

**Global Initiative for  
Chronic Obstructive  
Lung Disease**

**INFORME  
2024**



**Estrategia global para el diagnóstico, tratamiento y  
prevención de la enfermedad pulmonar  
obstructiva crónica**

# GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

## ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (INFORME 2024)



© 2023, 2024 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

### **Importante: propósito y exención de responsabilidad**

La información proporcionada por la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (“GOLD”) para su inclusión en sus materiales, sitio web y aplicaciones (incluidas, entre otras, aplicaciones digitales o basadas en la web) se proporciona para la conveniencia de los usuarios para ayudarlos a comprender las recomendaciones de GOLD a partir de la fecha de aprobación de la información específica por parte de GOLD. La relevancia de esa información y/o su aplicación a un paciente en particular debe ser cuidadosamente evaluada, analizada y determinada por un profesional de atención médica calificado que trate a ese paciente o caso. Los usuarios deben ser conscientes del hecho de que GOLD solo ha revisado y aprobado la versión en inglés de la información de GOLD, y que los usuarios deben asegurarse de tener la versión más actualizada de la información de GOLD, ya que la información de GOLD puede haber sido actualizada o modificada después su publicación original. Especialmente a la luz de lo anterior, GOLD renuncia expresamente a cualquier responsabilidad derivada de cualquier uso o mal uso de la información que proporciona.

## CONSEJO DE DIRECCIÓN DE GOLD (2024)

Alvar Agusti, MD, *Presidente*  
Respiratory Institute  
Hospital Clinic, IDIBAPS  
Univ. Barcelona and Ciberes  
Barcelona, España

Bartolome R. Celli, MD  
Harvard Medical School  
Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Gerard Criner, MD  
Temple University School of Medicine  
Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos

David Halpin, MD  
University of Exeter Medical School  
College of Medicine and Health  
University of Exeter, Exeter  
Devon, Reino Unido

M. Victorina López Varela, MD – *Retirada, 2023*  
Universidad de la República  
Hospital Maciel  
Montevideo, Uruguay

María Montes de Oca, MD  
Hospital Universitario de Caracas  
Universidad Central de Venezuela  
Centro Médico de Caracas  
Caracas, Venezuela

Obianuju Ozoh, MD  
University of Lagos  
Lagos, Nigeria

Sundeep Salvi, MD  
Pulmocare Research and Education  
(PURE) Foundation  
Pune, India

Claus Vogelmeier, MD  
University of Marburg  
Marburgo, Alemania

Jinping Zheng, MD  
Guangzhou Institute of Respiratory Health,  
First Affiliated Hospital of Guangzhou  
Medical University,  
Cantón, China

## COMITÉ CIENTÍFICO DE GOLD\* (2024)

Claus Vogelmeier, MD, *Presidente*  
University of Marburg  
Marburgo, Alemania

Alvar Agusti, MD  
Respiratory Institute  
Hospital Clinic, IDIBAPS  
Univ. Barcelona and Ciberes  
Barcelona, España

Antonio Anzueto, MD  
South Texas Veterans Health Care System  
University of Texas, Health  
San Antonio, Texas, Estados Unidos

Peter Barnes, DM, FRS – *Retirado, 2023*  
National Heart & Lung Institute  
Imperial College  
Londres, Reino Unido

Jean Bourbeau, MD  
McGill University Health Centre  
McGill University  
Montreal, Canadá

Gerard Criner, MD  
Temple University School of Medicine  
Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos

David Halpin, MD  
University of Exeter Medical School  
College of Medicine and Health  
University of Exeter, Exeter  
Devon, Reino Unido

MeiLan K. Han, MD MS  
University of Michigan  
Ann Arbor, MI, Estados Unidos

Fernando J. Martinez, MD MS  
Weill Cornell Medical Center/  
New York-Presbyterian Hospital  
Nueva York, NY, Estados Unidos

María Montes de Oca, MD  
Hospital Universitario de Caracas  
Universidad Central de Venezuela  
Centro Médico de Caracas  
Caracas, Venezuela

Obianuju Ozoh, MD  
University of Lagos  
Lagos, Nigeria

Alberto Papi, MD  
University of Ferrara  
Ferrara, Italia

Ian Pavord, DM FMedSci  
Respiratory Medicine Unit and Oxford  
Respiratory NIHR Biomedical Research Centre,  
Nuffield Department of Medicine  
University of Oxford  
Oxford, Reino Unido

Nicolas Roche, MD  
Pneumologie, Hôpital Cochin  
AP-HP.Centre – Université Paris Cité  
UMR 1016  
Institut Cochin  
París, Francia

Don D. Sin, MD  
St. Paul's Hospital  
University of British Columbia  
Vancouver, Canadá

Dave Singh, MD  
University of Manchester  
Manchester, Reino Unido

Robert Stockley, MD DSc  
University Hospital  
Birmingham, Reino Unido

M. Victorina López Varela, MD – *Retirada, 2023*  
Universidad de la República  
Hospital Maciel  
Montevideo, Uruguay

Jadwiga A. Wedzicha, MD  
National Heart & Lung Institute  
Imperial College London  
London, Reino Unido

Jinping Zheng, MD  
Guangzhou Institute of Respiratory Health,  
First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical  
University  
Cantón, China

## DIRECTOR EJECUTIVO DE GOLD

Katie Langefeld, BS  
Illinois, Estados Unidos

## ASISTENCIA EDITORIAL

Ruth Hadfield, PhD  
Macquarie University AIHI  
Sidney, Australia

## AGRADECIMIENTOS

**Contribuyente:** Anna Podolanczuk, MD  
Profesora asistente de Medicina  
Weill Cornell Medical College

**Diseño gráfico:** Imbue Creative

# ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (2024)

## ASAMBLEA DE GOLD

Los miembros de la Asamblea de GOLD son personas de todo el mundo interesadas en promover los objetivos de GOLD dentro de su país de origen. El grupo se reúne periódicamente para compartir información sobre programas de educación para la salud, manejo y prevención de la EPOC.

### ALEMANIA

Daiana Stolz MD MPH  
University Medical Center Freiburg  
Friburgo, Alemania

### ARABIA SAUDÍ

Mohammed Al Ghobain, MD  
Riad, Arabia Saudí

### ARGENTINA

Andrés Echazarreta, MD, PhD  
Jefe del Servicio de Neumología  
San Juan de Dios de La Plata, Argentina

### BANGLADESH

Dr Kazi S. Bennoor  
Dhaka, Bangladesh  
Prof Md Mostafizur Rahman  
Daca, Bangladesh

### BÉLGICA

Prof Wim Janssens  
Lovaina, Bélgica

### BULGARIA

Dr Yavor Ivanov  
Pleven, Bulgaria

### CHINA

Fu-Qiang Wen, MD, PhD  
Chengdu, China

### COLOMBIA

Alejandro Casas, MD  
Director General de la Fundación  
Neumológica Colombiana

### COREA

Yeon-Mok Oh, MD  
Seúl, Corea del Sur

### CROACIA

Neven Miculinic, MD  
Zagreb, Croacia

### EGIPTO

Hisham Tarraf, MD  
El Cairo, Egipto

### ESPAÑA

Dr Patricia Sobradillo  
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Ed Portillo, PharmD  
University of Wisconsin-Madison School  
of Pharmacy  
Madison, Wisconsin

### FINLANDIA

Mazur Witold MD, PhD  
Helsinki, Finlandia

### FRANCIA

Prof Gaetan Deslée  
Reims, Francia

### GEORGIA

Maia Gotua, MD, PhD  
Tiflis, Georgia

### GRECIA

Prof Konstantinos Kostikas  
Ioánina, Grecia

### HONG KONG CHINA

David S.C. Hui, MD  
Shatin, N.T. Hong Kong

### ISLANDIA

Dr Gunnar Gudmundsson  
Reikiavik, Islandia

### INDIA

Dr R. Narasimhan, MD  
Chennai, India  
Dr Kshitij Agarwal, MD  
Nueva Delhi, India

### INDONESIA

Prof Faisal Yunus  
Jakarta, Indonesia

### IRÁN

Dr Masjedi Mohammad Reza  
Teherán, Irán

Mohammad Ashkan Moslehi, MD  
Shiraz, Irán

### IRLANDA

Timothy J. McDonnell, MD  
Dublín, Irlanda

### ISRAEL

Zvi G. Fridlender, MD, MSc  
Jerusalén, Israel

### ITALIA

Prof Lorenzo Corbetta  
Florencia, Italia

### JAPÓN

Takahide Nagase, MD  
Tokio, Japón

### KAZAJISTÁN

Tair Nurpeissov

KIRGUISTÁN  
Talant Sooronbaev, MD  
Biskek, Kirguistán

### KUWAIT

Professor Mousa Khadadah  
Kuwait University

### LÍBANO

Mirna Waked, MD, FCCP  
Balamand University, Líbano

### LITUANIA

Prof Kestutis Malakauskas, MD, PhD  
Kaunas, Lituania

### MALTA

Prof Joseph M Cacciotolo  
Pietà, Malta

### MÉXICO

Ana Sofía Ramírez-García Luna, MD  
Ciudad de México, México

### MOLDAVIA

Alexandru Corlateanu, MD, PhD  
ERS National Delegate  
República de Moldavia

### NEPAL

Navin Kumar Mishra MD  
Kathmandu Medical College  
Nepal, Asia

### PAQUISTÁN

Prof Javid Khan  
Karachi, Paquistán  
Dr Jamil Ur Rehman Tahir  
Kammanwala, Sialkot Cantt, Paquistán  
Dr Mohammad Osman Yusuf  
Islamabad, Paquistán

### POLONIA

Pawel Sliwinski, MD, PhD  
Varsovia, Polonia

### REPÚBLICA CHECA

Stanislav Kos, MD, PhD., FCCP  
Mirosov, República Checa

### REPÚBLICA DE ESLOVAQUIA

Ivan Solovič  
Poprad, Eslovaquia

### RUMANÍA

Florin Mihaltan, MD  
Ruxandra Ulmeanu, MD  
Bucarest, Rumanía

### RUSIA

Prof Zaurbek Aisanov, MD  
Moscú, Rusia  
Prof Alexandre Vazel, MD  
Kazán, República de Tartaristán,  
Federación Rusa  
Sergey Fedosenko, MD, PhD  
Siberian State Medical University, Tomsk,  
Rusia

### SINGAPUR

Kian-Chung Ong, MD  
Wan-Cheng Tan, MD,  
Presidente, Mesa Redonda de EPOC  
de Asia Pacífico

### SIRIA

Youssef Mohammad, MD  
Latakia, Siria

### SUIZA

Daiana Stolz, MD  
Basilea, Suiza

### SURÁFRICA

Prof Richard van Zyl-Smit  
TRINIDAD Y TOBAGO

Dr. Sateesh Madhava Sakhamuri  
The University of the West Indies,  
Trinidad y Tobago

### TURQUÍA

Prof Dr. Hakan Gunen  
Malatya, Turkey  
Prof Nurdan Kokturk, MD  
Ankara, Turquía

### UCRANIA

Vitalii Poberezhets, MD  
National Pirogov Memorial Medical  
University, Department of Propedeutics of  
Internal Medicine  
Vinnitsa, Ucrania

### UGANDA

Patricia Alupo, MBChB., MMED  
Makerere University Lung Institute in  
Uganda, África

### VIETNAM

Le Thi Tuyet Lan, MD, PhD  
Ho Chi Minh City, Vietnam  
Sy Duong-Quy, MD, PhD, FCCP  
Lam Dong Medical College, Vietnam  
Prof Chau Ngo Quy  
Tam Anh General Hospital, Ha Noi

---

# ASPECTOS DESTACADOS DEL INFORME GOLD 2024

---

El informe GOLD se revisa anualmente. En la revisión de 2024 del informe GOLD se han realizado varios cambios importantes, como se indica a continuación:

- i. Los **Capítulos 3 y 4** se han consolidado en un solo capítulo para reducir la información repetitiva
- ii. Algunas tablas se han consolidado para eliminar repeticiones; todos los números de tablas y figuras se han cambiado a números de figuras consecutivos únicamente.
- iii. Los enlaces de PubMed (cuando están disponibles) se han ahora incluido en la lista de referencias y todas las referencias se pueden ahora encontrar al final del informe GOLD (en lugar de al final de cada capítulo).
- iv. Se ha ampliado la información sobre **PRISm** (cociente conservado pero espirometría alterada) (**página 13**)
- v. Se ha agregado una nueva sección sobre **Hiperinflación pulmonar** (**página 17**)
- vi. En la sección de Espirometría se han añadido más aclaraciones sobre la espirometría prebroncodilatadora (**página 26**)
- vii. Se ha agregado una nueva sección sobre **Identificación de casos de EPOC en poblaciones concretas** (**página 30**) como los **pacientes incluidos en programas de detección de cáncer de pulmón** (**página 30 y 31**)
- viii. En el apartado de **Evaluación inicial** se han actualizado los párrafos sobre **Recuento de eosinófilos en sangre** (**página 34**)
- ix. **Las anomalías pulmonares intersticiales** se discuten en esta nueva edición (**página 39**)
- x. Se ha revisado la sección sobre **Dejar de fumar** (**página 42**) y se ha agregado un nuevo apartado sobre **Terapias farmacológicas para dejar de fumar** (**página 69**)
- xi. Se han actualizado las **Recomendaciones de vacunación para personas con EPOC** de acuerdo con las directrices actuales de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de EE. UU. (**página 46**)
- xii. Se ha ampliado la discusión sobre el **Manejo de la terapia inhalada** (**página 52**) e incluye información sobre la **Capacidad del paciente para utilizar correctamente el sistema de administración** (**página 54**) y la **Elección del dispositivo inhalador** (**página 54**)

GOLD cuenta con una red de distinguidos profesionales de la salud internacionales de múltiples disciplinas. Muchos de estos expertos han iniciado investigaciones sobre las causas y la prevalencia de la EPOC en sus países y han desarrollado abordajes innovadores para la difusión e implementación de las propuestas GOLD. La iniciativa GOLD continuará trabajando con los líderes nacionales y otros profesionales de la salud interesados para llamar la atención de los gobiernos, los funcionarios de salud pública, los trabajadores de la salud y el público en general sobre la EPOC, para crear conciencia sobre la carga de la EPOC y desarrollar programas para su detección precoz, prevención y manejo clínico.

**Alvar G. Agustí, MD**  
Presidente, Consejo de Dirección de GOLD

**Claus Vogelmeier, MD**  
Presidente, Comité Científico de GOLD

# ACTUALIZACIÓN 2024 DE LA ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC<sup>1</sup>

## METODOLOGÍA

Cuando se inició el programa de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) en 1998, el objetivo era producir recomendaciones para el manejo de la EPOC basadas en la mejor información científica disponible. El primer informe, *Estrategia Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la EPOC* se publicó en el 2001. Desde entonces, se han publicado revisiones anuales. En el 2006 y en el 2011 se realizó una revisión exhaustiva basada en investigaciones publicadas en esos momentos. Estos informes, y sus documentos complementarios, se han distribuido ampliamente y se pueden encontrar en el sitio web de GOLD ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).

El Comité Científico de GOLD<sup>2</sup> se estableció en el año 2002 para revisar las investigaciones publicadas sobre el tratamiento y la prevención de la EPOC, evaluar el impacto de esta investigación en las recomendaciones de los documentos de GOLD relacionados con el tratamiento y la prevención, y publicar actualizaciones anuales en el sitio web de GOLD. Sus miembros son líderes reconocidos en la investigación y la práctica clínica de la EPOC con credenciales científicas para contribuir a la tarea del Comité y están invitados a servir en calidad de voluntario sin percibir remuneración económica alguna.

Este Informe GOLD 2024 es una actualización del informe revisado de 2023. Para ello, se completó una búsqueda en PubMed (Centro Nacional de Información Biotecnológica, Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU., Bethesda MD, EE. UU.) utilizando los campos de búsqueda establecidos por el Comité: 1) *EPOC o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (todos los campos)* Y 2) *Ensayos clínicos o metaanálisis (todos los campos)* O 3) *artículos de las 20 principales revistas médicas o en respiratorio* (disponibles a pedido) o la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas.

Las publicaciones en revistas revisadas por pares no capturadas por las búsquedas en PubMed pueden enviarse al presidente del Comité Científico de GOLD, siempre que el artículo completo, incluido el resumen, se envíe en (o se traduzca al) inglés.

Los miembros del Comité reciben un resumen de las citas y todos los *abstracts*. Cada *abstract* es asignado a dos miembros del Comité, aunque a todos los miembros se les ofrece la oportunidad de aportar su opinión sobre cualquier *abstract*. Los miembros evalúan el resumen o, sujeto a su juicio, la publicación completa, respondiendo cuatro preguntas escritas específicas de un breve cuestionario, para indicar si los datos científicos presentados tienen impacto en las recomendaciones del informe de GOLD. Si es así, se le pide al miembro que identifique específicamente las modificaciones que se deben realizar.

El Comité Científico de GOLD se reúne dos veces al año para discutir cada publicación que al menos un miembro del Comité consideró que podría tener un impacto en el manejo de la EPOC. Luego, el Comité en pleno llega a un consenso sobre si incluirlo en el informe, ya sea como referencia que respalde las recomendaciones actuales o para cambiar el informe. En ausencia de consenso, los desacuerdos se deciden mediante votación abierta del Comité en pleno. En el informe de GOLD solo se citan las revisiones sistemáticas y los metaanálisis de alta calidad que proporcionan pruebas sólidas para cambiar la práctica clínica y se da preferencia a la cita de ensayos controlados aleatorizados originales.

Las recomendaciones de los Comités de GOLD para el uso de cualquier medicamento se basan en la mejor evidencia disponible de la literatura publicada y no en las directivas de etiquetado de los reguladores gubernamentales. El Comité no hace recomendaciones para terapias que no hayan sido aprobadas por al menos una agencia reguladora importante.

