.1186/s12931-021-01794-w.
346. Mammen MJ, Lloyd DR, Kumar S, Ahmed AS, Pai V, Kunadharaju R, et al. Triple therapy versus dual or monotherapy with long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(10):1308-1318. doi: 10.1513/AnnalsATS.202001-023OC.
347. Erratum in: Triple therapy versus dual or monotherapy with long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(2):377. doi: 10.1513/AnnalsATS.v18erratum3.
348. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801586. doi: 10.1183/13993003.01586-2018.
349. Kwak MS, Kim E, Jang EJ, Kim HJ, Lee CH. The efficacy and safety of triple inhaled treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis using Bayesian methods. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2365-2376. doi: 10.2147/COPD.S93191.
350. Van Geffen WH, Tan DJ, Walters JA, Walters EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-

- agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;12(12):CD011600. doi: 10.1002/14651858.CD011600.pub3.
351. Regard L, Burgel PR, Roche N. Inhaled therapy, cardiovascular risk and benefit-risk considerations in COPD: innocent until proven guilty, or vice versa? *Eur Respir J.* 2023;61(2):2202135. doi: 10.1183/13993003.02135-2022.
352. Yang IA, Ferry OR, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids versus placebo for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;3(3):CD002991. doi: 10.1002/14651858.CD002991.pub4.
353. Ding Y, Sun L, Wang Y, Zhang J, Chen Y. Efficacy of ICS versus non-ICS combination therapy in COPD: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:1051-1067. doi: 10.2147/COPD.S347588.
354. Pirera E, Di Raimondo D, Tuttolomondo A. Triple therapy de-escalation and withdrawal of inhaled corticosteroids to dual bronchodilator therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2024;13(20):6199. doi: 10.3390/jcm13206199.
355. Rogliani P, Ritondo BL, Gabriele M, Cazzola M, Calzetta L. Optimizing de-escalation of inhaled corticosteroids in COPD: a systematic review of real-world findings. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(9):977-990. doi: 10.1080/17512433.2020.1817739.
356. Chrystyn H, Van Der Palen J, Sharma R, Barnes N, Delafont B, Mahajan A, et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):22. doi: 10.1038/s41533-017-0016-z.
357. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management [Internet]. London: NICE; 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31211541>
358. Noguera Orozco MJ, Barrientos Casarrubias V, Robles García R, Sierra Madero JG. Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS): validación en pacientes mexicanos con infección por VIH. *Psicología Iberoamericana.* 2013;21:1-11.
359. Papi A, Avdeev S, Calverley PMA, Cordeiro CR, Jesenak M, Kobalnik V, et al. Use of mucolytics in COPD: A Delphi consensus study. *Respir Med.* 2020;175:106190. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106190.
360. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Hanania NA, Matera MG. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis. *COPD.* 2017;14(5):552-563. doi: 10.1080/15412555.2017.1347918.
361. Poole P, Sathanathan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):Cd001287. doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub6.
362. Huang C, Kuo S, Lin L, Yang Y. The efficacy of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2023;17:17534666231158563. doi: 10.1177/17534666231158563.
363. 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(1):62-68. doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.002.
364. Huang Y, Pei Y, Qian Y, Yao Z, Chen C, Du J, et al. A meta-analysis on the efficacy and safety of bacterial lysates in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:877124. doi: 10.3389/fmed.2022.877124.
365. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. The effectiveness of anti-leukotriene agents in patients with COPD: a systemic review and meta-analysis. *Lung.* 2015;193(4):477-486. doi: 10.1007/s00408-015-9743-5.
366. Liu L, Wang JL, Xu XY, Feng M, Hou Y, Chen L. Leukotriene receptor antagonists do not improve lung function decline in COPD: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(3):829-834. doi: 10.26355/eurrev\_201802\_14319.
367. Kim JY, Dennett L, Ospina MB, Hicks A, Vliagoftis H, Adatia A. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy in preventing infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2024;20(1):30. doi: 10.1186/s13223-024-00886-8.
368. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10):e121-e141. doi: 10.1164/rccm.202009-3608ST.
369. Perez-Padilla R. Impact of moderate altitude on lung diseases and risk of high altitude illnesses. *Rev Invest Clin.* 2022;74(5):232-243. doi: 10.24875/RIC.22000088.
370. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-398. doi: 10.7326/0003-4819-93-3-391.
371. 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(8222):681-686.