---

## NUEVAS REFERENCIAS

---

El informe GOLD 2024 es una actualización del informe GOLD 2023. Tras búsquedas sistemáticas de literatura y una revisión doble ciego por parte del Comité Científico GOLD, el informe GOLD se actualizó para incluir publicaciones de investigación clave revisadas por pares desde enero de 2022 hasta julio de 2023. En total, se agregaron 148 nuevas referencias al informe GOLD 2024.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

# ÍNDICE

ASPECTOS DESTACADOS DEL INFORME GOLD 2024.....	iv
<b>ACTUALIZACIÓN 2024 DE LA ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC.....</b>	<b>v</b>
METODOLOGÍA.....	v
NUEVAS REFERENCIAS.....	vi
<b>ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC.....</b>	<b>1</b>
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	1
NIVELES DE EVIDENCIA.....	3
<b>CAPÍTULO 1: DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN GENERAL.....</b>	<b>4</b>
<i>PUNTOS CLAVE:</i> .....	4
¿QUÉ ES LA EPOC?.....	5
Definición.....	5
Causas y factores de riesgo.....	5
Criterios diagnósticos.....	5
Presentación clínica.....	5
Nuevas oportunidades.....	5
IMPACTO SOCIO SANITARIO DE LA EPOC .....	6
Prevalencia.....	6
Morbilidad.....	6
Mortalidad.....	7
Impacto económico.....	7
Impacto social.....	8
PATOGÉNESIS.....	8
Factores de riesgo ambientales.....	8
Factores genéticos.....	10
Trayectorias de la función pulmonar: desarrollo y envejecimiento.....	10
Asma e hiperreactividad de las vías respiratorias.....	13
Bronquitis crónica.....	14
Infecciones.....	15
Sexo.....	15
Raza y etnia.....	16
Nivel socioeconómico.....	16
PATOBIOLOGÍA.....	16
Cambios inflamatorios.....	16
Cambios estructurales.....	17
FISIOPATOLOGÍA.....	17
Obstrucción al flujo aéreo y atrapamiento aéreo.....	17
Hiperinflación.....	17
Alteraciones del intercambio de gases a nivel pulmonar.....	18
Hipertensión pulmonar.....	18
Exacerbaciones.....	18
Multimorbilidad.....	19
TAXONOMÍA.....	20
<b>CAPÍTULO 2: DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN.....</b>	<b>21</b>
<i>PUNTOS CLAVE:</i> .....	21
DIAGNÓSTICO.....	21
PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	21
Síntomas.....	21
Disnea.....	21
Tos crónica.....	22
Producción de esputo.....	23

<i>Sibilancias y opresión en el pecho</i> .....	23
<i>Fatiga</i> .....	23
<i>Características clínicas adicionales en la enfermedad grave</i> .....	24
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA EPOC.....	24
HISTORIA CLÍNICA.....	24
EXAMEN FÍSICO.....	25
ESPIROMETRÍA.....	26
CRIBADO Y DETECCIÓN DE CASOS.....	29
<i>Detección de EPOC en poblaciones objetivo</i> .....	30
EVALUACIÓN INICIAL.....	31
<i>Gravedad de la obstrucción al flujo aéreo</i> .....	32
<i>Síntomas</i> .....	32
<i>Riesgo de exacerbaciones</i> .....	34
<i>Recuento de eosinófilos en sangre</i> .....	34
<i>Multimorbilidad</i> .....	35
<i>Evaluación combinada inicial de la EPOC</i> .....	35
INVESTIGACIONES ADICIONALES.....	36
<i>Pruebas fisiológicas</i> .....	37
<i>Imágenes</i> .....	38
<i>Deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT)</i> .....	39
<i>Puntuaciones compuestas</i> .....	40
<i>Biomarcadores</i> .....	40
<i>Rasgos tratables</i> .....	40
<b>CAPÍTULO 3: PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA EPOC</b> .....	<b>41</b>
<i>PUNTOS CLAVE</i> .....	41
INTRODUCCIÓN.....	42
IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A LOS FACTORES DE RIESGO.....	42
DEJAR DE FUMAR.....	42
<i>Intervenciones de asesoramiento</i> .....	44
CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA EN ESPACIOS INTERIORES Y EXTERIORES.....	45
EXPOSICIONES LABORALES.....	45
VACUNACIONES.....	46
<i>Vacuna contra la influenza</i> .....	46
<i>Vacunas antineumocócicas</i> .....	46
<i>Vacuna contra el virus sincitial respiratorio (VSR)</i> .....	47
<i>Otras vacunas</i> .....	47
TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA LA EPOC ESTABLE.....	47
ALGORITMOS PARA EL INICIO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	49
<i>Manejo de la terapia inhalada</i> .....	52
TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC ESTABLE.....	56
ALGORITMOS PARA EL INICIO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.....	56
REHABILITACIÓN, EDUCACIÓN Y AUTOGESTIÓN.....	57
<i>Rehabilitación pulmonar</i> .....	57
<i>Educación, autogestión y cuidado integral</i> .....	59
OXIGENOTERAPIA Y SOPORTE RESPIRATORIO.....	60
<i>Oxigenoterapia</i> .....	60
<i>SopORTE respiratorio</i> .....	61
MONITOREO Y SEGUIMIENTO.....	62
<i>Telemedicina y monitoreo remoto</i> .....	63
CUIDADOS DE APOYO, PALIATIVOS, TERMINALES Y DE CENTROS PARA PACIENTES TERMINALES.....	64
<i>Control de síntomas y cuidados paliativos</i> .....	64
<i>Terapia relevante para todos los pacientes con EPOC</i> .....	64
<i>Atención terminal y cuidados paliativos</i> .....	66
INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS PARA REDUCIR LA MORTALIDAD POR EPOC.....	66
REVISIÓN DE LA EVIDENCIA: TERAPIA FARMACOLÓGICA.....	69
<i>Terapia farmacológica para dejar de fumar</i> .....	69
<i>Terapia farmacológica para el tratamiento de la EPOC estable</i> .....	70

Broncodilatadores.....	70
Metilxantinas.....	74
Terapia broncodilatadora combinada.....	74
Agentes antiinflamatorios.....	75
Corticosteroides inhalados (GCI).....	75
Triple terapia (LABA+LAMA+GCI).....	79
Glucocorticoides orales.....	79
Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4).....	79
Antibióticos.....	79
Mucolíticos (mucocinéticos, mucorreguladores) y agentes antioxidantes (N-acetilcisteína, carbocisteína, erdoesteína).....	80
Otros fármacos con potencial para reducir las exacerbaciones.....	80
ADHERENCIA A LAS MEDICACIONES INHALADAS PARA LA EPOC.....	81
Otros tratamientos farmacológicos.....	82
Manejo de la hipersecreción de moco.....	83
REVISIÓN DE LA EVIDENCIA: TERAPIA NO FARMACOLÓGICA.....	84
Autogestión.....	84
Programas de atención integral.....	85
Actividad física.....	85
Ejercicios de entrenamiento.....	86
Rehabilitación pulmonar.....	86
Telerehabilitación.....	88
Soporte nutricional.....	89
TERAPIAS INTERVENCIONISTAS Y QUIRÚRGICAS PARA LA EPOC.....	90
Tratamientos quirúrgicos pulmonares para pacientes con enfisema.....	90
Intervenciones broncoscópicas en la EPOC.....	92
Cirugía en el paciente con EPOC.....	96
Cirugía general.....	96
<b>CAPÍTULO 4: MANEJO DE LAS EXACERBACIONES.....</b>	<b>98</b>
PUNTOS CLAVE:.....	98
DEFINICIÓN.....	98
Consideraciones.....	99
OPCIONES DE TRATAMIENTO.....	103
Contexto de tratamiento.....	103
Tratamiento farmacológico.....	104
Soporte respiratorio.....	107
Alta hospitalaria y seguimiento.....	109
Prevención de exacerbaciones.....	111
<b>CAPÍTULO 5: EPOC Y COMORBILIDADES.....</b>	<b>113</b>
PUNTOS CLAVE:.....	113
INTRODUCCIÓN.....	113
Enfermedades cardiovasculares (ECV).....	114
Insuficiencia cardíaca.....	114
Cardiopatía isquémica (CI).....	114
Arritmias.....	114
Enfermedad vascular periférica.....	115
Hipertensión.....	115
Cáncer de pulmón.....	115
Bronquiectasias.....	117
Apnea obstructiva del sueño e insomnio.....	117
Periodontitis e higiene dental.....	118
Síndrome metabólico y diabetes.....	118
Reflujo gastroesofágico (ERGE).....	118
Osteoporosis.....	118
Anemia.....	119
Policitemia.....	119
Ansiedad y depresión.....	119

<i>Deterioro cognitivo</i> .....	120
<i>Fragilidad</i> .....	120
<i>La EPOC como parte de la multimorbilidad</i> .....	121
<i>Otras consideraciones</i> .....	121
<b>CAPÍTULO 6: COVID-19 Y EPOC</b> .....	<b>122</b>
<i>PUNTOS CLAVE</i> .....	122
INTRODUCCIÓN.....	122
RIESGO DE INFECCIÓN CON SARS-CoV-2.....	122
INVESTIGACIONES.....	124
<i>Pruebas de infección por SARS-CoV-2</i> .....	124
<i>Pruebas de espirometría y función pulmonar</i> .....	124
<i>Broncoscopia</i> .....	124
<i>Radiología</i> .....	125
ESTRATEGIAS DE PROTECCIÓN PARA PACIENTES CON EPOC.....	126
<i>Vacunación</i> .....	126
DIFERENCIACIÓN DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 DE LOS SÍNTOMAS DIARIOS DE LA EPOC.....	127
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE MANTENIMIENTO PARA LA EPOC DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19.....	127
<i>Uso de nebulizadores</i> .....	128
REHABILITACIÓN PULMONAR.....	129
REVISIÓN DE PACIENTES CON EPOC.....	129
TRATAMIENTO DE LA COVID-19 EN PACIENTES CON EPOC.....	129
EXACERBACIONES DE LA EPOC.....	129
<i>Corticosteroides sistémicos</i> .....	131
<i>Antibióticos</i> .....	131
COMPLICACIONES PULMONARES Y EXTRAPULMONARES.....	132
<i>Anticoagulación</i> .....	132
SOPORTE RESPIRATORIO PARA PACIENTES CON EPOC CON NEUMONÍA POR COVID-19.....	132
REHABILITACIÓN.....	133
SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON EPOC QUE DESARROLLARON COVID-19.....	133
SEGUIMIENTO REMOTO DEL PACIENTE CON EPOC.....	134
<i>Introducción</i> .....	134
<i>Proceso de triaje y priorización</i> .....	135
<i>Consideración e instrucción para el seguimiento remoto de la EPOC</i> .....	135
LISTA DE VERIFICACIÓN DE SEGUIMIENTO DE LA EPOC.....	137
<i>Instrucciones para usar la lista de verificación de seguimiento de la EPOC</i> .....	138
REFERENCIAS.....	139

# ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC

## INTRODUCCIÓN

El objetivo del Informe de GOLD es proporcionar una revisión imparcial de la evidencia actual para la evaluación, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Uno de los puntos fuertes de los informes de GOLD son los objetivos del tratamiento. Estos han resistido la prueba del tiempo, y se organizan en dos grupos: (1) aliviar y reducir el impacto de los síntomas, y (2) reducir el riesgo futuro de eventos adversos para la salud que puedan afectar al paciente en algún momento en el futuro (las exacerbaciones son un ejemplo de tales eventos). Esto enfatiza la necesidad de que los médicos se concentren en el impacto de la EPOC, tanto a corto como a largo plazo, en sus pacientes.

Una segunda fortaleza de la estrategia original fue el sistema simple e intuitivo para clasificar la gravedad de la EPOC. Esto se basó en el FEV1 y se denominó sistema de estadificación porque se creía, en ese momento, que la mayoría de los pacientes seguían una ruta de progresión de la enfermedad en la que la gravedad de la EPOC seguía la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. Ahora se sabe mucho sobre las características de los pacientes en las diferentes etapas GOLD, por ejemplo, su riesgo de exacerbaciones, hospitalización y muerte. Sin embargo, a nivel de paciente individual, el FEV1 es un marcador poco confiable de la gravedad de la disnea, la limitación para el ejercicio, el deterioro del estado de salud y el riesgo de exacerbación.

En el momento del informe original, la mejora tanto de los síntomas como del estado de salud era un objetivo de tratamiento de GOLD, pero la evaluación de los síntomas no tenía una relación directa con la elección del tratamiento, y la medición del estado de salud era un proceso complejo que se limitaba en gran medida a los estudios clínicos. Ahora, existen cuestionarios simples y fiables diseñados para su uso en la práctica clínica diaria de rutina. Están disponibles en muchos idiomas. Esto permite desarrollar un sistema de evaluación que reúne una medida del impacto de los síntomas del paciente y una evaluación del riesgo del paciente de tener un evento adverso grave para la salud. Este abordaje de gestión se puede utilizar en cualquier entorno clínico en cualquier parte del mundo y hace que el tratamiento de la EPOC se oriente hacia una medicina individualizada, adaptando la terapia del paciente más estrechamente a sus necesidades.

## ANTECEDENTES

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es actualmente una de las tres principales causas de muerte en todo el mundo y el 90 % de estas muertes ocurren en países de bajo y mediano ingreso (PIBM).<sup>(1,2)</sup> Más de 3 millones de personas murieron de EPOC en 2012, representando el 6% de todas las muertes a nivel mundial. La EPOC representa un importante desafío para la salud pública que se puede prevenir y tratar. La EPOC es una causa importante de morbilidad y mortalidad crónica mundial; muchas personas padecen esta enfermedad durante años y mueren prematuramente a causa de ella o de sus complicaciones. A nivel mundial, se prevé que la carga de la EPOC aumente en las próximas décadas debido a la exposición continua a los factores de riesgo de la EPOC y al envejecimiento de la población.<sup>(3)</sup>

En 1998, con la cooperación del *National Heart, Lung, and Blood Institute* de los Institutos Nacionales de Salud y la Organización Mundial de la Salud, se implementó la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD). Sus objetivos eran aumentar la conciencia sobre la carga de la EPOC y mejorar la prevención y el tratamiento de la EPOC a través de un esfuerzo mundial concertado de personas involucradas en todas las facetas de la atención médica y la política de atención médica. Un objetivo importante y relacionado era fomentar un mayor interés en la investigación en esta enfermedad altamente prevalente.

En el 2001, GOLD publicó su primer informe, *Estrategia Global para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la EPOC*. Este informe no pretendía ser un libro de texto completo sobre la EPOC, sino más bien resumir el estado actual del conocimiento en el área. Fue desarrollado por personas con experiencia en la investigación de la EPOC y la atención al paciente y se basó en los conceptos mejor validados de la patogenia de la EPOC en ese momento, junto con la evidencia disponible sobre las estrategias de prevención y manejo más adecuadas. Proporcionó información sobre la EPOC para especialistas pulmonares y otros médicos interesados y sirvió como documento base para la producción de varias comunicaciones para otras audiencias, incluyendo un resumen ejecutivo, una guía de bolsillo para profesionales de la salud y una guía para pacientes.

Inmediatamente después de la publicación del primer informe de GOLD en 2001, la Junta Directiva de GOLD nombró un Comité Científico, encargado de mantener actualizados cada año los documentos GOLD mediante la revisión de la investigación publicada, evaluando el impacto de esta investigación en las recomendaciones de gestión en los documentos de GOLD y publicando actualizaciones anuales de estos documentos en el sitio web GOLD.

En el 2018, GOLD celebró una reunión para considerar información sobre la epidemiología, las características clínicas, los abordajes para la prevención y el control, y la disponibilidad de recursos para la EPOC en PIBM.<sup>(1)</sup> Sus principales conclusiones fueron que: hay datos limitados sobre las características epidemiológicas y clínicas de la EPOC en los países de bajo y mediano ingreso, pero los datos disponibles indican que existen diferencias importantes en estas características en todo el mundo; existe una amplia disponibilidad de productos de tabaco asequibles, así como otras exposiciones (por ejemplo, contaminación del aire en el hogar) que se cree que aumentan el riesgo de desarrollar EPOC; los servicios de espirometría diagnóstica no están ampliamente disponibles y existen importantes problemas con el acceso a terapias farmacológicas y no farmacológicas asequibles y de calidad garantizada. Por lo tanto, a GOLD le preocupa que la EPOC no se esté tomando lo suficientemente en serio en ningún nivel, desde las personas y las comunidades hasta los gobiernos nacionales y las agencias internacionales.<sup>(4)</sup> Es hora de que esto cambie y la Junta Directiva de GOLD invita a todas las partes interesadas relevantes a trabajar juntos en coalición con GOLD para abordar la carga evitable de la EPOC en todo el mundo. GOLD se compromete a mejorar la salud de las personas con EPOC y en riesgo de padecerla, donde sea que hayan nacido, y desea aportar su grano de arena para ayudar a lograr el *Objetivo de Desarrollo Sostenible 3.4 de las Naciones Unidas* para reducir la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles, incluyendo la EPOC, en un tercio para el 2030.<sup>(5)</sup>

# NIVELES DE EVIDENCIA

Se han asignado niveles de evidencia a las recomendaciones basadas en evidencia cuando se consideró apropiado (**Tabla A**). Los niveles de evidencia se indican en negrita entre paréntesis después de la declaración relevante, por ejemplo, (**Evidencia A**). Los aspectos metodológicos relacionados con el uso de la evidencia de los metaanálisis se consideraron cuidadosamente cuando i) el efecto del tratamiento (o el tamaño del efecto) fue consistente de un estudio a otro, y era necesario identificar el efecto común; ii) el efecto varió de un estudio a otro, y era necesario identificar el motivo de la variación.

## Descripción de los niveles de evidencia

Tabla A

Categoría de evidencia	Fuentes de evidencia	Definición
<b>A</b>	Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)	La evidencia proviene de criterios de valoración de ECA bien diseñados que proporcionan hallazgos consistentes en la población para la que se hace la recomendación sin limitaciones importantes.
	Gran cantidad de evidencia de alta calidad sin ninguna limitación o sesgo significativo	Requiere evidencia de alta calidad de $\geq 2$ ensayos clínicos que incluyan un número considerable de sujetos, o un único ECA de alta calidad que incluya un número sustancial de pacientes sin sesgo.
<b>B</b>	Ensayos controlados aleatorizados (ECA) con limitaciones importantes	La evidencia proviene de ECA que incluyen solo un número limitado de pacientes, análisis <i>post-hoc</i> o de subgrupos de ECA o metaanálisis de ECA.
	Evidencia limitada	También se aplica cuando existen pocos ECA, o cuando son evidentes limitaciones importantes (errores metodológicos, tamaño muestral pequeño, corta duración, realizados en una población que difiere de la población objetivo de la recomendación, o los resultados son inconsistentes).
<b>C</b>	Ensayos no aleatorizados Estudios observacionales	La evidencia proviene de resultados de ensayos no controlados o no aleatorizados o de estudios observacionales.
<b>D</b>	Juicio según consenso del panel	La provisión de orientación se considera valiosa, pero la literatura clínica que aborda el tema es insuficiente. El consenso del panel se basa en la experiencia clínica o el conocimiento que no cumple con los criterios establecidos anteriormente.

# CAPÍTULO 1: DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN GENERAL

## PUNTOS CLAVE:

### Definición

- La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una condición pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, expectoración y/o exacerbaciones) debido a anomalías de las vías aéreas (bronquitis, bronquiolitis) y/o alvéolos (enfisema) que provocan obstrucción persistente, a menudo progresiva, al flujo aéreo.

### Causas y factores de riesgo

- La EPOC resulta de interacciones gen(G)-ambiente(E) que ocurren a lo largo de la vida(T) del individuo (GETomics) que pueden dañar los pulmones y/o alterar sus procesos normales de desarrollo/envejecimiento.
- Las principales exposiciones ambientales que conducen a la EPOC son el tabaquismo y la inhalación de partículas tóxicas y gases de la contaminación del aire domiciliario y ambiental exterior, pero también pueden contribuir otros factores ambientales y del huésped (incluyendo el desarrollo pulmonar anormal y el envejecimiento pulmonar acelerado).
- El factor de riesgo genético más relevante (aunque raro) para la EPOC identificado hasta la fecha son las mutaciones en el gen SERPINA1 que causan el déficit de  $\alpha$ -1 antitripsina. Muchas otras variantes genéticas también se han asociado a reducción de la función pulmonar y riesgo de EPOC, pero su efecto individual es pequeño.

### Criterios diagnósticos

- En el contexto clínico apropiado (ver 'Definición' y 'Causas y factores de riesgo' más arriba), la presencia de obstrucción al flujo aéreo no completamente reversible (es decir, FEV1/FVC  $<0,7$  post broncodilatador) medida por espirometría confirma el diagnóstico de EPOC.
- Algunas personas pueden tener síntomas respiratorios y/o lesiones pulmonares estructurales (p. ej., enfisema) y/o anomalías fisiológicas (incluyendo FEV1 bajo, atrapamiento aéreo, hiperinflación, capacidad de difusión pulmonar reducida y/o disminución rápida del FEV1) sin evidencia espirométrica de obstrucción al flujo aéreo (FEV1/FVC  $\geq 0,7$  post broncodilatador). Estos sujetos están etiquetados como "Pre-EPOC". Se ha propuesto el término 'PRISm' (*Preserved Ratio Impaired Spirometry* o Espirometría Alterada con Relación Conservada) para identificar a aquellos sujetos con una relación FEV1/FVC normal pero un FEV1 reducido. Los sujetos con pre-EPOC o PRISm tienen riesgo de desarrollar obstrucción crónica al flujo aéreo con el tiempo, pero no todos lo hacen.

### Presentación clínica

- Los pacientes con EPOC normalmente presentan disnea, limitación de su actividad física y/o tos con o sin producción de esputo y pueden experimentar eventos respiratorios agudos caracterizados por un aumento de los síntomas respiratorios (exacerbaciones) que requieren medidas preventivas y terapéuticas específicas.
- Los pacientes con EPOC con frecuencia presentan otras comorbilidades que influyen en su estado clínico y pronóstico y que, además, requieren tratamiento específico. Estas condiciones comórbidas pueden simular y/o agravar un episodio de exacerbación.

### Nuevas oportunidades

- La EPOC es una enfermedad común, prevenible y tratable, pero su infradiagnóstico generalizado y su diagnóstico erróneo hacen que los pacientes no reciban tratamiento o reciban un tratamiento incorrecto. El diagnóstico apropiado y temprano (adultos jóvenes) de la EPOC podría tener un impacto de salud pública muy significativo.
- El reconocimiento de que otros factores ambientales distintos al tabaquismo puede contribuir a la EPOC, que puede comenzar temprano en la vida y afectar a personas jóvenes, y de que existen condiciones precursoras (Pre-EPOC, PRISm), abre nuevas ventanas de oportunidad para su prevención, diagnóstico precoz e intervención terapéutica oportuna y adecuada.

---

# ¿QUÉ ES LA EPOC?

---

## Definición

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una condición pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, producción de esputo, exacerbaciones) debido a anomalías de las vías aéreas (bronquitis, bronquiolitis) y/o alvéolos (enfisema) que provocan una obstrucción persistente, a menudo progresiva, del flujo aéreo.<sup>(6)</sup>

## Causas y factores de riesgo

La EPOC resulta de interacciones gen (G)-ambiente (E) que ocurren a lo largo de la vida (T) del individuo (GETomics) que pueden dañar los pulmones y/o alterar sus procesos normales de desarrollo/envejecimiento.<sup>(7)</sup>

Las principales exposiciones ambientales que conducen a la EPOC son el tabaquismo y la inhalación de partículas tóxicas y gases de la contaminación del aire domiciliario y ambiental exterior, pero también pueden contribuir otros factores ambientales<sup>(8,9)</sup> y del huésped (incluyendo el desarrollo pulmonar anormal y el envejecimiento acelerado de los pulmones).<sup>(7)</sup>

El factor de riesgo genético más relevante (aunque epidemiológicamente raro) para la EPOC identificado hasta la fecha son las mutaciones en el gen SERPINA1, que conducen a la deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina, pero otras variantes genéticas, con un tamaño de efecto individual bajo, también se asocian a reducción de la función pulmonar y riesgo de EPOC.<sup>(10)</sup>

## Criterios diagnósticos

En el contexto clínico apropiado (consulte 'Definición' y 'Causas y factores de riesgo' más arriba), la presencia de obstrucción al flujo aéreo no completamente reversible (es decir,  $FEV_1/FVC < 0,7$  post broncodilatador) medida por espirometría confirma el diagnóstico de EPOC.

Aún así, algunas personas pueden tener síntomas respiratorios y/o lesiones pulmonares estructurales (p. ej., enfisema) y/o anomalías fisiológicas (incluyendo  $FEV_1$  bajo-normal, atrapamiento aéreo, hiperinflación, capacidad de difusión pulmonar reducida y/o disminución rápida del  $FEV_1$ ) sin obstrucción al flujo aéreo ( $FEV_1/FVC \geq 0,7$  post broncodilatador). A estos sujetos se les denomina "Pre-EPOC". Se ha propuesto el término 'PRISm' (*Preserved Ratio Impaired Spirometry* o Espirometría Alterada con Relación Conservada) para identificar a aquellos sujetos con una relación normal pero una espirometría anormal ( $FEV_1$  reducido). Los sujetos con pre-EPOC o PRISm están en riesgo de desarrollar obstrucción al flujo aéreo con el tiempo, pero no todos lo hacen.<sup>(11,12)</sup> Se necesita investigación para determinar cuál es el mejor tratamiento para estas personas (más allá de dejar de fumar).

## Presentación clínica

Los pacientes con EPOC normalmente se quejan de disnea, sibilancias, opresión en el pecho, fatiga, limitación de la actividad y/o tos con o sin producción de esputo y pueden experimentar eventos respiratorios agudos caracterizados por un aumento de los síntomas respiratorios llamados exacerbaciones que influyen en su estado de salud y pronóstico, y que requieren medidas preventivas y terapéuticas específicas.

Los pacientes con EPOC con frecuencia presentan otras comorbilidades que influyen en su estado clínico y pronóstico y que, además, requieren un tratamiento específico. Estas condiciones comórbidas pueden simular y/o agravar una exacerbación aguda.

## Nuevas oportunidades

La EPOC es una enfermedad común, prevenible y tratable, pero su infradiagnóstico generalizado y su diagnóstico erróneo hacen que muchos pacientes no reciban tratamiento o reciban un tratamiento incorrecto. El reconocimiento de que otros factores ambientales distintos al tabaquismo pueden contribuir a la EPOC, que puede comenzar temprano en la vida y

afectar a personas jóvenes, y que existen condiciones precursoras (Pre-EPOC, PRISm), abre nuevas ventanas de oportunidad para su prevención, diagnóstico precoz e intervención terapéutica adecuada.<sup>(13)</sup>

---

## IMPACTO SOCIOSANITARIO DE LA EPOC

---

La EPOC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, con una carga económica y social sustancial y en aumento.<sup>(14,15)</sup> La prevalencia, la morbilidad y la mortalidad de la EPOC varían de un país a otro.<sup>(16,17)</sup> La prevalencia de la EPOC a menudo está directamente relacionada con la prevalencia del tabaquismo, pero en muchos países la contaminación ambiental, ocupacional y doméstica (resultante de la quema de madera y otros combustibles de biomasa) son factores de riesgo importantes para la EPOC.<sup>(18,19)</sup>

Se prevé que la prevalencia y la carga de la EPOC aumenten en las próximas décadas debido a una combinación de la exposición continua a los factores de riesgo de la EPOC y el envejecimiento de la población mundial.<sup>(3)</sup> Se puede encontrar información sobre la carga de la EPOC en sitios web internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(20)</sup> y el Estudio de la Carga Global de la enfermedad (GBD) del Banco Mundial/OMS.<sup>(21,22)</sup>

### Prevalencia

Los datos de prevalencia de EPOC existentes varían ampliamente debido a las diferencias en los métodos de encuesta, los criterios de diagnóstico y los abordajes analíticos.<sup>(3)</sup> Es importante destacar que todos los estudios definieron la EPOC por espirometría sola. Las estimaciones más bajas de prevalencia son las que se basan en el autoinforme del diagnóstico de EPOC de un médico, o una condición equivalente. Por ejemplo, la mayoría de los datos nacionales muestran que a <6% de la población adulta se le ha dicho que tiene EPOC.<sup>(23)</sup> Es probable que esto sea un reflejo del subreconocimiento y subdiagnóstico generalizados de la EPOC.<sup>(24)</sup>

Están surgiendo datos que permiten estimaciones más precisas de la prevalencia de la EPOC. Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han proporcionado evidencia de que la prevalencia de EPOC es apreciablemente mayor en fumadores y exfumadores en comparación con no fumadores, en los mayores de 40 años en comparación con los más jóvenes de 40 años, y en los varones en comparación con las mujeres.<sup>(25-27)</sup> El Proyecto Latinoamericano para la Investigación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (PLATINO)<sup>(28)</sup> examinó la prevalencia de la obstrucción al flujo aéreo post broncodilatador entre personas >40 años en una ciudad importante de cada uno de cinco países latinoamericanos: Brasil, Chile, México, Uruguay y Venezuela. La prevalencia de EPOC aumentó abruptamente con la edad, con la mayor prevalencia entre los >60 años. La prevalencia en la población total osciló entre un mínimo del 7,8% en la Ciudad de México, México, y un máximo del 19,7% en Montevideo, Uruguay. La prevalencia fue apreciablemente más alta en varones que en mujeres,<sup>(28)</sup> lo que contrasta con los hallazgos de ciudades europeas como Salzburgo, Austria.<sup>(29)</sup> Los análisis de la base de datos *Global Burden of Disease* (GBD) sugieren un aumento general de la prevalencia de la EPOC en las mujeres, mientras que ha disminuido en los hombres y en algunos países de la Unión Europea entre 2001 y 2019.<sup>(30)</sup> El programa *Burden of Obstructive Lung Diseases* (BOLD) utilizó una metodología estandarizada que comprende cuestionarios y espirometría pre y post broncodilatador para evaluar la prevalencia y los factores de riesgo de EPOC en personas de 40 años o más en todo el mundo.<sup>(29,31,32)</sup> BOLD informó de una prevalencia general de EPOC del 11,8% (EE 7,9) para varones y del 8,5% (EE 5,8) para mujeres<sup>(33)</sup> y una prevalencia sustancial de EPOC del 3 al 11% entre los no fumadores.<sup>(33)</sup> BOLD examinó la prevalencia de EPOC en el norte de África, África subsahariana y Arabia Saudita y encontró resultados similares.<sup>(34-37)</sup> Según BOLD y otros estudios epidemiológicos a gran escala, se estima que **la prevalencia mundial de la EPOC es del 10,3%** (intervalo de confianza (IC) del 95%: 8,2%, 12,8%).<sup>(25,38)</sup> Con la creciente prevalencia del tabaquismo en los PIBM, y el envejecimiento de la población en los países de altos ingresos, se espera que aumente la prevalencia de la EPOC.<sup>(39)</sup>

### Morbilidad

La morbilidad tradicionalmente incluye visitas al médico, visitas al departamento de emergencias y hospitalizaciones. Los estudios hasta la fecha indican que la morbilidad por EPOC aumenta con la edad,<sup>(23,24,28)</sup> y en pacientes con EPOC el

desarrollo de comorbilidades se observa a una edad más temprana.<sup>(40,41)</sup> La morbilidad en la EPOC también puede estar influenciada por afecciones crónicas (p. ej., enfermedad cardiovascular, deterioro musculoesquelético, diabetes *mellitus*)<sup>(42)</sup> que están relacionadas con el tabaquismo, el envejecimiento y/o la EPOC.<sup>(43)</sup>

## Mortalidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica anualmente estadísticas de mortalidad por causas de muerte seleccionadas para todas las regiones de la OMS.<sup>(44)</sup> Sin embargo, los datos deben interpretarse con cautela debido al uso inconsistente de la terminología “EPOC”. En la décima revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (CIE-10), las muertes por EPOC u obstrucción crónica de las vías respiratorias se incluyen en la amplia categoría de “EPOC y condiciones afines” (CIE-10 códigos J42-46).

El infradiagnóstico de la EPOC reduce la precisión de los datos de mortalidad.<sup>(45,46)</sup> Además, la precisión de los códigos de diagnóstico de la EPOC registrados en las bases de datos administrativas de salud también es incierta.<sup>(47,48)</sup> En algunas jurisdicciones, la dependencia de los datos administrativos de salud, en particular en aquellas que solo registran las hospitalizaciones, se puede subestimar la carga de la EPOC.<sup>(49)</sup> La fiabilidad del registro de las muertes relacionadas con la EPOC en los datos de mortalidad también es problemática. Aunque la EPOC es a menudo una causa primaria de muerte, es más probable que aparezca como una causa contribuyente de muerte o que se omita por completo del certificado de defunción.<sup>(50)</sup> Sin embargo, está claro que la EPOC es una de las causas de muerte más importantes en la mayoría de los países. Por ejemplo, en el 2011, la EPOC fue la tercera causa principal de muerte en los Estados Unidos.<sup>(51)</sup> Este aumento en la mortalidad relacionada con la EPOC se ha debido principalmente a la creciente epidemia de tabaquismo; la reducción de la mortalidad por otras causas comunes de muerte (por ejemplo, cardiopatía isquémica, enfermedades infecciosas); el envejecimiento de la población mundial, especialmente en los países de altos ingresos; y la escasez de terapias eficaces para modificar la enfermedad. Los datos del *Global Burden of Disease 2017* estimaron que la tasa de mortalidad atribuible a la EPOC fue de 42/100 000 (4,72% de las muertes por todas las causas)<sup>(3,52)</sup>

Con estas limitaciones *in mente*, se puede estimar que **a nivel mundial hay alrededor de tres millones de muertes anuales debido a la EPOC.**<sup>(53)</sup> Se estima que la mayor prevalencia del tabaquismo en los PBMI, junto con el envejecimiento de la población en los países de altos ingresos, dará como resultado más de 5,4 millones de muertes anuales por EPOC y afecciones relacionadas para 2060.<sup>(54,55)</sup>

## Impacto económico

El impacto económico de la EPOC es significativo. En la Unión Europea, los costos directos totales de las enfermedades respiratorias se estiman en alrededor del 6% del presupuesto anual total de atención médica, y la EPOC representa el 56% (38.600 millones de euros) del costo de las enfermedades respiratorias.<sup>(56)</sup> En los Estados Unidos se espera que los costos atribuibles a la EPOC aumenten en los próximos 20 años, con costos proyectados de \$ 800.90 mil millones o \$ 40 mil millones por año.<sup>(57,58)</sup> Este modelo también predice que las mujeres estarán representadas de manera desproporcionada y se espera que incurran en mayores costos directos que los varones y que pierdan más años de vida ajustados por calidad.<sup>(58)</sup> Las exacerbaciones de la EPOC representan la mayor proporción de la carga total de EPOC en el sistema de salud.<sup>(59)</sup> No es sorprendente que exista una notable relación directa entre la gravedad de la EPOC y el costo de la atención, y la distribución de los costos cambia a medida que avanza la enfermedad. Por ejemplo, los costos de hospitalización y oxígeno ambulatorio se disparan a medida que aumenta la gravedad de la EPOC. Cualquier estimación del gasto médico directo para la atención domiciliar infrarepresenta el costo real de la atención domiciliar para la sociedad, porque ignora el valor económico de la atención brindada por los miembros de la familia a las personas con EPOC.

En los PBMI, tanto los costos médicos directos como los indirectos pueden ser sustanciales. Un trabajo reciente de la OMS y otras organizaciones sugiere que en los PBMI los medicamentos inhalados para la EPOC están escasamente disponibles y en gran medida no son asequibles.<sup>(60)</sup> La mayoría de los medicamentos inhalados son de marca y actualmente hay pocas opciones disponibles para inhaladores genéricos. La situación es similar para el acceso a la espirometría de diagnóstico. Debido a que es posible que el sector sanitario no brinde servicios de atención de apoyo a largo plazo para personas con

discapacidades graves, la EPOC puede obligar a al menos dos personas a abandonar el lugar de trabajo: la persona afectada y un miembro de la familia que ahora debe quedarse en casa para cuidar a su pariente discapacitado.<sup>(61)</sup> Dado que el capital humano suele ser el activo nacional más importante para los PBMI, los costos indirectos de la EPOC pueden representar una grave amenaza para su economía.