372. Doherty DE, Petty TL, Bailey W, Carlin B, Cassaburi R, Christopher K, et al. Recommendations of the 6th long-term oxygen therapy consensus conference. *Respir Care.* 2006;51(5):519-525. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710952>
373. Croxton TL, Bailey WC. Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: recommendations for future research: an NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(4):373-378. doi: 10.1164/rccm.200507-1161WS.
374. Lacasse Y, Casaburi R, Sliwinski P, Chauat A, Fletcher E, Haidl P, et al. Home oxygen for moderate hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(11):1029-1037. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00179-5.
375. Sami R, Savari MA, Mansourian M, Ghazavi R, Meamar R. Effect of long-term oxygen therapy on reducing rehospitalization of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Ther.* 2023;9(2):255-270. doi: 10.1007/s41030-023-00221-3.
376. Erratum in: Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(8):1045-1046. doi: 10.1164/rccm.v203erratum7.
377. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(4):CD001744. doi: 10.1002/14651858.CD001744.pub2.
378. Ekstrom M, Andersson A, Papadopoulos S, Kipper T, Pedersen B, Kricka O, et al. Long-term oxygen therapy for 24 or 15 hours per day in severe hypoxemia. *N Engl J Med.* 2024;391(11):977-988. doi: 10.1056/NEJMoa2402638.
379. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research G, Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA, Jr., et al. A Randomized trial

- of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1617-1627. doi: 10.1056/NEJMoa1604344.
380. Cosío BG, Hernández C, Chiner E, Gimeno-Santos E, Pleguezuelos E, Seijas N, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC 2021): non-pharmacological treatment update. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(4):345-351. doi: 10.1016/j.arbres.2021.08.010.
381. Céspedes GJ, Arancibia HF. Oxígeno terapia y rehabilitación respiratoria en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Chil Enferm Respir.* 2011;27:124-127. doi: 10.4067/S0717-73482011000200007.
382. Daher A, Dreher M. Supplemental oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: is less is more? How much is too much? *Curr Opin Pulm Med.* 2024;30(2):179-184. doi: 10.1097/MCP.0000000000001025.
383. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(2):CD005372. doi: 10.1002/14651858.CD005372.pub2.
384. Alison JA, Mckeough ZJ, Leung RWM, Holland AE, Hill K, Morris NR, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1802429. doi: 10.1183/13993003.02429-2018.
385. Lacasse Y, Series F, Corbeil F, Baltzan M, Paradis B, Simao P, et al. Randomized trial of nocturnal oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1129-1138. doi: 10.1056/NEJMoa2013219.
386. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest.* 1992;101(3):638-641. doi: 10.1378/chest.101.3.638.
387. Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC, Ryg M, Skjonesberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax.* 2012;67(11):964-969. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201855.
388. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonesberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J.* 2000;15(4):635-639. doi: 10.1183/09031936.00.15463500.
389. Zhang L, Wang Y, Ye Y, Gao J, Zhu F, Min L. Comparison of high-flow nasal cannula with conventional oxygen therapy in patients with hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:895-906. doi: 10.2147/COPD.S402506.
390. Xu C, Yang F, Wang Q, Gao W. Comparison of high flow nasal therapy with non-invasive ventilation and conventional oxygen therapy for acute hypercapnic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:955-973. doi: 10.2147/COPD.S410958.
391. Duan L, Xie C, Zhao N. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *J Clin Nurs.* 2022;31(1-2):87-98. doi: 10.1111/jocn.15957.
392. Chen X, Xu L, Li S, Yang C, Wu X, Feng M, et al. Efficacy of respiratory support therapies during pulmonary rehabilitation exercise training in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2024;22(1):389. doi: 10.1186/s12916-024-03605-7.
393. Andrews L, Barlow R, Easton I. Differences in patient outcomes between a 6, 7 and 8 week pulmonary rehabilitation programme: A service evaluation. *Physiotherapy.* 2015;101(1):62-68. doi: 10.1016/j.physio.2014.04.002.
394. Solanes I, Guell R, Casan P, Sotomayor C, Gonzalez A, Feixas T, et al. Duration of pulmonary rehabilitation to achieve a plateau in quality of life and walk test in COPD. *Respir Med.* 2009;103(5):722-728. doi: 10.1016/j.rmed.2008.11.013.
395. Chuatrakoon B, Uthaiakhp S, Ngai SP, Liwsrisakun C, Pothirat C, Sungkarat S. The effectiveness of home-based balance and pulmonary rehabilitation program in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2022;58(3):478-486. doi: 10.23736/S1973-9087.22.07383-X.