## Impacto social

Dado que la mortalidad ofrece solo una perspectiva limitada de la carga humana de una enfermedad, es deseable encontrar otras medidas de carga de la enfermedad que sean consistentes y medibles dentro y entre naciones. El estudio GBD diseñó un método para estimar la fracción de mortalidad y discapacidad atribuible a enfermedades y lesiones importantes utilizando una medida compuesta de la carga de cada problema de salud: el año de vida ajustado por discapacidad (AVAD).<sup>(62)</sup> Los AVAD para una afección específica son la suma de los años perdidos debido a la mortalidad prematura y los años de vida vividos con discapacidad, ajustados por la gravedad de la discapacidad. El estudio GBD encontró que entre 1990 y 2019, la EPOC fue el principal impulsor del aumento de los AVAD en todo el mundo, especialmente en los países de ingresos bajos y medios.<sup>(21,63)</sup> La carga sanitaria mundial causada por la EPOC aumentó un 25,7%, de 59,2 millones de AVAD en 1990 a 74,4 millones de AVAD en 2019, con los mayores aumentos en el sudeste asiático, la India, el África subsahariana y América del Sur.<sup>(64)</sup> En el 2005, la EPOC era la octava causa principal de AVAD perdidos en todo el mundo, pero en el 2013 la EPOC se clasificó como la quinta causa principal de AVAD perdidos.<sup>(52,65)</sup> En los Estados Unidos, la EPOC es la segunda causa principal de AVAD reducidos, por detrás solo de la cardiopatía isquémica.<sup>(66)</sup> Los datos del *Global Burden of Disease Study 2017* estimaron que la tasa de AVAD fue de 1068,02/100 000 para la EPOC.<sup>(52)</sup>

---

## PATOGÉNESIS

---

La EPOC es el resultado final de interacciones genéticas-ambientales complejas, acumulativas y dinámicas a lo largo de la vida que pueden dañar los pulmones y/o alterar sus procesos normales de desarrollo o envejecimiento.<sup>(7)</sup> Comprender las relaciones e interacciones entre el trasfondo genético (G) del huésped y diversos factores de riesgo del entorno (E) a lo largo de la vida (T) requiere más investigación. Recientemente se ha propuesto el término GETomics para ilustrar la serie compleja y dinámica de interacciones entre la genética y el medio ambiente a lo largo del tiempo.<sup>(7)</sup> De acuerdo con esta propuesta de GETomics, el resultado final de una interacción GxE determinada depende no solo de G y E, sino también de T, según lo determinado por la edad del individuo en la que se produce esa interacción en particular (desarrollo vs. envejecimiento) y los antecedentes de interacciones GxE que el individuo ha tenido anteriormente en su vida (memoria biológica).<sup>(7)</sup>

## Factores de riesgo ambientales

### **Hábito tabáquico**

Fumar cigarrillos es un factor de riesgo ambiental clave para la EPOC. Los fumadores de cigarrillo tienen una mayor prevalencia de síntomas respiratorios y anomalías de la función pulmonar, una mayor tasa anual de disminución del FEV1 y una mayor tasa de mortalidad por EPOC que los no fumadores.<sup>(67)</sup> Sin embargo, menos del 50% de los fumadores desarrollan EPOC<sup>(68)</sup> y se estima que al menos una tercera parte de todos los casos de EPOC en todo el mundo se deben a factores de riesgo distintos al tabaco, por lo que es necesario considerar otros factores patógenos además del tabaquismo.<sup>(9)</sup>

La genética modifica el riesgo de EPOC en fumadores, pero también puede haber otros factores de riesgo involucrados. Por ejemplo, el género y la presión social pueden influir en que una persona comience a fumar o experimente ciertas exposiciones ocupacionales o ambientales; el nivel socioeconómico puede estar relacionado con el peso al nacer (que puede afectar el crecimiento y desarrollo pulmonar y, a su vez, la susceptibilidad a desarrollar EPOC);<sup>(69)</sup> y una mayor esperanza de vida permitirá una mayor exposición de por vida a los factores de riesgo.

Otros tipos de tabaco (p. ej., pipa, cigarro, pipa de agua)<sup>(70-72)</sup> y marihuana<sup>(73)</sup> también son factores de riesgo para la EPOC. La exposición pasiva al humo del cigarrillo, también conocido como humo de tabaco ambiental (HTA), también puede

contribuir a los síntomas respiratorios y la EPOC,<sup>(74)</sup> especialmente después de una exposición a largo plazo.<sup>(75)</sup> Fumar durante el embarazo puede representar un riesgo para el feto, al afectar el crecimiento y el desarrollo de los pulmones en el útero y posiblemente la preparación del sistema inmunológico al inducir cambios epigenéticos específicos.<sup>(76)</sup> Este es un buen ejemplo del enfoque GETomics discutido anteriormente. Es probable que el feto expuesto al ‘tabaquismo pasivo’ responda de manera diferente a un segundo impacto de GxE más adelante en la vida.<sup>(7)</sup>

### **Exposición a biomasa**

El tabaquismo ha sido reconocido como un factor de riesgo importante asociado a la EPOC durante más de cinco décadas, pero esto se debió en gran parte a que la mayoría de las investigaciones se realizaron en países de altos ingresos. A medida que se realizaron más estudios de PMBI,<sup>(19)</sup> se hizo evidente que los factores de riesgo no relacionados con fumar eran más importantes en estas partes del mundo. Si bien el tabaquismo sigue siendo el principal factor de riesgo de la EPOC en los países de altos ingresos, representando más del 70% de los casos, en los PBMI el tabaquismo contribuye con alrededor del 30% al 40% de la carga total.<sup>(9)</sup> Debido a que los PBMI juntos contribuyen con más del 85% de la carga total de la EPOC a nivel mundial, los factores de riesgo no vinculados con el tabaquismo actualmente contribuyen con más del 50% de la carga global de EPOC.<sup>(9)</sup>

La madera, el estiércol animal, los residuos de cultivos y el carbón, que generalmente se queman en fogatas abiertas o estufas que funcionan mal, pueden generar niveles muy altos de contaminación del aire interior.<sup>(77)</sup> La exposición a la contaminación del aire domiciliario se asocia a mayor riesgo de desarrollar EPOC en los PBMI<sup>(78)</sup> aunque no está claro hasta qué punto la contaminación del aire *versus* otras exposiciones relacionadas con la pobreza explican la asociación.<sup>(79-82)</sup> Casi tres mil millones de personas en todo el mundo usan biomasa y carbón como su principal fuente de energía para cocinar, calentar y otras necesidades intradomiciliarias, por lo que la población en riesgo en todo el mundo es muy grande.<sup>(83,84)</sup> Existe escasa investigación sobre la EPOC relacionada con la contaminación del aire intradomiciliario o las intervenciones que podrían reducir el riesgo de desarrollarla.<sup>(85)</sup>

Muchas de las exposiciones ambientales en los PBMI no están reguladas actualmente y, en combinación con la pobreza y la mala nutrición, aumentan el riesgo de daño en las vías respiratorias y el parénquima pulmonar. Deben continuar los esfuerzos de promoción para minimizar la exposición a los factores de riesgo, basados en pruebas sólidas de investigación epidemiológica, traslacional, clínica y de implementación.<sup>(9)</sup> No existen ensayos controlados aleatorizados (ECA) que hayan abordado la farmacoterapia adecuada de la EPOC para no fumadores. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de realizar ECA sólidos para comprender mejor el tratamiento más efectivo que se puede ofrecer a la EPOC en no fumadores. Las diferencias fenotípicas entre la EPOC en fumadores y no fumadores ha sido informada solo en unos pocos estudios. En resumen, en comparación con la EPOC en fumadores, la EPOC en no fumadores es más común en mujeres, en grupos de edad más jóvenes, exhibe síntomas respiratorios y calidad de vida similares (o más leves), una menor caída de la función pulmonar con el tiempo, niveles más bajos de neutrófilos y una tendencia hacia un mayor número de eosinófilos en el esputo de las vías respiratorias, índices espirométricos similares, mayor obstrucción de las vías respiratorias periféricas (oscilometría respiratoria y radiología), menor enfisema y un defecto similar en la fagocitosis de macrófagos de bacterias patógenas.<sup>(86-88)</sup> Los mecanismos moleculares potenciales para la EPOC en no fumadores incluyen inflamación, estrés oxidativo, remodelación de las vías respiratorias y envejecimiento pulmonar.<sup>(9)</sup> Sin embargo, todavía existen algunas brechas en el conocimiento. Se necesita con urgencia investigación para llenar estos vacíos, ya que la EPOC relacionada con la exposición a la biomasa, el tabaquismo u otras causas (ver más abajo) podría presentar diferentes características clínicas y trayectorias, y beneficiarse de diferentes estrategias de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.<sup>(9)</sup>

### **Exposiciones laborales**

Las exposiciones laborales, incluyendo polvos orgánicos e inorgánicos, agentes químicos y humos, son un factor de riesgo ambiental subestimado para la EPOC.<sup>(18,89)</sup> Las personas con exposición a la inhalación de altas dosis de pesticidas tienen una mayor incidencia de síntomas respiratorios, obstrucción de las vías respiratorias y EPOC.<sup>(90,91)</sup> Un estudio de la cohorte poblacional de biobancos del Reino Unido identificó ocupaciones que incluían escultores, jardineros y trabajadores de almacenes que estaban asociadas a mayor riesgo de EPOC entre aquellos no asmáticos y que nunca habían fumado.<sup>(92)</sup> Un estudio observacional transversal demostró que la exposición autoinformada a polvo y humos en el lugar de trabajo se

asocia no solo a mayor obstrucción al flujo aéreo y síntomas respiratorios, sino también a más enfisema y atrapamiento aéreo, según lo evaluado por tomografía computarizada, tanto en varones como en mujeres.<sup>(93)</sup> Un análisis de la encuesta *U.S. population-based National Health and Nutrition Examination Survey III* basada en la población de EE. UU. de casi 10.000 adultos de 30 a 75 años, estimó que la fracción de EPOC atribuible a exposiciones en el lugar de trabajo era del 19,2% en general y del 31,1% entre los que nunca habían fumado.<sup>(94)</sup> Estas estimaciones son consistentes con una declaración publicada por la *American Thoracic Society* que concluyó que las exposiciones laborales son responsables del 10 al 20% de los síntomas o el deterioro funcional consistente con la EPOC.<sup>(95)</sup> Es probable que el riesgo de las exposiciones laborales en áreas menos reguladas del mundo sea mucho mayor que lo informado en estudios de Europa y América del Norte.

### Contaminación del aire

La contaminación del aire generalmente consiste en material particulado (MP), ozono, óxidos de nitrógeno o azufre, metales pesados y otros gases de efecto invernadero, y es una de las principales causas mundiales de EPOC, responsable de ~50% del riesgo atribuible de EPOC en países de bajos y medianos ingresos (PBMi).<sup>(96)</sup> En personas que nunca han fumado, la contaminación del aire es el principal factor de riesgo conocido para la EPOC.<sup>(97)</sup> El riesgo respiratorio de la contaminación del aire para las personas depende de la dosis sin umbrales aparentemente “seguros”. Incluso en países con niveles bajos de contaminación del aire ambiental, la exposición crónica a PM2.5 y dióxidos de nitrógeno afecta significativamente el crecimiento pulmonar en los niños,<sup>(98)</sup> acelera el deterioro de la función pulmonar en adultos y aumenta el riesgo de EPOC, especialmente entre aquellos con factores de riesgo adicionales para EPOC.<sup>(99)</sup> La mala calidad del aire debido a la contaminación del aire también aumenta el riesgo de exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad de la EPOC.<sup>(100,101)</sup> Por lo tanto, la reducción de la contaminación del aire interior y exterior es un objetivo clave en la prevención y el tratamiento de la EPOC.

### Factores genéticos

Se ha observado un riesgo familiar significativo de obstrucción al flujo aéreo en personas que fuman y son hermanos de pacientes con EPOC grave,<sup>(102)</sup> lo que sugiere que la genética (en combinación con factores de riesgo ambientales) podría influir en esta susceptibilidad. El factor de riesgo genético mejor documentado para la EPOC son las mutaciones en el gen SERPINA1 que conduce a la deficiencia hereditaria de  $\alpha$ -1 antitripsina (DAAT),<sup>(103)</sup> un importante inhibidor circulante de las serinoproteasas. Aunque la deficiencia de DAAT es relevante solo para una pequeña parte de la población mundial, ilustra la interacción entre los genes y las exposiciones ambientales que predisponen a una persona a la EPOC. Una revisión sistemática de 20 estudios en poblaciones europeas encontró genotipos AATD PiZZ en el 0,12% de los pacientes con EPOC (rango 0,08-0,24%) y una prevalencia que va desde 1 en 408 en el norte de Europa hasta 1 en 1274 en el este de Europa.<sup>(104)</sup>

Existe una amplia controversia sobre el riesgo de los heterocigotos (MZ y SZ) para el desarrollo de la EPOC. Esto ha reflejado en gran medida el sesgo de adquisición, pero es de vital importancia debido a la gran cantidad de personas de este tipo en todo el mundo<sup>(105)</sup> que pueden beneficiarse potencialmente del tratamiento sustitutivo. Recientes estudios entre hermanos<sup>(106,107)</sup> no indicaron un mayor riesgo en estos heterocigotos en ausencia de tabaquismo, aunque la función pulmonar estaba reducida en fumadores en comparación con los hermanos MM. Esto probablemente refleja la presencia de bajas concentraciones de la proteína Z AAT en lugar de una falta absoluta de la misma<sup>(108)</sup> y no es una indicación para el tratamiento sustitutivo (discutido con más detalle en el **Capítulo 3**).

Hasta la fecha, se han identificado cientos de variantes genéticas asociadas a función pulmonar reducida y riesgo de EPOC, incluyendo los genes que codifican la metaloproteinasas de matriz 12 (MMP-12), la glutatión S-transferasa, el receptor de acetilcolina alfa-nicotínico y la proteína que interactúa con *hedgehog* (HHIP).<sup>(109,110)</sup> Sin embargo, el tamaño de su efecto individual es pequeño<sup>(10)</sup> y sigue siendo incierto si estos genes son directamente responsables de la EPOC o si son simplemente marcadores de otros genes causales.<sup>(111-115)</sup>

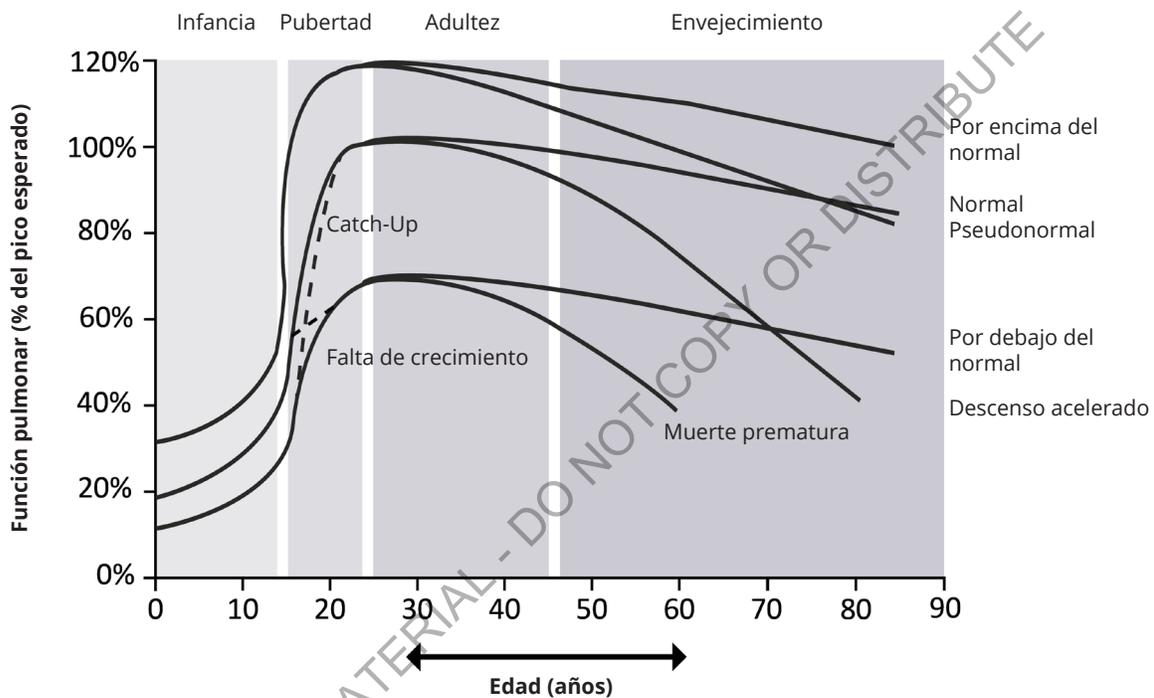
### Trayectorias de la función pulmonar: desarrollo y envejecimiento

Al nacer, el pulmón no está completamente desarrollado. Crece y madura hasta alrededor de los 20-25 años de edad (antes en las mujeres), cuando la función pulmonar alcanza su pico máximo (**Figura 1.1**).<sup>(67)</sup> A esto le sigue una meseta no muy bien

definida pero relativamente corta y una fase final de disminución leve de la función pulmonar debido al envejecimiento pulmonar fisiológico. Esto constituye la trayectoria de función pulmonar normal señalada en la **Figura 1.1**.<sup>(116)</sup> Esta trayectoria de función pulmonar normal puede verse alterada por procesos que ocurren durante la gestación, el nacimiento, la niñez y la adolescencia, y que afectan el crecimiento pulmonar (por lo tanto, al pico de función pulmonar máximo alcanzado) y/o los procesos que acortan la fase de meseta y/o aceleran la fase de envejecimiento (por lo tanto, aceleran la tasa normal de disminución de la función pulmonar con la edad).<sup>(117)</sup>

## Trayectorias (TR) de FEV1 a lo largo de la vida

Figura 1.1



Modificado de: Agusti A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1248-56.

La función pulmonar máxima reducida medida espirométricamente puede identificar a las personas que tienen un mayor riesgo de desarrollar EPOC.<sup>(16,118)</sup> Un amplio estudio y metaanálisis confirmaron una asociación positiva entre el peso al nacer y el FEV1 en la edad adulta.<sup>(119)</sup> Los factores en la vida temprana denominados “factores de desventaja infantil” son determinantes clave de la función pulmonar en la vida adulta.<sup>(119-126)</sup> Un estudio en tres cohortes longitudinales independientes (Framingham, Copenhagen y Lovelace) encontró que aproximadamente el 50% de los pacientes desarrolló EPOC debido a la disminución acelerada del FEV1 con el tiempo (modelo tradicional de Fletcher y Peto),<sup>(127)</sup> mientras que el otro 50% desarrolló EPOC debido a un crecimiento y desarrollo pulmonar anormal (con una disminución de la función pulmonar normal con el tiempo; **Figura 1.1**).<sup>(116)</sup>

La edad a menudo se menciona como un factor de riesgo para la EPOC debido a que la función pulmonar disminuye fisiológicamente con la edad. Sin embargo, no está claro si el envejecimiento saludable como tal conduce a la EPOC o si la edad refleja la suma de las exposiciones acumuladas a lo largo de la vida.<sup>(128)</sup> Sin embargo, el envejecimiento de las vías respiratorias y el parénquima imitan algunos de los cambios estructurales asociados a la EPOC<sup>(128)</sup> y existe evidencia de envejecimiento acelerado en pacientes con EPOC.<sup>(121)</sup> Un estudio prospectivo mostró una asociación entre el acortamiento

acelerado de los telómeros (un marcador de envejecimiento acelerado) y el empeoramiento progresivo del intercambio de gases en el pulmón, la hiperinflación pulmonar y la afección extrapulmonar en pacientes con EPOC seguidos durante 10 años.<sup>(129)</sup> Además, los telómeros persistentemente más cortos durante este tiempo de observación aumentan el riesgo de mortalidad por todas las causas.<sup>(129)</sup> Los cambios epigenéticos relacionados con la edad en el ADN de las células inmunitarias también se asocian a mayor riesgo de exacerbaciones y mortalidad en pacientes con EPOC.<sup>(130,131)</sup> En el Estudio Longitudinal de Salud de Tasmania, únicamente los patrones espirométricos mixtos (baja FVC y baja relación FEV1/FVC) y obstructivos (relación FEV1/FVC baja) mostraron la mayor prevalencia de EPOC a los 53 años (37 % y 22 % respectivamente).<sup>(125)</sup>

El término *disanapsis* se refiere a un desajuste antropométrico del calibre del árbol de las vías respiratorias en relación con el volumen pulmonar.<sup>(132,133)</sup> Fue propuesto por primera vez por Green et al. hace casi cincuenta años a partir de la variación máxima del flujo aéreo espiratorio entre adultos sanos.<sup>(120)</sup> Todavía existen brechas importantes en nuestra comprensión de los orígenes y las implicaciones clínicas de la disanapsis, pero investigaciones recientes que utilizan tomografía axial computarizada (TAC) han demostrado que: (1) es común en la población general;<sup>(120,124,134)</sup> (2) se asocia a FEV1/FVC desde la edad adulta temprana;<sup>(135)</sup> (3) en pulmones explantados de donantes adultos sanos, la disanapsis de las vías respiratorias centrales (detectable por TAC) está extendida a las vías respiratorias periféricas (no visible en la TAC);<sup>(135)</sup> (4) la disanapsis se asocia a obstrucción al flujo aéreo basal y riesgo de EPOC incidente independientemente de la edad, el sexo, la altura y la etnia-raza, pero no a disminución de la función pulmonar con el tiempo.<sup>(124)</sup> Esta observación es consistente con la trayectoria del pico mínimo de la función pulmonar en la edad adulta temprana seguida de una disminución de la función pulmonar normal que representa el 50% de la EPOC en adultos mayores;<sup>(116)</sup> (5) un estudio computacional de la dinámica de fluidos del árbol de las vías respiratorias y un estudio in vivo de la ventilación pulmonar regional sugieren que la disanapsis puede contribuir a la fisiopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva y al depósito de fármacos en aerosol;<sup>(136-138)</sup> y (6) los mecanismos que contribuyen al desarrollo de disanapsis no se comprenden bien. No está claro si se debe a predisposición genética, exposiciones en el útero a partículas nocivas o patógenos, parto prematuro, bajo peso al nacer, lesión pulmonar neonatal, infecciones respiratorias repetidas en la vida temprana o una combinación de ellas, pero están implicados factores que afectan el crecimiento en etapas tempranas de la vida del árbol de las vías respiratorias<sup>(120,122,124)</sup> y factores que afectan la homeostasis del árbol de las vías respiratorias en etapas más tardías de la vida.<sup>(121,123)</sup> Cabe destacar que la investigación de la etiología de la disanapsis en etapas más tempranas de la vida requerirá métodos sin radiación (o con dosis más bajas de radiación) para cuantificar la estructura pulmonar en los niños.

El hecho de que la EPOC pueda resultar de una función pulmonar máxima reducida en la edad adulta temprana y/o una disminución acelerada de la función pulmonar más adelante en la vida<sup>(117,139)</sup> abre nuevas oportunidades para la prevención y el diagnóstico y tratamiento más tempranos de la enfermedad<sup>(13)</sup> pero, al mismo tiempo, ha generado varios términos nosológicos que requieren una adecuada definición para evitar confusiones y facilitar futuras investigaciones.<sup>(140)</sup>

### ***EPOC temprana (“early”)***

La palabra “temprano” significa “cerca del comienzo de un proceso”. Debido a que la EPOC puede comenzar temprano en la vida y tomar mucho tiempo para manifestarse clínicamente, es difícil identificar la EPOC “temprana”. Además, un “precoz” biológico relacionado con los mecanismos iniciales que eventualmente conducen a la EPOC debe diferenciarse de un “precoz” clínico, que refleja la percepción inicial de los síntomas, la limitación funcional y/o las anomalías estructurales observadas. Por lo tanto, proponemos utilizar el término “EPOC temprana” solo para discutir los primeros pasos “biológicos” de la enfermedad en un entorno experimental.

### ***EPOC leve***

Algunos estudios han utilizado la obstrucción “leve” del flujo aéreo como sustituto de la enfermedad “temprana”.<sup>(141)</sup> Esta suposición es incorrecta porque no todos los pacientes comenzaron su recorrido desde una función pulmonar máxima normal en la edad adulta temprana, por lo que es posible que algunos de ellos nunca sufran de una enfermedad “leve” en términos de “gravedad” de la obstrucción al flujo aéreo.<sup>(117)</sup> Además, la enfermedad “leve” puede ocurrir a cualquier edad y puede progresar o no con el tiempo.<sup>(139)</sup> En consecuencia, proponemos que “leve” no debe usarse para identificar la EPOC “temprana” y que se use solo para describir la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo medida por espirometría.

## **EPOC joven**

El término “EPOC joven” parece sencillo porque se relaciona directamente con la edad cronológica del paciente. Dado que la función pulmonar alcanza su punto máximo alrededor de los 20 a 25 años,<sup>(67)</sup> proponemos considerar operativamente una “EPOC joven” en pacientes de 20 a 50 años.<sup>(142)</sup> Cabe destacar que esto puede incluir pacientes que nunca habían alcanzado una función pulmonar máxima normal en la edad adulta temprana y/o aquellos con meseta más corta y/o disminución temprana de la función pulmonar.<sup>(143,144)</sup> La EPOC joven puede estar asociada a anomalías pulmonares estructurales y funcionales significativas (es decir, la EPOC joven no es necesariamente sinónimo de EPOC “leve”) que pueden tener un impacto sustancial en la salud y, lo que es más importante, con frecuencia no se diagnostica y, por lo tanto, no se trata. Una proporción significativa de pacientes jóvenes con EPOC informa de antecedentes familiares de enfermedades respiratorias y/o eventos tempranos (incluyendo hospitalizaciones antes de los 5 años), lo que respalda aún más la posibilidad de un origen temprano de la EPOC.<sup>(140,144)</sup>

## **Pre-EPOC**

Este término se ha propuesto recientemente para identificar a las personas (importante, de cualquier edad) que tienen síntomas respiratorios y/u otras anomalías estructurales y/o funcionales detectables, en ausencia de obstrucción al flujo aéreo en la espirometría forzada. Estos pacientes pueden (o no) desarrollar una obstrucción persistente del flujo aéreo (es decir, EPOC) con el tiempo.<sup>(145)</sup> Una publicación muy reciente destaca la necesidad de realizar ECA, tanto en pacientes con ‘pre-EPOC’ como en jóvenes con EPOC.<sup>(146)</sup>

## **PRISm**

Este término describe a individuos con ratio conservada ( $FEV1/FVC \geq 0,7$  después de broncodilatación) pero espirometría deteriorada ( $FEV1$  y/o  $FVC < 80\%$  del valor de referencia, después de broncodilatación).<sup>(12,147)</sup> La prevalencia de PRISm en estudios basados en la población varía de 7,1% a 20,3%<sup>(148-151)</sup> y de 10,4% a 11,3% en una población seleccionada de fumadores actuales y exfumadores, como la cohorte COPDGen.<sup>(152)</sup> La prevalencia de PRISm es particularmente alta en fumadores y exfumadores, y se asocia a valores de índice de masa corporal (IMC) tanto altos como bajos, sexo femenino, obesidad y multimorbilidad.<sup>(148-151)</sup> PRISm se asocia a mayor riesgo de: enfermedad cardiopulmonar; mortalidad por todas las causas y cardiovascular; hospitalización; y mayor riesgo de desarrollar obstrucción de las vías respiratorias.<sup>(148,149,151,153-155)</sup>

PRISm no siempre es un fenotipo estable y con el tiempo puede transicionar tanto a una espirometría normal como a una que muestra obstrucción. Se ha informado de que alrededor del 20% al 30% de los sujetos con PRISm transicionaron a espirometría obstruida con el tiempo, siendo los predictores más importantes de transición de la espirometría PRISm a EPOC:  $FEV1\%$ , y  $FEV1/FVC$ , basal más bajo, mayor edad, tabaquismo actual, sexo femenino y un FET más largo en la segunda evaluación.<sup>(149,151,152)</sup> A pesar de una creciente literatura sobre PRISm, persisten importantes lagunas de conocimiento en relación con su patogénesis y tratamiento.

No todas las personas con pre-EPOC o PRISm eventualmente desarrollarán una obstrucción fija del flujo aéreo con el tiempo (y, por lo tanto, EPOC), pero deben ser considerados “pacientes” (porque ya sufren síntomas y/o tienen anomalías funcionales y/o estructurales) y, como tales, merecen atención y tratamiento. El desafío es que todavía no hay evidencia sobre cuál es el mejor tratamiento para estos pacientes.<sup>(156)</sup>

## **Asma e hiperreactividad de las vías respiratorias**

El asma puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la obstrucción crónica del flujo aéreo y EPOC. En un informe de una cohorte longitudinal del *Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease*, se encontró que los adultos con asma tenían un riesgo 12 veces mayor de contraer EPOC con el tiempo en comparación con los que no tenían asma, después de ajustar según tabaquismo.<sup>(157)</sup> Otro estudio longitudinal de personas con asma encontró que alrededor del 20% de los sujetos desarrolló una obstrucción irreversible del flujo aéreo y una disminución de la capacidad de difusión.<sup>(158)</sup> En un tercer estudio longitudinal se observó que el asma autoinformada se relacionó con una pérdida excesiva del  $FEV1$  en la población general.<sup>(159)</sup> En un estudio que examinó el patrón de disminución del crecimiento pulmonar en niños con asma, se encontró que el 11% presentaba deterioro de la función pulmonar consistente con la clasificación espirométrica de la

EPOC en la edad adulta temprana.<sup>(160)</sup> En la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea, la hiperreactividad de las vías respiratorias ocupó el segundo lugar, solo después del tabaquismo como principal factor de riesgo de EPOC, responsable del 15% del riesgo atribuible en la población (el tabaquismo tuvo un riesgo atribuible en la población de 39%).<sup>(161)</sup> La patología de la obstrucción crónica al flujo aéreo en los no fumadores y no fumadores asmáticos es marcadamente diferente, lo que sugiere que las dos entidades de la enfermedad pueden seguir siendo diferentes incluso cuando se presentan con una función pulmonar igualmente reducida.<sup>(157,162,163)</sup> Sin embargo, separar el asma de la EPOC en adultos en ocasiones puede resultar clínicamente difícil. Además, el desarrollo pulmonar anormal en la niñez y la adolescencia puede causar síntomas parecidos al asma. Dado que el desarrollo pulmonar deficiente está asociado a EPOC en la edad adulta (**Figura 1.1**), estos bebés y adolescentes pueden haber sido mal definidos como asmáticos.

Por otro lado, la hiperreactividad de las vías respiratorias puede existir sin un diagnóstico clínico de asma y se ha demostrado en estudios poblacionales que es un predictor independiente de EPOC y mortalidad respiratoria<sup>(164,165)</sup> así como un indicador de riesgo de disminución excesiva de la función pulmonar en pacientes con EPOC leve.<sup>(166)</sup>

## Bronquitis crónica

La bronquitis crónica (BC) es una condición común, pero variable en pacientes con EPOC. La BC se define por la presencia de tos con expectoración de forma regular durante un período definido. La variabilidad en la prevalencia de BC depende de la definición utilizada que difiere en la regularidad o duración de los síntomas de BC.<sup>(167)</sup> La descripción clásica define la BC como tos crónica y producción de esputo durante al menos 3 meses por año durante dos años consecutivos, en ausencia de otras condiciones que puedan explicar estos síntomas (una advertencia importante que a menudo se ignora). Usando esta definición, la prevalencia de BC varía del 27 al 35% en amplios estudios observacionales en pacientes con EPOC.<sup>(168-170)</sup> Otros factores asociados a mayor prevalencia de BC en EPOC incluyen sexo masculino, edad más joven, más paquetes-año de tabaquismo, obstrucción más grave del flujo aéreo, hábitat rural y mayor exposición laboral.<sup>(167-173)</sup> Aunque el principal riesgo de BC es el tabaquismo, el 4-22% de los casos de BC se encuentran en personas que nunca han fumado, lo que sugiere que hay otros factores involucrados.<sup>(174,175)</sup> Las exposiciones por inhalación a polvos, combustibles de biomasa, vapores químicos o combustibles domésticos para calefacción y cocina pueden ser importantes.<sup>(172,173,176)</sup> El reflujo gastroesofágico también se asocia a mayor incidencia de BC.<sup>(177,178)</sup>

El moco normal de las vías respiratorias es un gel compuesto por un 97% de agua y un 3% de sólidos (mucinas, proteínas no mucinas, restos celulares, sales y lípidos) que atrapa las toxinas inhaladas que posteriormente se expectoran a través de los procesos de movimiento ciliar y tos.<sup>(179)</sup> Las mucinas son glicoproteínas grandes, dos de los polímeros de mucina secretados, MUC5AC y MUC5B, recubren las vías respiratorias humanas.<sup>(180,181)</sup> En individuos normales sanos, MUC5AC es producida por células caliciformes de la superficie de las vías respiratorias proximales, mientras que MUC5B es producida por células secretoras de superficie que se encuentran en las vías respiratorias y las glándulas submucosas.<sup>(180-184)</sup> En la EPOC, los niveles de MUC5B aumentan notablemente debido a la hiperplasia de las glándulas submucosas y puede ocurrir la oclusión de las vías respiratorias.<sup>(185-187)</sup> Los virus, la acroleína y muchas citoquinas (IL-4, IL-13, IL-17, IL-23 e IL-25) también pueden aumentar la producción de MUC5AC.<sup>(188-193)</sup>

La salud pulmonar depende de la eliminación eficaz de la mucosidad. En estados patológicos, la mucosidad espesa y viscosa puede provocar inflamación e infección de las vías respiratorias. La tos y la disnea son los principales síntomas de la alteración del *clearance* de la mucosa.<sup>(194,195)</sup> La producción de tos y esputo se asocian predominantemente a producción de moco en las vías respiratorias grandes. Sin embargo, el aumento de la producción de moco también ocurre en las vías respiratorias de conducción más pequeñas y se asocia a oclusión luminal, caracterizada por disnea pero con menos producción de tos y esputo.<sup>(196,197)</sup> Las manifestaciones radiológicas de taponamiento mucoso pueden estar presentes y persistir en pacientes con EPOC a pesar de la ausencia de síntomas de BC y se asocian a mayor obstrucción al flujo aéreo, menor saturación de oxígeno y peor calidad de vida,<sup>(198,199)</sup> y mortalidad por todas las causas.<sup>(200)</sup> Se debe mantener un alto índice de sospecha de hipersecreción de moco en todos los pacientes con EPOC debido a los múltiples problemas clínicos que acompañan a su presencia.<sup>(201)</sup> No se entiende completamente cómo los pacientes que tienen hipersecreción de moco evidente en la TAC pero que no manifiestan síntomas, difieren fenotípicamente y viceversa.

La relación entre la producción crónica de moco y la función pulmonar, las exacerbaciones y la mortalidad ha sido objeto de múltiples investigaciones. En adultos jóvenes sin antecedentes de asma y función pulmonar normal, la presencia de tos crónica con expectoración identificó un subgrupo con alto riesgo de desarrollar EPOC independientemente del hábito tabáquico.<sup>(202)</sup> En adultos menores de 50 años, la BC sin obstrucción al flujo aéreo representa un marcador temprano de susceptibilidad al riesgo a largo plazo de EPOC y mortalidad por todas las causas.<sup>(203)</sup> En los fumadores de 36 a 43 años de edad con producción crónica de mucosidad, hubo un riesgo significativamente mayor de obstrucción al flujo aéreo; sin embargo, después de dejar de fumar, la producción de mucosidad volvió a los niveles observados entre los que nunca habían fumado.<sup>(204)</sup> Es importante destacar que cuanto más tiempo esté presente la hipersecreción crónica de moco, mayor será la disminución concurrente del FEV1. Si bien tanto MUC5AC como MUC5B se han asociado a síntomas de BC, entre los fumadores actuales, es MUC5AC en esputo el que se ha asociado más específicamente a mayor frecuencia de exacerbaciones, aumento de síntomas y mayor disminución de la función pulmonar.<sup>(205,206)</sup> Amplios estudios epidemiológicos han demostrado que después de ajustar por altura, edad y antecedentes de tabaquismo, los varones con tos o flema y las mujeres con tos muestran una pérdida acelerada de la función pulmonar.<sup>(207)</sup> Otros estudios han sugerido una asociación entre la producción crónica de esputo y una menor función pulmonar, o una mayor disminución del FEV1 en pacientes con EPOC.<sup>(207-211)</sup>

La asociación entre la hipersecreción crónica de moco y la mortalidad no está clara. Varios estudios informan de que no hay valor predictivo de la producción de moco sobre la mortalidad cuando se controla la insuficiencia respiratoria y el tabaquismo,<sup>(212-214)</sup> otros estudios afirman que la producción de esputo tiene un papel independiente en la predicción de la mortalidad general y específica de la EPOC.<sup>(171,215-217)</sup> En el *Copenhagen Heart Study*, la hipersecreción crónica de moco se asoció a infección pulmonar implicada en el 54% de las muertes.<sup>(218)</sup> Además, la hipersecreción crónica de moco se asoció a disminución excesiva del FEV1 y aumento de las hospitalizaciones por EPOC.<sup>(210)</sup> En pacientes con enfisema avanzado, la bronquitis crónica se ha asociado a aumento de las hospitalizaciones y la mortalidad.<sup>(219)</sup> En pacientes con bronquitis crónica no obstructiva, se ha notificado un aumento de la mortalidad por todas las causas y relacionada con enfermedades respiratorias.<sup>(220,221)</sup>