396. Zhu Z, Muhamad AS, Omar N, Ooi FK, Pan X, Ong MLY. Efficacy of exercise treatments for chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *J Bodyw Mov Ther.* 2024;38:106-127. doi: 10.1016/j.jbmt.2024.01.019.
397. Mccarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(2):CD003793. doi: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.
398. Jenkins AR, Burtin C, Camp PG, Lindenauer P, Carlin B, Alison JA, et al. Do pulmonary rehabilitation programmes improve outcomes in patients with COPD posthospital discharge for exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2024;79(5):438-447. doi: 10.1136/thorax-2023-220333.
399. Meneses-Echavez JF, Chavez Guapo N, Loaiza-Betancur AF, Machado A, Bidonde J. Pulmonary rehabilitation for acute exacerbations of COPD: A systematic review. *Respir Med.* 2023;219:107425. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107425.
400. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA.* 2018;320(19):2020-2028. doi: 10.1001/jama.2018.14854.
401. Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, Bollaerts K, Paganino C, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177985. doi: 10.1371/journal.pone.0177985.
402. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD001390. doi: 10.1002/14651858.CD001390.pub4.
403. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine.* 2008;26(33):4284-4289. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.05.037.
404. Chen H, Huang Z, Chang S, Hu M, Lu Q, Zhang Y, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Sinopharm BBIBP-CorV) coadministered with quadrivalent split-virion inactivated influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in China: A multicentre, non-inferiority, open-label, randomised, controlled, phase 4 trial. *Vaccine.* 2022;40(36):5322-5332. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.07.033.
405. Secretaría de Salud. Lineamientos de vacunación para la temporada invernal 2024-2025. Mexico; 2024. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/945894/LINEAMIENTOS\\_CAMP\\_VAC\\_INVERNAL\\_24-25.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/945894/LINEAMIENTOS_CAMP_VAC_INVERNAL_24-25.pdf)
406. Jang JG, Ahn JH, Jin HJ. Incidence and prognostic factors of respiratory viral infections in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1265-1273. doi: 10.2147/COPD.S306916.
407. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster JM, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with



- COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):79. doi: 10.1186/s12890-017-0420-8.
408. Bao W, Li Y, Wang T, Li X, He J, Wang Y, et al. Effects of influenza vaccination on clinical outcomes of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2021;68:101337. doi: 10.1016/j.arr.2021.101337.
  409. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD002733. doi: 10.1002/14651858.CD002733.pub3.
  410. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD002733. doi: 10.1002/14651858.CD002733.pub2.
  411. Kefala AM, Fortescue R, Alimani GS, Kanavidis P, McDonnell MJ, Magiorkinis E, et al. Prevalence and clinical implications of respiratory viruses in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and exacerbations: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2020;10(4):e035640. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035640.
  412. Walsh EE, Perez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836.
  413. Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(29):793-801. doi: 10.15585/mmwr.mm7229a4.
  414. Naeger S, Pool V, Macina D. Increased burden of pertussis among adolescents and adults with asthma or COPD in the United States, 2007 to 2019. *Chest.* 2024;165(6):1352-1361. doi: 10.1016/j.chest.2023.12.020.
  415. Van Den Steen P, Chevart B, Deraedt Q, Valdes Verelst L, Shamarina D. Immunogenicity and safety of reduced-antigen tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination in adults treated for obstructive airway diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(1):2159731. doi: 10.1080/21645515.2022.2159731.
  416. Anderson TC, Masters NB, Guo A, Shepersky L, Leidner AJ, Lee GM, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged  $\geq 19$  Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(3):80-84. doi: 10.15585/mmwr.mm7103a2.
  417. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk factors for herpes zoster infection: a meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(1):ofaa005. doi: 10.1093/ofid/ofaa005.
  418. Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(12):1806-1821. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.10.009.
  419. Marijam A, Vroom N, Bhavsar A, Posiuniene I, Lecrenier N, Vrolijk H. Systematic literature review on the incidence of herpes zoster in populations at increased risk of disease in the EU/EEA, Switzerland, and the UK. *Infect Dis Ther.* 2024;13(5):1083-1104. doi: 10.1007/s40121-024-00963-w.
  420. Iftikhar IH, Schimmel M, Sardi A, Mehta I, Gonzalez E, Musani AI. Bronchoscopic lung volume reduction with valves and coils. A network meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(11):1468-1475. doi: 10.1513/AnnalsATS.202002-151OC.