## Infecciones

Un historial de infecciones respiratorias infantiles graves se ha asociado a una función pulmonar reducida y un aumento de los síntomas respiratorios en la edad adulta.<sup>(161)</sup> El *Medical Research Council National Survey of Health and Development* ha documentado una interacción sinérgica entre el tabaquismo y las infecciones respiratorias infantiles, así como el hacinamiento en el hogar en los primeros años de vida con la función pulmonar a los 43 años de edad.<sup>(222)</sup> La infección bronquial crónica, particularmente con *Pseudomonas aeruginosa*, se ha asociado a una disminución acelerada del FEV1.<sup>(223)</sup> La tuberculosis (TB) es un factor de riesgo de EPOC (23 estudios; odds ratio agrupada 2,59 (IC del 95%: 2,12; 3,15); la prevalencia combinada de EPOC en pacientes con tuberculosis pulmonar previa fue del 21 % (IC del 95%: 16–25%).<sup>(224,225)</sup> La tuberculosis es tanto un diagnóstico diferencial de la EPOC como una posible comorbilidad.<sup>(226,227)</sup> Finalmente, los pacientes con VIH tienen un mayor riesgo de EPOC en comparación con los controles negativos para el VIH (11 estudios; odds ratio agrupado de 1,14 (IC del 95%: 1,05; 1,25))<sup>(228,229)</sup> probablemente debido a alteraciones de la metilación en el epitelio de las vías respiratorias.<sup>(230)</sup> La deficiencia de subclases de IgG también se ha observado en pacientes hospitalizados con EPOC y esto se asoció a un riesgo significativamente mayor de mortalidad.<sup>(231)</sup>

## Sexo

Las diferencias en los mecanismos inmunológicos y el patrón de daño de las vías respiratorias en relación con el sexo pueden ser clínicamente importantes, aunque se necesita más trabajo en esta área. En el pasado, la mayoría de los estudios informaron de que la prevalencia y la mortalidad de la EPOC son mayores entre los hombres que entre las mujeres, pero datos posteriores de países desarrollados han demostrado que la prevalencia de la EPOC es casi igual en hombres y mujeres, lo que probablemente refleja los patrones cambiantes del tabaquismo.<sup>(232)</sup> Aunque controversial, algunos estudios han sugerido que las mujeres pueden ser más susceptibles a los efectos nocivos del tabaquismo que los hombres,<sup>(26,233-235)</sup> lo que lleva a una enfermedad más grave por la cantidad equivalente de cigarrillos consumidos.<sup>(236)</sup> Esta noción ha sido validada en estudios con animales y muestras de patología humana, que han demostrado una mayor carga de enfermedad de las vías respiratorias pequeñas en mujeres que en hombres con EPOC a pesar de un historial similar de exposición al humo del

tabaco.<sup>(237,238)</sup> Una revisión sistemática y un metaanálisis de la prevalencia mundial de la EPOC informaron de diferencias de prevalencia basadas en el sexo en las subregiones de la *WHO Global Burden of Disease*. En mujeres, la mayor prevalencia de EPOC se observó en América del Norte (8,07% vs. 7,30%) y en entornos urbanos (13,03% vs. 8,34%). Usando las categorías de ingresos del Banco Mundial, la prevalencia fue más alta en los países de ingresos medios altos para los hombres (9,00%) y en los países de ingresos altos para las mujeres.

## Raza y etnia

Un informe de un *workshop* de la ATS<sup>(239)</sup> ha recomendado reemplazar las ecuaciones específicas de raza y etnia con ecuaciones de referencia promedio neutrales en cuanto a raza en las pruebas de función pulmonar. También enfatizó la importancia de seguir investigando y educando sobre las consecuencias clínicas y epidemiológicas de estos cambios.<sup>(239)</sup>

## Nivel socioeconómico

La pobreza se asocia consistentemente a la obstrucción al flujo aéreo<sup>(240)</sup> y un nivel socioeconómico más bajo se asocia a mayor riesgo de desarrollar EPOC.<sup>(241,242)</sup> No está claro, sin embargo, si este patrón refleja exposiciones a contaminantes del aire doméstico y exterior, hacinamiento, mala nutrición, infecciones u otros factores relacionados con el bajo nivel socioeconómico.

---

# PATOBIOLOGÍA

---

En pacientes con EPOC se pueden encontrar cambios patológicos en las vías respiratorias, el parénquima pulmonar y la vasculatura pulmonar.<sup>(243)</sup> Estos incluyen cambios inflamatorios y estructurales que aumentan con la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y pueden persistir al dejar de fumar (**Figura 1.1**).

## Cambios inflamatorios

La inflamación observada en los pulmones de los pacientes con EPOC parece ser una modificación de la respuesta inflamatoria normal a los irritantes crónicos como el humo del cigarrillo. Los mecanismos para esta inflamación amplificada aún no se comprenden completamente, pero pueden, al menos en parte, estar determinados genéticamente.

La EPOC se caracteriza por un aumento del número de macrófagos en las vías respiratorias periféricas, el parénquima pulmonar y los vasos pulmonares, junto con un aumento de los neutrófilos activados y un aumento de los linfocitos. Estas células inflamatorias, junto con las células epiteliales y otras células estructurales, liberan múltiples mediadores inflamatorios<sup>(244)</sup> que atraen células inflamatorias de la circulación (factores quimiotácticos), amplifican el proceso inflamatorio (a través de citocinas proinflamatorias) e inducen cambios estructurales (a través de factores de crecimiento).<sup>(245)</sup> La inflamación pulmonar puede persistir después de dejar de fumar a través de mecanismos aún poco claros, aunque los autoantígenos y las perturbaciones en el microbioma pulmonar pueden desempeñar un papel.<sup>(246,247)</sup> La inflamación sistémica también puede estar presente y podría desempeñar un papel en las condiciones comórbidas que se encuentran con frecuencia en pacientes con EPOC.<sup>(244)</sup> La naturaleza de la respuesta inflamatoria en la EPOC no relacionada con el tabaquismo está mucho menos caracterizada.

Aunque tanto la EPOC como el asma están asociados a la inflamación crónica de las vías respiratorias, existen diferencias en las células inflamatorias y los mediadores involucrados en las dos enfermedades,<sup>(248)</sup> aunque algunos pacientes con EPOC tienen un patrón inflamatorio con aumento de eosinófilos y células ILC2, similar al del asma.<sup>(249)</sup>

El estrés oxidativo también puede contribuir a la EPOC.<sup>(244,250)</sup> Los biomarcadores de estrés oxidativo (p. ej., peróxido de hidrógeno, 8-isoprostano) aumentan en el condensado del aire exhalado, el esputo y la circulación sistémica de los pacientes con EPOC. El estrés oxidativo aumenta aún más durante las exacerbaciones. Los oxidantes son generados por el humo del cigarrillo y otras partículas inhaladas y liberados por las células inflamatorias activadas, como los macrófagos y los neutrófilos.<sup>(226,251)</sup>

## Cambios estructurales

Existe evidencia convincente acerca de un desequilibrio en los pulmones de los pacientes con EPOC entre las proteasas derivadas de las células inflamatorias y epiteliales que descomponen los componentes del tejido conectivo y las antiproteasas que contrarrestan esta acción.<sup>(252)</sup> La destrucción de elastina mediada por proteasa, un componente importante del tejido conectivo del parénquima pulmonar, es una característica importante del enfisema, pero su papel puede ser más difícil de establecer en los cambios de las vías respiratorias.<sup>(253)</sup>

Se ha informado de fibrosis peribronquiolar y opacidades intersticiales en pacientes con EPOC y en fumadores asintomáticos.<sup>(246,254-256)</sup> Se puede encontrar una producción excesiva de factores de crecimiento en fumadores y pacientes con EPOC.<sup>(257)</sup> La inflamación puede preceder al desarrollo de fibrosis o la lesión repetida de la pared de las vías respiratorias puede conducir a una producción excesiva de músculo y tejido fibroso.<sup>(258)</sup> Esto puede ser un factor que contribuye al desarrollo de la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas.<sup>(259)</sup>

La vasculatura pulmonar también puede verse alterada en pacientes con EPOC, incluso en aquellos con enfermedad leve.<sup>(260)</sup>

---

# FISIOPATOLOGÍA

---

## Obstrucción al flujo aéreo y atrapamiento aéreo

La obstrucción al flujo aéreo generalmente se mide mediante espirometría, ya que esta es la prueba de función pulmonar más ampliamente disponible y reproducible. En la EPOC, la obstrucción al flujo aéreo es causada por una combinación de enfermedad de las vías respiratorias pequeñas (que aumenta la resistencia de las vías respiratorias) y destrucción del parénquima (enfisema, que reduce el retroceso elástico normal del parénquima pulmonar), cuyas contribuciones relativas varían de una persona a otra. Además, estos cambios no siempre ocurren juntos y pueden evolucionar a diferentes ritmos con el tiempo. La inflamación crónica provoca cambios estructurales, estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas, exudados luminales en las vías respiratorias pequeñas y destrucción del parénquima pulmonar que conduce a la pérdida de las uniones alveolares con las vías respiratorias pequeñas y disminuye el retroceso elástico pulmonar. A su vez, estos cambios disminuyen la capacidad de las vías respiratorias para permanecer abiertas durante la espiración. La pérdida de las vías respiratorias pequeñas también puede contribuir a la obstrucción al flujo aéreo y a la disfunción mucociliar.<sup>(261)</sup> El número reducido de vías respiratorias pequeñas identificadas en pacientes con EPOC<sup>(261)</sup> puede deberse a una mayor pérdida de las vías respiratorias y/o a un desarrollo pulmonar deficiente (ver disanapsis más arriba; **Figura 1.1**).<sup>(139)</sup> En conjunto, todos estos cambios limitan el vaciado de los pulmones durante la espiración forzada, disminuyen el FEV1 y la relación FEV1/FVC y contribuyen al atrapamiento aéreo y la hiperinflación pulmonar.<sup>(262)</sup>

## Hiperinflación

La hiperinflación ocurre cuando el volumen aéreo en los pulmones aumenta al final de la espiración espontánea en comparación con los valores normales.<sup>(263,264)</sup> La hiperinflación es clínicamente relevante en pacientes con EPOC y contribuye a la disnea,<sup>(265-268)</sup> a la intolerancia al ejercicio,<sup>(269-271)</sup> a un mayor número de hospitalizaciones,<sup>(272)</sup> al desarrollo de insuficiencia respiratoria<sup>(273)</sup> y a un aumento en la mortalidad.<sup>(270,272,274)</sup> En pacientes con EPOC, la hiperinflación surge debido a la pérdida del retroceso elástico y a la obstrucción del flujo espiratorio.<sup>(275)</sup> La obstrucción al flujo espiratorio ocurre cuando los flujos espiratorios generados durante la respiración espontánea son los flujos máximos que se pueden generar en ese volumen pulmonar operativo.<sup>(263)</sup> La obstrucción al flujo espiratorio es causada por los efectos duales de la destrucción enfisematosa del parénquima y las anomalías de las vías respiratorias (p. ej., obstrucción mucosa, edema de las vías respiratorias, aumento del tono bronquial y remodelación de las paredes de las vías respiratorias). El pulmón puede estar hiperinflado en reposo (hiperinflación estática debido a la pérdida de retroceso elástico del pulmón como consecuencia del enfisema) y/o durante el ejercicio (hiperinflación dinámica como consecuencia de la obstrucción al flujo aéreo) cuando las demandas ventilatorias aumentan y los tiempos espiratorios se reducen.<sup>(263,264)</sup>

La hiperinflación es común en pacientes con EPOC y se puede encontrar en pacientes con obstrucción incluso leve en reposo y aún más durante el ejercicio.<sup>(276,277)</sup> En pacientes con obstrucción de moderada a grave, el nivel de hiperinflación dinámica se correlaciona más estrechamente con el deterioro de la capacidad de difusión y la gravedad de la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y con una mayor respuesta ventilatoria al ejercicio que la medición del FEV1.<sup>(263,269)</sup>

Los volúmenes pulmonares evaluados mediante pletismografía corporal o por técnicas de dilución con gas (dilución con helio o lavado con nitrógeno) representan las mediciones de referencia para evaluar la presencia y el grado de hiperinflación; sin embargo, los valores pueden variar debido a diferencias en la medición de los volúmenes de gas compresible o los volúmenes de gas comunicado, respectivamente.<sup>(278,279)</sup> La medición de la capacidad inspiratoria en reposo y durante el ejercicio es una medición indirecta del aumento de los volúmenes pulmonares al final de la espiración e indica la presencia de hiperinflación estática y/o dinámica.<sup>(280)</sup> La hiperinflación también se puede detectar en las imágenes de tórax, pero falta estandarización.<sup>(263)</sup>

La hiperinflación se puede abordar con broncodilatadores,<sup>(281,282)</sup> oxígeno suplementario,<sup>(283,284)</sup> helio,<sup>(285)</sup> rehabilitación pulmonar,<sup>(286)</sup> respiración con labios fruncidos,<sup>(287)</sup> entrenamiento de los músculos inspiratorios<sup>(288)</sup> o en casos seleccionados de enfisema que causa hiperinflación grave, con cirugía de reducción pulmonar<sup>(289)</sup> o técnicas de reducción pulmonar broncoscópica.<sup>(290,291)</sup>

## Alteraciones del intercambio de gases a nivel pulmonar

Las anomalías estructurales en las vías respiratorias, los alvéolos y la circulación pulmonar en pacientes con EPOC alteran la relación ventilación-perfusión normal (VA/Q). Este es el principal mecanismo del intercambio gaseoso pulmonar anormal que resulta en diferentes grados de hipoxemia arterial, sin o con hipercapnia.<sup>(292)</sup> En raras ocasiones, la ventilación reducida también puede deberse a un impulso ventilatorio reducido (p. ej., sedantes y fármacos hipnóticos), lo que provoca insuficiencia respiratoria hipercápnica y acidosis.<sup>(293)</sup> La destrucción parenquimatosa debida al enfisema también lleva a una disminución de la capacidad de difusión pulmonar (DLco). En general, el intercambio gaseoso pulmonar empeora a medida que avanza la enfermedad.

## Hipertensión pulmonar

En fumadores con espirometría normal y en pacientes con EPOC con obstrucción leve al flujo aéreo, puede haber anomalías en la circulación pulmonar que incluyen hiperplasia de la íntima e hipertrofia/hiperplasia del músculo liso.<sup>(294-297)</sup> Además, en estos individuos se puede observar una respuesta inflamatoria en los vasos, similar a la observada en las vías respiratorias, junto con evidencia de disfunción de las células endoteliales. Sin embargo, la hipertensión pulmonar grave en la EPOC es rara.<sup>(298,299)</sup> Puede desarrollarse tardíamente en el curso de la EPOC y puede deberse a una combinación de pérdida del lecho capilar pulmonar debido a enfisema y/o vasoconstricción hipóxica de las pequeñas arterias pulmonares. La hipertensión pulmonar progresiva puede provocar hipertrofia del ventrículo derecho y, finalmente, insuficiencia cardíaca del lado derecho (*cor pulmonale*). La hipertensión pulmonar grave empeora la supervivencia.<sup>(300)</sup> Curiosamente, se ha demostrado que el diámetro de la arteria pulmonar medido en tomografía axial computarizada (TAC) se relaciona con el riesgo de sufrir exacerbaciones, independientemente de los antecedentes previos de exacerbaciones.<sup>(301)</sup>

## Exacerbaciones

Las exacerbaciones de los síntomas respiratorios en pacientes con EPOC pueden desencadenarse por varios factores diferentes (solos o en combinación), incluyendo infecciones respiratorias con bacterias o virus (que pueden coexistir), contaminantes ambientales o factores desconocidos. Durante las exacerbaciones hay evidencia de aumento de la inflamación sistémica y de las vías respiratorias, aumento del atrapamiento aéreo e hiperinflación con reducción del flujo espiratorio, lo que explica el aumento de la disnea,<sup>(302)</sup> y empeoramiento de las anomalías de la relación VA/Q que pueden provocar hipoxemia arterial con o sin hipercapnia.<sup>(303)</sup> Otras condiciones, como la neumonía, la insuficiencia pulmonar y/o cardíaca, entre otras, pueden simular o agravar una exacerbación de la EPOC, y deben ser consideradas en el manejo clínico de estos episodios.<sup>(304)</sup> Véase el **Capítulo 4** para una discusión ampliada sobre las exacerbaciones.

## Multimorbilidad

La mayoría de los pacientes con EPOC padecen enfermedades comórbidas crónicas concomitantes vinculadas a los mismos factores de riesgo, es decir, tabaquismo, envejecimiento e inactividad, que pueden tener un impacto importante en el estado de salud y la supervivencia.<sup>(305)</sup> La obstrucción al flujo aéreo y, en particular, la hiperinflación afectan la función cardíaca.<sup>(302)</sup> Los mediadores inflamatorios en la circulación pueden contribuir al desgaste del músculo esquelético y la caquexia, y pueden iniciar o empeorar comorbilidades como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la osteoporosis, la anemia normocítica, la diabetes y el síndrome metabólico (véase el **Capítulo 5**).

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

# TAXONOMÍA

La EPOC ha sido tradicionalmente concebida como una “enfermedad” única provocada por el tabaquismo.<sup>(127)</sup> En consecuencia, la mayor parte de los esfuerzos se han dedicado al estudio de los mecanismos patogénicos de una sola causa importante de la EPOC (el tabaquismo), sin poder ampliar el horizonte sobre la heterogeneidad de procesos que sabemos que pueden contribuir a su presentación clínica final.<sup>(7)</sup> Por lo tanto, es importante ampliar la taxonomía (clasificación) de la EPOC para incluir tipos de EPOC no relacionados con el tabaquismo, de modo que se puedan diseñar y realizar estudios específicos para estos diferentes tipos de EPOC o *etiотipos*.<sup>(306)</sup> La Figura 1.2 combina dos propuestas taxonómicas recientes desarrolladas de forma independiente.<sup>(6,307)</sup> Esta propuesta tiene un impacto relativamente pequeño en la práctica clínica actual, aparte de iluminar este aspecto hasta ahora ignorado de la EPOC, pero es de suma importancia resaltar la necesidad de explorar las terapias actuales y futuras en estos otros *etiотipos* de la EPOC.