  421. Patel M, Chowdhury J, Zhao H, Lu X, Roth S, Giovacchini CX, et al. Meta-analysis and systematic review of bronchoscopic lung volume reduction through endobronchial valves in severe emphysema. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2022;29(3):224-237. doi: 10.1097/LBR.0000000000000872.
  422. Roodenburg SA, Hartman JE, Deslee G, Herth FJF, Klooster K, Sciruba FC, et al. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment for severe emphysema: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Respiration.* 2022;101(7):697-705. doi: 10.1159/000524148.
  423. Zhang R, Zheng Z, Bian Y, Deng M, Herth FFJ, Hou G. Efficacy and safety of bronchoscopic lung volume reduction for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2024;18(8):631-644. doi: 10.1080/17476348.2024.2388293.
  424. Yamamoto S, Horita N, Imai R, Niitsu T. Surgical and bronchoscopic lung volume reduction for severe emphysema: a systematic review and network meta-analysis. *Lung.* 2025;203(1):22. doi: 10.1007/s00408-024-00777-0.
  425. Van Geffen WH, Slebos DJ, Herth FJ, Kemp SV, Weder W, Shah PL. Surgical and endoscopic interventions that reduce lung volume for emphysema: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(4):313-324. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30431-4.
  426. Slebos DJ, Hartman JE, Klooster K, Blaas S, Deslee G, Gesierich W, et al. Bronchoscopic coil treatment for patients with severe emphysema: a meta-analysis. *Respiration.* 2015;90(2):136-145. doi: 10.1159/000431384.
  427. Zhi L, Liao L, Wu Z, Wang T, Ye Y, Li H, et al. Impact of bronchoscopic thermal vapor ablation on lung volume reduction in patients with emphysema: a meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):405. doi: 10.1186/s12890-023-02689-w.
  428. Van Dijk M, Klooster K, Ten Hacken NHT, Sciruba F, Kerstjens HaM, Slebos DJ. The effects of lung volume reduction treatment on diffusing capacity and gas exchange. *Eur Respir Rev.* 2020;29(158):190171. doi: 10.1183/16000617.0171-2019.
  429. Marchetti N, Criner GJ. Surgical approaches to treating emphysema: lung volume reduction surgery, bullectomy, and lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(4):592-608. doi: 10.1055/s-0035-1556064.
  430. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult lung and heart-lung transplant report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(10):1170-1184. doi: 10.1016/j.healun.2016.09.001.
  431. Ahmad D, Ferrell BE, Saxena A, Jimenez DC, O'malley TJ, Dispagna MA, et al. Comparative outcomes of lung volume reduction surgery and lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2023;15(7):3627-3635. doi: 10.21037/jtd-23-63.
  432. Mansour R, Nakanishi H, Al Sabbakh N, El Ghazal N, Haddad J, Adra M, et al. Single vs bilateral lung transplant in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc.* 2023;55(9):2203-2211. doi: 10.1016/j.transproceed.2023.08.013.
  433. Fang YC, Cheng WH, Lu HI, Wang YS, Chuang KH, Lai HH, et al. Double lung transplantation is better than single lung transplantation for end-stage chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2024;19(1):162. doi: 10.1186/s13019-024-02654-6.
  434. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr., et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung

- Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(10):1060-1072. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.021.
435. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1600791. doi: 10.1183/13993003.00791-2016.
436. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: the rome proposal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(11):1251-1258. doi: 10.1164/rccm.202108-1819PP.
437. Althobiani MA, Shah AJ, Khan B, Hurst JR. Clinicians' and researchers' perspectives on a new chronic obstructive pulmonary disease exacerbation definition: rome wasn't built in a day. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(8):1095-1097. doi: 10.1164/rccm.202210-1949LE.
438. Reumkens C, Endres A, Simons SO, Savelkoul PHM, Sprooten RTM, Franssen FME. Application of the rome severity classification of COPD exacerbations in a real-world cohort of hospitalised patients. *ERJ Open Res.* 2023;9(3):00569-2022. doi: 10.1183/23120541.00569-2022.
439. Jacobson PK, Lind L, Persson HL. Applying the rome proposal on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: does comorbid chronic heart failure matter? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:2055-2064. doi: 10.2147/COPD.S425592.
440. Cid-Juarez S, Tellez-Navarrete NA, Bautista-Bernal A, Leon-Gomez P, Salas-Escamilla I, Gochicoa-Rangel L, et al. Arterial blood gases in normal subjects at 2240 meters above sea level: impact of age, gender, and body mass index. *Rev Invest Clin.* 2023;75(1):29-36. doi: 10.24875/RIC.22000281.
441. Kopsaftis ZA, Sulaiman NS, Mountain OD, Carson-Chahhoud KV, Phillips PA, Smith BJ. Short-acting bronchodilators for the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the hospital setting: systematic review. *Syst Rev.* 2018;7(1):213. doi: 10.1186/s13643-018-0860-0.
442. Van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD011826. doi: 10.1002/14651858.CD011826.pub2.
443. Woods JA, Wheeler JS, Finch CK, Pinner NA. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:421-430. doi: 10.2147/COPD.S51012.
444. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(9):CD001288. doi: 10.1002/14651858.CD001288.pub4.
445. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):698-703. doi: 10.1164/ajrccm.165.5.2109093.
446. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J.* 2005;26(2):234-241. doi: 10.1183/09031936.05.00024804.
447. Ding Z, Li X, Lu Y, Rong G, Yang R, Zhang R, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2016;121:39-47. doi: 10.1016/j.rmed.2016.10.013.
448. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD010257. doi: 10.1002/14651858.CD010257.pub2.
449. Hoult G, Gillespie D, Wilkinson TMA, Thomas M, Francis NA. Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (AECOPD): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):194. doi: 10.1186/s12890-022-01958-4.
450. Mckeever TM, Hearson G, Housley G, Reynolds C, Kinnear W, Harrison TW, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax.* 2016;71(3):210-215. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207573.
451. Cabrini L, Landoni G, Oriani A, Plumari VP, Nobile L, Greco M, et al. Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2015;43(4):880-888. doi: 10.1097/CCM.0000000000000819.
452. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD004104. doi: 10.1002/14651858.CD004104.pub4.
453. Peng L, Ren PW, Liu XT, Zhang C, Zuo HX, Kang DY, et al. Use of noninvasive ventilation at the pulmonary infection control window for acute respiratory failure in AECOPD patients: A systematic review and meta-analysis based on GRADE approach. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(24):e3880. doi: 10.1097/MD.0000000000003880.
454. Abualhamael SA, Alasmi AT, Alqurayqiri AF, Alzahrani AA, Alsehli AD, Althikra AH, et al. Role of Non-invasive ventilation (NIV) in managing acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Cureus.* 2024;16(8):e67418. doi: 10.7759/cureus.67418.
455. Dabscheck E, George J, Hermann K, McDonald CF, McDonald VM, Mcnamara R, et al. COPD-X Australian guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2022 update. *Med J Aust.* 2022;217(8):415-423. doi: 10.5694/mja2.51708.
456. Ospina MB, Mrklas K, Deuchar L, Rowe BH, Leigh R, Bhutani M, et al. A systematic review of the effectiveness of discharge care bundles for patients with COPD. *Thorax.* 2017;72(1):31-39. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208820.
457. Gomez-Angelats E, Sanchez C. Care bundles after discharging patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation from the emergency department. *Med Sci (Basel).* 2018;6(3):63. doi: 10.3390/medsci6030063.
458. Miravittles M, Bhutani M, Hurst JR, Franssen FME, Van Boven JFM, Khoo EM, et al. Implementing an evidence-based COPD hospital discharge protocol: a narrative review and expert recommendations. *Adv Ther.* 2023;40(10):4236-4263. doi: 10.1007/s12325-023-02609-8.
459. Hernández-Zenteno RJ, Elizondo-Ríos A, Robles-Hernández RE, Thirión-Romero II, Páramo-Arroyo RF, Septien-Stute LA, et al. Consenso formal de expertos sobre el protocolo de manejo y cuidados post hospitalarios de la exacerbación grave y muy grave de la EPOC. *Neumol Cir Torax.* 2025;84.
460. Tavares N, Jarrett N, Hunt K, Wilkinson T. Palliative and end-of-life care conversations in COPD: a systematic literature review. *ERJ Open Res.* 2017;3(2):00068-2016. doi: 10.1183/23120541.00068-2016.

461. Broese JM, De Heij AH, Janssen DJ, Skora JA, Kerstjens HA, Chavannes NH, *et al.* Effectiveness and implementation of palliative care interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Palliat Med.* 2021;35(3):486-502. doi: 10.1177/0269216320981294.