## Taxonomía propuesta (etiотipos) para la EPOC

Figura 1.2

Clasificación	Descripción
EPOC determinada genéticamente (EPOC-G)	Deficiencia de alfa-1 antitripsina (AATD) Otras variantes genéticas con efectos menores actuando en combinación
EPOC debida a desarrollo pulmonar anormal (EPOC-D)	Eventos de la vida temprana, incluyendo nacimiento prematuro y bajo peso al nacer, entre otros
EPOC ambiental	
EPOC debida a tabaquismo (EPOC-C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exposición al humo del tabaco, incluso en el útero o a través del tabaquismo pasivo</li> <li>Vapeo o uso de cigarrillos electrónicos</li> <li>Cannabis</li> </ul>
EPOC debida a exposición a biomasa y contaminación (EPOC-P)	Exposición a la contaminación doméstica, contaminación del aire ambiental, humo de incendios forestales, riesgos laborales
EPOC debida a infecciones (EPOC-I)	Infecciones infantiles, EPOC asociada a tuberculosis, EPOC asociada a VIH
EPOC y asma (EPOC-A)	Particularmente asma infantil
EPOC debida a causa desconocida (EPOC-U)	

Adaptado de Celli et al. (2022) y Stolz et al. (2022)

# CAPÍTULO 2: DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

## PUNTOS CLAVE:

- Se debe **considerar el diagnóstico** de la EPOC en cualquier paciente que tenga disnea, tos crónica o producción de esputo, antecedentes de infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad, pero la **espirometría** que muestra la presencia de un FEV1/FVC post broncodilatador  $<0,7$  es **obligatoria** para establecer el diagnóstico de EPOC.
- Los objetivos de la evaluación inicial de la EPOC son determinar la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo, el impacto de la enfermedad en el estado de salud del paciente y el riesgo de eventos futuros (como exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte), para guiar la terapia.
- Se pueden considerar evaluaciones clínicas adicionales, incluyendo medición de los volúmenes pulmonares, capacidad de difusión, pruebas de ejercicio y/o imágenes pulmonares en pacientes con EPOC con síntomas persistentes después del tratamiento inicial.
- Las enfermedades crónicas concomitantes (multimorbilidad) ocurren con frecuencia en pacientes con EPOC, incluyendo enfermedades cardiovasculares, disfunción del músculo esquelético, síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, ansiedad y cáncer de pulmón. Estas comorbilidades deben buscarse activamente y tratarse de manera apropiada cuando estén presentes, ya que pueden influir en el estado de salud, las hospitalizaciones y la mortalidad de forma independiente a la obstrucción al flujo aéreo debido a la EPOC.

## DIAGNÓSTICO

Se debe **considerar** un diagnóstico de EPOC en cualquier paciente que tenga disnea, tos crónica o producción de esputo, y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad (**Figura 2.1**), pero una **espirometría forzada** que demuestre la presencia de un FEV1/FVC post broncodilatador  $<0,7$  es **obligatoria** para establecer el diagnóstico de EPOC.<sup>(45)</sup>

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

### Síntomas

La disnea crónica es el síntoma más característico de la EPOC. La tos con producción de esputo está presente hasta en un 30% de los pacientes. Estos síntomas pueden variar de un día a otro<sup>(308)</sup> y pueden preceder por muchos años al desarrollo de la obstrucción al flujo aéreo. Las personas, en particular aquellas con factores de riesgo de EPOC, que presenten estos síntomas deben ser examinadas para buscar las causas subyacentes. La obstrucción al flujo aéreo también puede estar presente sin disnea crónica y/o tos y producción de esputo y viceversa.<sup>(309)</sup> Aunque la EPOC se define sobre la base de la obstrucción al flujo aéreo, en la práctica la decisión de buscar ayuda médica generalmente está determinada por el impacto de los síntomas sobre el estado funcional de un paciente. Una persona puede buscar atención médica debido a síntomas respiratorios crónicos o debido a un episodio agudo y transitorio de síntomas respiratorios exacerbados.

### Disnea

La disnea es un síntoma cardinal de la EPOC y una causa importante de discapacidad y ansiedad asociadas a la enfermedad.<sup>(310)</sup> La disnea comprende un componente sensorial y afectivo.<sup>(311)</sup> Normalmente, los pacientes con EPOC

## Indicadores clínicos para considerar el diagnóstico de EPOC

Figura 2.1

Considere el diagnóstico de EPOC y realice una espirometría, si están presentes cualquiera de los siguientes indicadores clínicos: (estos indicadores no son diagnósticos por sí solos, pero la presencia de múltiples indicadores aumenta la probabilidad de presencia de EPOC; en cualquier caso, la espirometría es requerida para establecer el diagnóstico de EPOC).

<b>Disnea que</b>	Es progresiva en el tiempo Empeora con el ejercicio Es persistente
<b>Sibilancias recurrentes</b>	
<b>Tos crónica</b>	Puede ser intermitente y puede ser improductiva
<b>Infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior</b>	
<b>Antecedentes de factores de riesgo</b>	Humo de tabaco (incluyendo formas populares locales) Humo de combustibles domésticos para cocinar y calentar Polvos, vapores, humos, gases y otros productos químicos ocupacionales Factores del huésped (p-ej. factores genéticos, alteraciones en el desarrollo, bajo peso al nacer, prematuridad, infecciones respiratorias en la infancia, etc.)

describen su disnea como una sensación de mayor esfuerzo para respirar, pesadez en el pecho, falta de aire o jadeo.<sup>(312)</sup> Sin embargo, los términos utilizados para describir la disnea pueden variar tanto individual y culturalmente.<sup>(312)</sup>

La disnea es muy prevalente en todas las etapas de la obstrucción al flujo aéreo.<sup>(313)</sup> Ocurre particularmente durante el esfuerzo o la actividad física. >40% de los pacientes diagnosticados de EPOC en atención primaria han informado de disnea de moderada a grave.<sup>(314)</sup>

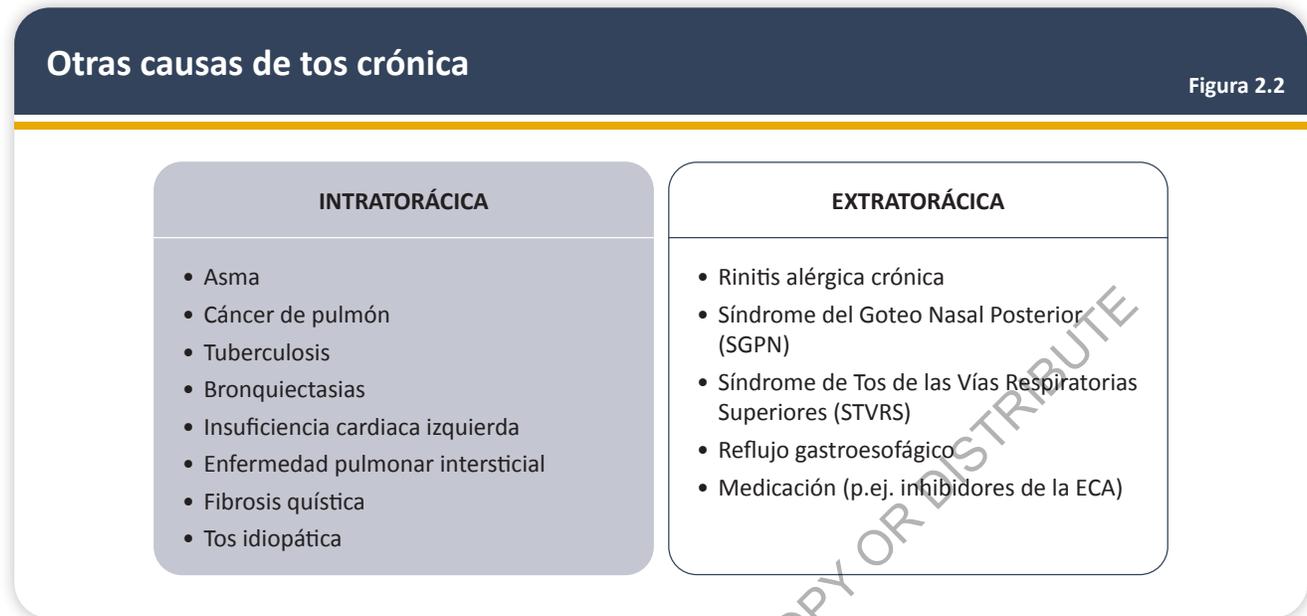
La disnea es compleja y múltiples mecanismos pueden estar involucrados en su patogenia, incluyendo la alteración de la mecánica respiratoria como consecuencia de la obstrucción al flujo aéreo y la hiperinflación pulmonar, anomalías en el intercambio de gases, disfunción de los músculos periféricos relacionada con el decondicionamiento (e inflamación sistémica en algunos pacientes), angustia psicológica, respiración alterada, enfermedades cardiovasculares u otras comorbilidades.<sup>(315,316)</sup>

La disnea medida por la escala del *Medical Research Council* modificada (mMRC) de 5 niveles está integrada en el esquema de clasificación clínica GOLD (ver a continuación) debido a que los pacientes con puntajes altos de disnea incurrir en una mayor utilización de recursos y costos de atención médica.<sup>(317)</sup> La disnea en la vida diaria se puede medir mediante una serie de cuestionarios detallados que son más discriminatorios y sensibles al cambio.<sup>(318,319)</sup>

### Tos crónica

La tos crónica suele ser el primer síntoma de la EPOC y el paciente suele descartarla como una consecuencia esperada del tabaquismo y/o de la exposición ambiental. Inicialmente, la tos puede ser intermitente, pero posteriormente puede estar presente todos los días, a menudo durante todo el día. La tos crónica en la EPOC puede ser productiva o no.<sup>(320)</sup> En algunos

casos, se puede desarrollar una obstrucción significativa al flujo aéreo sin la presencia de tos. En la **Figura 2.2** se enumeran otras causas de tos crónica. El síncope durante la tos en pacientes con EPOC grave puede ocurrir debido a los rápidos aumentos de la presión intratorácica durante los ataques prolongados de tos. Los ataques de tos también pueden causar fracturas costales, que a veces son asintomáticas.



### Producción de esputo

Los pacientes con EPOC comúnmente generan pequeñas cantidades de esputo constante al toser. La producción regular de esputo durante tres o más meses en dos años consecutivos (en ausencia de otras condiciones que puedan explicarlo) es la definición clásica de bronquitis crónica,<sup>(321)</sup> pero esta es una definición algo arbitraria que no refleja la totalidad del rango de producción de esputo que ocurre en la EPOC (ver discusión detallada en el **Capítulo 1**). La producción de esputo a menudo es difícil de evaluar porque los pacientes pueden tragar esputo en lugar de expectorarlo, un hábito que está sujeto a variaciones culturales y sexuales significativas. Además, la producción de esputo puede ser intermitente con períodos de exacerbación intercalados con períodos de remisión.<sup>(204)</sup> Los pacientes que producen grandes volúmenes de esputo pueden tener bronquiectasias subyacentes.<sup>(322,323)</sup> La presencia de esputo purulento refleja un aumento de mediadores inflamatorios,<sup>(324,325)</sup> y su desarrollo puede identificar la aparición de una exacerbación bacteriana, aunque la asociación es relativamente débil.<sup>(325,326)</sup>

### Sibilancias y opresión en el pecho

Las sibilancias inspiratorias y/o espiratorias y la opresión torácica son síntomas que pueden variar entre días y en el transcurso de un solo día. Alternativamente, pueden estar presentes en la auscultación las sibilancias inspiratorias o espiratorias generalizadas. La opresión torácica a menudo sigue al esfuerzo, está mal localizada, es de carácter muscular y puede surgir de la contracción isométrica de los músculos intercostales. La ausencia de sibilancias u opresión torácica no excluye el diagnóstico de EPOC, ni tampoco la presencia de estos síntomas confirma un diagnóstico de asma.

### Fatiga

La fatiga es la sensación subjetiva de cansancio o agotamiento y es uno de los síntomas más comunes y angustiosos que experimentan las personas con EPOC.<sup>(327)</sup> Las personas con EPOC describen su fatiga como una sensación de “cansancio general” o como una sensación de “falta de energía”.<sup>(328,329)</sup> La fatiga afecta la capacidad del paciente para realizar actividades de la vida diaria y su calidad de vida.

## Características clínicas adicionales en la enfermedad grave

La pérdida de peso, la pérdida de masa muscular y la anorexia son problemas comunes en pacientes con EPOC grave y muy grave.<sup>(330-332)</sup> Tienen importancia pronóstica<sup>(333,334)</sup> y también pueden ser signo de otras enfermedades, como tuberculosis o cáncer de pulmón, y por lo tanto siempre deben ser investigados. El edema de los tobillos puede indicar la presencia de *cor pulmonale*. Los síntomas de depresión y/o ansiedad merecen una indagación específica a la hora de obtener la historia clínica, ya que son frecuentes en la EPOC,<sup>(335)</sup> se asocian a peor estado de salud, mayor riesgo de exacerbaciones e ingreso hospitalario a urgencia, y son tratables.<sup>(336)</sup>

---

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA EPOC

---

En algunos pacientes con EPOC, el diagnóstico diferencial con el asma es difícil utilizando las pruebas actuales de diagnóstico por imágenes y fisiológicas, ya que ambas condiciones comparten expresiones clínicas y rasgos comunes.<sup>(337)</sup> La mayoría de los otros posibles diagnósticos diferenciales son más fáciles de distinguir de la EPOC (**Figura 2.3**).

---

## HISTORIA CLÍNICA

---

Una historia clínica detallada de un nuevo paciente del que se sabe o se sospecha que tiene EPOC debe incluir:

- ▶ *Exposición del paciente a factores de riesgo*, como el tabaquismo y la exposición ambiental (intradomiciliaria/ambiental exterior).
- ▶ *Antecedentes médicos*, incluyendo eventos precoces (prematuridad, bajo peso al nacer, tabaquismo materno durante el embarazo, exposición pasiva al tabaquismo durante la infancia), asma, alergia, sinusitis o pólipos nasales; infecciones respiratorias en la infancia; VIH; tuberculosis.
- ▶ *Antecedentes familiares de EPOC u otra enfermedad respiratoria crónica*.
- ▶ *Patrón de desarrollo de los síntomas*: la EPOC generalmente se desarrolla en la vida adulta y la mayoría de los pacientes son conscientes de una mayor dificultad para respirar, “resfriados de invierno” más frecuentes o prolongados y cierta restricción social durante varios años antes de buscar ayuda médica.
- ▶ *Antecedentes de exacerbaciones u hospitalizaciones previas por trastorno respiratorio*. Los pacientes pueden ser conscientes del empeoramiento periódico de los síntomas incluso si estos episodios no se han identificado como exacerbaciones de la EPOC.
- ▶ *Presencia de comorbilidades*, como cardiopatías, osteoporosis, trastornos musculoesqueléticos, ansiedad y depresión, y neoplasias malignas que también pueden contribuir a la restricción de la actividad.
- ▶ *Impacto de la enfermedad en la vida del paciente*, incluyendo la limitación de la actividad, el trabajo perdido y el impacto económico, el efecto en las rutinas familiares, los sentimientos de depresión o ansiedad, el bienestar y la actividad sexual.
- ▶ *Apoyo social y familiar a disposición del paciente*.
- ▶ *Posibilidades de reducción de los factores de riesgo, especialmente el abandono del hábito tabáquico*.

## Diagnóstico diferencial de la EPOC

Figura 2.3

Diagnóstico	Características sugerentes
<b>EPOC</b>	Síntomas levemente progresivos Antecedentes de tabaquismo u otros factores de riesgo
<b>Asma</b>	Obstrucción variable del flujo aéreo Los síntomas varían ampliamente de un día a otro Los síntomas empeoran por la noche/primer hora de la mañana También hay alergias, rinitis y/o eccema Con frecuencia ocurre en niños Antecedentes familiares de asma
<b>Insuficiencia cardíaca congestiva</b>	La radiografía de tórax muestra cardiomegalia, edema pulmonar Las pruebas de la función pulmonar indican una restricción del volumen y no una obstrucción al flujo aéreo
<b>Bronquiectasias</b>	Grandes volúmenes de esputo purulento Se asocia con frecuencia a infección bacteriana La radiografía/TAC tórax muestra dilatación bronquial
<b>Tuberculosis</b>	Inicio a todas las edades La radiografía de tórax muestra opacidades radiológicas pulmonares Confirmación microbiológica Prevalencia local elevada de tuberculosis
<b>Bronquiolitis obliterante</b>	Puede ocurrir en la infancia Se observa después de trasplante de pulmón o de médula ósea La TAC a la espiración muestra áreas hipodensas
<b>Panbronquiolitis difusa</b>	Se observa predominantemente en pacientes de origen asiático La mayoría de los pacientes son varones y no fumadores Casi todos tienen sinusitis crónica La radiografía y la TAC de alta resolución del tórax muestran opacidades nodulares centrolobulillares pequeñas y difusas, así como hiperinflación

*Estas manifestaciones tienden a ser características de las respectivas enfermedades, pero no son obligatorias. Por ejemplo, una persona que no ha fumado nunca puede desarrollar una EPOC (sobre todo en los países en desarrollo en los que otros factores de riesgo pueden ser más importantes que el consumo de cigarrillo).*

## EXAMEN FÍSICO

Aunque es una parte importante de la atención del paciente, un examen físico rara vez (o nunca) es diagnóstico en la EPOC. Los signos físicos de obstrucción al flujo aéreo generalmente no están presentes hasta que se ha producido un deterioro significativo de la función pulmonar,<sup>(338,339)</sup> y la detección basada en el examen físico tiene una sensibilidad y especificidad relativamente bajas. Varios signos físicos (p. ej., hiperinflación pulmonar, cianosis) pueden estar presentes en la EPOC, pero su ausencia no excluye el diagnóstico.