462. Philip J, Collins A, Smallwood N, Chang YK, Mo L, Yang IA, *et al.* Referral criteria to palliative care for patients with respiratory disease: a systematic review. *Eur Respir J.* 2021;58(4):2004307. doi: 10.1183/13993003.04307-2020.
463. Almagro P, Yun S, Sangil A, Rodriguez-Carballeira M, Marine M, Landete P, *et al.* Palliative care and prognosis in COPD: a systematic review with a validation cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1721-1729. doi: 10.2147/COPD.S135657.
464. Smith LE, Moore E, Ali I, Smeeth L, Stone P, Quint JK. Prognostic variables and scores identifying the end of life in COPD: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2239-2256. doi: 10.2147/COPD.S137868.
465. Janssen DJA, Bajwah S, Boon MH, Coleman C, Currow DC, Devillers A, *et al.* European Respiratory Society clinical practice guideline: palliative care for people with COPD or interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2023;62(2):2202014. doi: 10.1183/13993003.02014-2022.
466. Quinn KL, Shurrab M, Gitau K, Kavalieratos D, Isenberg SR, Stall NM, *et al.* Association of receipt of palliative care interventions with health care use, quality of life, and symptom burden among adults with chronic noncancer illness: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(14):1439-1450. doi: 10.1001/jama.2020.14205.
467. Singer AE, Goebel JR, Kim YS, Dy SM, Ahluwalia SC, Clifford M, *et al.* Populations and interventions for palliative and end-of-life care: a systematic review. *J Palliat Med.* 2016;19(9):995-1008. doi: 10.1089/jpm.2015.0367.
468. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3(3):CD011008. doi: 10.1002/14651858.CD011008.pub2.
469. Smallwood NE, Pascoe A, Wijzenbeek M, Russell AM, Holland AE, Romero L, *et al.* Opioids for the palliation of symptoms in people with serious respiratory illness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2024;33(174):230265. doi: 10.1183/16000617.0265-2023.
470. Ekstrom M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(7):1079-1092. doi: 10.1513/AnnalsATS.201501-034OC.
471. Ekstrom M, Ferreira D, Chang S, Louw S, Johnson MJ, Eckert DJ, *et al.* Effect of regular, low-dose, extended-release morphine on chronic breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease: the beams randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;328(20):2022-2032. doi: 10.1001/jama.2022.20206.
472. Currow D, Louw S, Mccloud P, Fazekas B, Plummer J, McDonald CF, *et al.* Regular, sustained-release morphine for chronic breathlessness: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2020;75(1):50-56. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213681.
473. Verberkt CA, Van Den Beuken-Van Everdingen MHJ, Schols J, Hameleers N, Wouters EFM, Janssen DJA. Effect of sustained-release morphine for refractory breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease on health status: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2020;180(10):1306-1314. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3134.
474. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingartner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD007354. doi: 10.1002/14651858.CD007354.pub3.
475. Kochovska S, Ferreira DH, Garcia MV, Phillips JL, Currow DC. Perspectives on palliative oxygen for breathlessness: systematic review and meta-synthesis. *Eur Respir J.* 2021;58(4):2004613. doi: 10.1183/13993003.04613-2020.
476. Uronis HE, Ekstrom MP, Currow DC, Mccrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2015;70(5):492-494. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205720.
477. Iyer AS, Sullivan DR, Lindell KO, Reinke LF. The role of palliative care in COPD. *Chest.* 2022;161(5):1250-1262. doi: 10.1016/j.chest.2021.10.032.
478. Farver-Vestergaard I, Jacobsen D, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions on psychological and physical health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom.* 2015;84(1):37-50. doi: 10.1159/000367635.
479. Farver-Vestergaard I, Danielsen JTT, Lokke A, Zachariae R. Psychosocial intervention in chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med.* 2022;84(3):347-358. doi: 10.1097/PSY.0000000000001043.
480. Jabbarian LJ, Zwakman M, Van Der Heide A, Kars MC, Janssen DJA, Van Delden JJ, *et al.* Advance care planning for patients with chronic respiratory diseases: a systematic review of preferences and practices. *Thorax.* 2018;73(3):222-230. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209806.
481. Rajnovceanu RM, Rajnovceanu AG, Fildan AP, Todea DA, Man MA, Motoc NS, *et al.* Palliative care initiation in chronic obstructive pulmonary disease: prognosis-based, symptoms-based or needs-based? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1591-1600. doi: 10.2147/COPD.S254104.