# ESPIROMETRÍA

La espirometría forzada es la medida más reproducible y objetiva de la obstrucción al flujo aéreo. Es una prueba no invasiva, reproducible, económica y accesible. La medición espirométrica de buena calidad es posible en cualquier entorno de atención médica y todos los trabajadores de la salud que atienden a personas con EPOC deben tener acceso a la espirometría. Algunos de los factores necesarios para lograr resultados de prueba precisos se resumen en la **Figura 2.4**.<sup>(340,341)</sup> A pesar de su buena sensibilidad, la medición del pico de flujo espiratorio por sí sola no puede utilizarse de forma fiable como única prueba diagnóstica debido a su débil especificidad.<sup>(342,343)</sup>

## Consideraciones al realizar una espirometría

Figura 2.4

### PREPARACIÓN

- Los espirómetros deben generar una copia física o tener una pantalla digital de la curva de espiración para permitir la detección de errores técnicos o tener un indicador automático para identificar una prueba insatisfactoria y su motivo
- El supervisor de la prueba necesita formación en técnica óptima y control de calidad
- Se requiere el máximo esfuerzo del paciente para realizar la prueba para evitar la subestimación de los valores y, por lo tanto, errores en el diagnóstico y el tratamiento

### REALIZACIÓN

- La espirometría debe realizarse siguiendo recomendaciones nacionales y/o internacionales<sup>a</sup>
- Las curvas de volumen/tiempo espiratorio deben ser uniformes y libres de irregularidades
- La pausa entre inspiración y espiración debe ser menor a un segundo
- El registro debe prolongarse lo suficiente para que se alcance una meseta de volumen, que puede tardar más de 15 segundos en la enfermedad grave
- Tanto el FVC como el FEV1 deben ser el valor más alto obtenido de cualquiera de las tres curvas técnicamente satisfactorias y los valores de FVC y FEV1 en estas tres curvas no deben variar en más del 5% o 150 ml, lo que sea mayor
- La relación FEV1/FVC debe tomarse de la curva técnicamente aceptable con la mayor suma de FVC y FEV1

### BRONCODILATACIÓN

- Los posibles protocolos de dosificación son 400 µg de agonista beta<sub>2</sub> de acción corta, 160 µg de anticolinérgico de acción corta o una combinación de ambas clases de fármacos<sup>b</sup>; el FEV1 debe medirse 10-15 minutos después de administrar un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta, o 30-45 minutos después de un anticolinérgico de acción corta o una combinación de ambas clases de fármacos
- Los pacientes que ya estén en tratamiento broncodilatador, en los que se solicite una espirometría con fines de seguimiento, no necesitan suspender su tratamiento habitual para la espirometría

### EVALUACIÓN

- Las mediciones de espirometría se evalúan mediante la comparación de los resultados con los valores de referencia apropiados en función de la edad, la altura, el sexo y la etnia
- La presencia de un FEV1/FVC post broncodilatador <0,7 confirma la presencia de obstrucción al flujo aéreo no completamente reversible

<sup>a</sup>Miller et al. *Eur Respir J* 2005;26(2):319; <sup>b</sup>Pellegrino et al. *Eur Respir J* 2005;26(5):948.

Como se muestra en la **Figura 2.5**, la espirometría forzada mide: (1) el volumen de aire exhalado en un esfuerzo máximo desde el punto de máxima inspiración (capacidad vital forzada, FVC); (2) el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de esta maniobra (volumen espiratorio forzado en un segundo, FEV1); y (3) la relación de estas dos mediciones

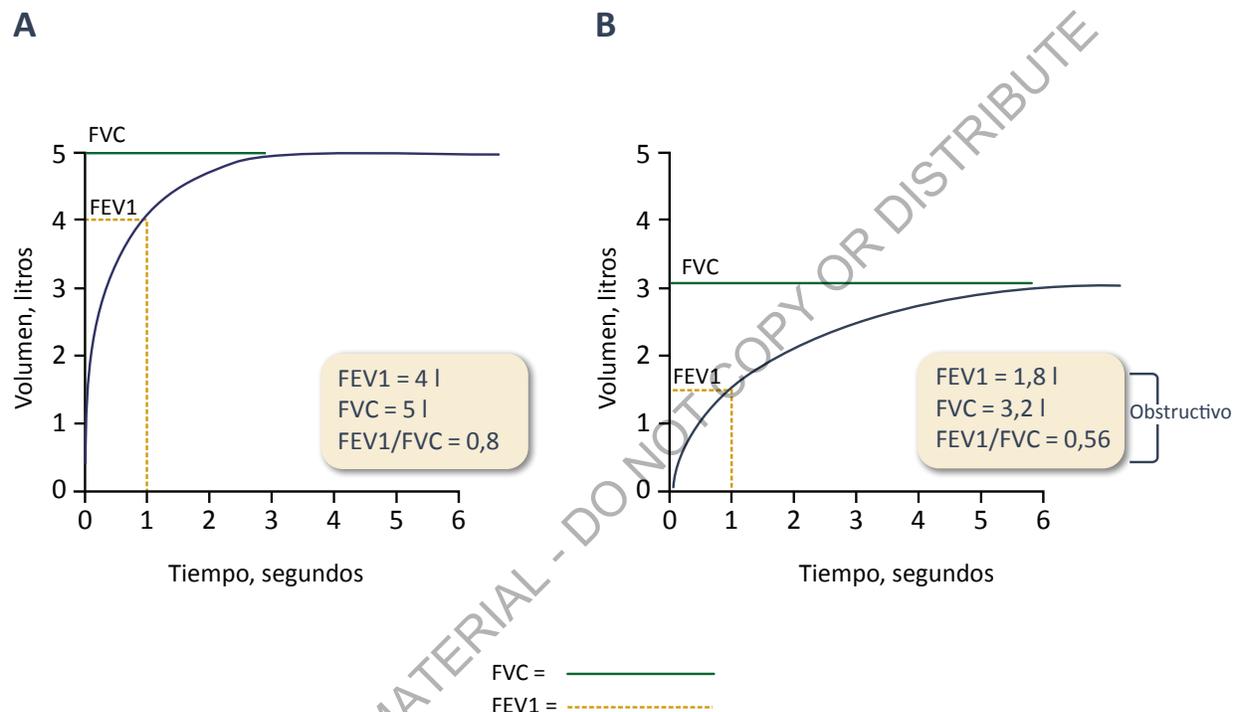
(FEV1/FVC). Las medidas de la espirometría se evalúan por comparación con valores de referencia<sup>(341,344)</sup> en función de la edad, la altura y el sexo.

La **Figura 2.5A** muestra un trazado de espirometría normal y la **Figura 2.5B** muestra un trazado obtenido en una persona con EPOC. Los pacientes con EPOC suelen mostrar una disminución tanto del FEV1 (debido a la obstrucción al flujo aéreo) como (en menor grado) de la FVC (debido al atrapamiento aéreo).

### A. Espirometría – Trazado normal

### B. Espirometría – Obstrucción al flujo aéreo

Figura 2.5



De acuerdo con otras guías nacionales e internacionales, GOLD ha recomendado el uso de valores posbroncodilatación al considerar el diagnóstico de EPOC. Históricamente, los valores posbroncodilatación se consideraban más apropiados para confirmar un diagnóstico de obstrucción fija al flujo aéreo, ya que se pensaba que eran más reproducibles, útiles para excluir el asma y podían identificar a quienes respondían al volumen con los broncodilatadores en quienes la obstrucción se reveló por un aumento inducido por el broncodilatador en la FVC.<sup>(345)</sup> Sin embargo, ahora se reconoce que la respuesta a la broncodilatación tiene poco valor para diferenciar el asma de la EPOC,<sup>(346)</sup> que los valores previos a la broncodilatación son reproducibles<sup>(347)</sup> y que la obstrucción que solo se encuentra en las mediciones posteriores a la broncodilatación es poco común.<sup>(348)</sup> La obtención de valores posbroncodilatación requiere más tiempo y esto puede disuadir a los médicos de realizar una espirometría. GOLD afirma que la espirometría prebroncodilatación se puede utilizar como prueba inicial para investigar si los pacientes sintomáticos tienen obstrucción al flujo aéreo. Si la espirometría previa a la broncodilatación no muestra obstrucción (consulte la definición a continuación), no es necesario realizar una espirometría posbroncodilatación a menos que exista una sospecha clínica muy alta de EPOC, en cuyo caso una respuesta del volumen de la FVC puede revelar un FEV1/FVC <0,7. Es posible que se requieran pruebas adicionales para investigar la causa de los síntomas del paciente y un seguimiento, incluida la repetición de la espirometría después de un intervalo. Si los valores previos a la broncodilatación muestran obstrucción, el diagnóstico de EPOC debe confirmarse mediante mediciones posteriores a la broncodilatación. Se ha demostrado que las personas con una relación FEV1/FVC antes de la broncodilatación <0,7 que

aumenta a  $\geq 0,7$  después de la broncodilatación tienen un mayor riesgo de desarrollar EPOC en el futuro y se les debe seguir de cerca.<sup>(349)</sup>

El criterio espirométrico para la obstrucción al flujo aéreo seleccionado por GOLD sigue siendo una relación post broncodilatador de FEV1/FVC  $< 0,7$ . Este criterio es simple e independiente de los valores de referencia porque se relaciona con variables medidas en el mismo individuo y se ha utilizado en todos los ensayos clínicos que forman la base de evidencia de la cual se extraen las recomendaciones de tratamiento. Cabe señalar que el uso de un cociente FEV1/FVC fijo ( $< 0,7$ ) para definir la obstrucción al flujo aéreo puede dar lugar a un sobrediagnóstico de EPOC en ancianos,<sup>(350,351)</sup> y a un subdiagnóstico en adultos jóvenes,<sup>(351-353)</sup> especialmente en enfermedad leve, en comparación con el uso de un punto de corte basado en el límite inferior de la normalidad (LIN) para FEV1/FVC. Si se sospecha de EPOC en adultos más jóvenes (edad  $< 50$  años) que tienen un índice fijo repetido  $\geq 0,7$ , comparar el índice con un LIN previsto puede ayudar a la hora de decidir cómo tratar mejor a este pequeño número de pacientes.

Los valores de LIN se basan en la distribución normal y clasifican como anormales a los valores por debajo del 5% de los de la población sana. Desde una perspectiva científica o clínica, es difícil determinar cuál de estos criterios dará como resultado una precisión diagnóstica óptima de la EPOC. Sin embargo, los valores de LIN dependen en gran medida de la elección de ecuaciones de referencia válidas que utilicen el FEV1 post broncodilatador, y no hay estudios longitudinales disponibles que validen el uso del LIN, o estudios que utilicen ecuaciones de referencia en poblaciones donde el tabaquismo no sea la causa principal de la EPOC. El uso de una relación fija no es inferior al LIN en cuanto al pronóstico.<sup>(354)</sup>

Es importante enfatizar que la obstrucción al flujo aéreo que no es completamente reversible no es específica de la EPOC; también se debe considerar el contexto clínico y los factores de riesgo. La obstrucción al flujo aéreo que no es completamente reversible también se puede encontrar en pacientes con asma y otras enfermedades.

La espirometría normal puede definirse mediante un nuevo enfoque de *Global Lung Initiative* (GLI).<sup>(355,356)</sup> Utilizando las ecuaciones GLI, se calcularon las puntuaciones z (el número de desviaciones estándar que el valor observado en un individuo está por encima o por debajo del valor promedio) para FEV1, FVC, y FEV1/FVC. Los resultados se compararon con la clasificación de datos por la relación fija. Los hallazgos sugieren que entre los adultos con espirometría normal definida por GLI, el uso de una relación fija puede clasificar erróneamente a las personas como personas con insuficiencia respiratoria. Es importante que estos hallazgos se reproduzcan en otras cohortes.

Es importante destacar que el riesgo de diagnóstico erróneo y sobretratamiento de pacientes individuales que utilizan la relación fija como criterio de diagnóstico es limitado, ya que la espirometría es solo una medida biológica para establecer el diagnóstico clínico de EPOC en el contexto clínico apropiado (síntomas y factores de riesgo). La simplicidad y consistencia del diagnóstico son cruciales para el médico en su práctica clínica. Por lo tanto, GOLD favorece el uso de la relación fija sobre el LIN.

La evaluación de la presencia o ausencia de obstrucción al flujo aéreo basada en una sola medición de la relación FEV1/FVC posterior al broncodilatador debe confirmarse mediante una espirometría repetida en una ocasión diferente si el valor está entre 0,60 y 0,80, ya que en algunos casos la relación puede cambiar como resultado de la variación biológica cuando se mide en un tiempo posterior.<sup>(357,358)</sup> Si la relación FEV1/FVC post broncodilatador inicial es inferior a 0,60, es muy poco probable que aumente espontáneamente por encima de 0,7.<sup>(357)</sup>

Si bien se requiere la espirometría post broncodilatador para el diagnóstico y la evaluación de la EPOC, ya no se recomienda evaluar el grado de reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo (p. ej., medir el FEV1 antes y después del broncodilatador o los corticosteroides) para informar las decisiones terapéuticas.<sup>(359)</sup> El grado de reversibilidad en un mismo paciente varía con el tiempo y no se ha demostrado que diferencie el diagnóstico del asma, ni que prediga la respuesta al tratamiento a largo plazo con broncodilatadores o corticosteroides.<sup>(360)</sup> Por tanto, no es necesario suspender la medicación inhalada antes de obtener nuevas medidas de espirometría durante el seguimiento de los pacientes. La **Figura 2.6** muestra el papel de la espirometría en pacientes con EPOC.

- **Diagnóstico**
- **Evaluación de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (para el pronóstico)**
- **Evaluación de seguimiento**
  - Decisiones terapéuticas
    - Farmacológico en determinadas circunstancias (p. ej., discrepancia entre la espirometría y el nivel de síntomas)
    - Considere diagnósticos alternativos cuando los síntomas sean desproporcionados al grado de obstrucción al flujo aéreo
    - No farmacológicos (p. ej., procedimientos intervencionistas)
  - Identificación de rápido declive

La interpretación de la gravedad del deterioro de la función pulmonar depende de tener valores de referencia apropiados. El estudio Prospectivo Epidemiológico Urbano y Rural (PURE) analizó datos de espirometría previa al broncodilatador de 153.996 personas sanas con antecedentes de tabaquismo de menos de 5 paquetes-año en 17 países y observó una amplia variación en la función pulmonar.<sup>(46)</sup> En comparación con las personas que vivían en América del Norte o Europa, las personas que vivían en el sudeste asiático tenían valores de FEV1 que eran en promedio un 31% más bajos, ajustados por edad, altura y sexo. De manera similar, aquellos que vivían en África subsahariana, Asia oriental, Medio Oriente y América del Sur tenían valores de FEV1 que eran en promedio 21%, 13%, 11% y 6% más bajos que los individuos que vivían en América del Norte o Europa, respectivamente, independientemente de edad, altura, sexo y tabaquismo.<sup>(46)</sup> A menos que se utilicen valores de referencia adecuados, se sobrestimará la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. Incluso en países de altos ingresos, los valores pulmonares de referencia cambian con el tiempo y requieren una revisión periódica.<sup>(361)</sup>

## CRIBADO Y DETECCIÓN DE CASOS

El papel de la espirometría de cribado para el diagnóstico de la EPOC en la población general es controvertido.<sup>(362,363)</sup> En individuos asintomáticos sin exposiciones significativas al tabaco u otros factores de riesgo, la espirometría de cribado probablemente no esté indicada; mientras que en aquellos con síntomas o factores de riesgo (p. ej., >20 paquetes-año de tabaquismo, infecciones respiratorias recurrentes, eventos tempranos en la vida), el rendimiento diagnóstico de la EPOC es relativamente alto y se debe considerar la espirometría como un método para la detección temprana de casos.<sup>(364-366)</sup>

Tanto el FEV1 como la FVC predicen la mortalidad por todas las causas independientemente del tabaquismo, y la función pulmonar anormal identifica un subgrupo de fumadores con mayor riesgo de cáncer de pulmón. Esta ha sido la base del argumento de que la espirometría debería emplearse como una herramienta de evaluación de la salud global.<sup>(367-369)</sup> Un puntaje de riesgo basado en datos de rutina de registros de salud electrónicos en atención primaria puede facilitar la búsqueda de casos y ser rentable.<sup>(370,371)</sup> Sin embargo, los datos que respaldan que la espirometría de cribado en población general es eficaz para dirigir las decisiones de tratamiento o para mejorar los resultados de la EPOC en pacientes que se identifican antes del desarrollo de síntomas significativos, son débiles.<sup>(363)</sup> Esto puede reflejar que el diseño y la aplicación de los instrumentos actuales de búsqueda de casos no se han utilizado para identificar a los pacientes con EPOC no diagnosticada que tienen más probabilidades de beneficiarse de las terapias existentes.<sup>(372,373)</sup> Se han desarrollado estrategias novedosas para el cribado que incorporan exposiciones, síntomas y utilización de atención médica y medición de la tasa pico de flujo espiratorio; uno de estos ha sido desarrollado para países de bajos y medianos ingresos y ha mostrado propiedades discriminatorias.<sup>(374,375)</sup> GOLD aboga por la búsqueda activa de casos<sup>(364,376,377)</sup> es decir, realizar espirometrías en

pacientes con síntomas y/o factores de riesgo, pero no realizar espirometrías de cribado. La búsqueda sistemática activa de casos en un entorno de atención primaria mediante el envío por correo de un cuestionario de detección también resultó ser una forma eficaz de identificar a los pacientes con EPOC no diagnosticados.<sup>(378)</sup> El uso potencial de la espirometría en niños, adolescentes y adultos jóvenes para identificar a las personas con un desarrollo pulmonar deficiente en riesgo de EPOC y otras afecciones crónicas más adelante en la vida merece una investigación futura.<sup>(41)</sup>

Se han creado herramientas de detección de casos de EPOC con base en la literatura epidemiológica existente o la opinión de expertos<sup>(373,379,380)</sup> o con una estrategia multimodal.<sup>(374,375)</sup> Cada vez más, parece que la combinación de cuestionarios con mediciones fisiológicas simples mejora las características operativas y el rendimiento de estas estrategias.<sup>(379,381,382)</sup> En una variedad de entornos, la detección de casos ha sido capaz de identificar la EPOC no diagnosticada previamente.<sup>(378,381,383,384)</sup> En general, estas herramientas identifican una alta proporción de pacientes con enfermedad leve o mínimamente sintomática, mostrando una sensibilidad y especificidad modestas,<sup>(385)</sup> o una mayor especificidad pero baja sensibilidad.<sup>(386)</sup> Se ha demostrado que el cribado/detección de casos de EPOC en atención primaria tiene un impacto pequeño pero significativo en el aumento de las tasas de diagnóstico y las acciones clínicas de los médicos, pero con datos limitados que sugieran un impacto significativo en el resultado de los pacientes.<sup>(378,387-389)</sup> En el sistema de Asuntos de Veteranos, el uso de un algoritmo de sistema de apoyo a las decisiones clínicas que incorpora la búsqueda de casos de EPOC y DAAT, mejoró el sobrediagnóstico y el subdiagnóstico de la EPOC y las tasas de detección de DAAT en un entorno de atención primaria.<sup>(390)</sup> Sigue siendo vital evaluar críticamente cómo la introducción de estrategias de búsqueda de casos pudiera mejorar de manera óptima el comportamiento de los médicos, mejorar la utilización de la atención médica y mejorar los resultados de los pacientes al tiempo que garantice que los pacientes identificados con estas técnicas tengan acceso a intervenciones asequibles y clínicamente rentables.<sup>(2,391,392)</sup> En un estudio prospectivo realizado en China, la herramienta de evaluación de la EPOC en atención primaria para identificar enfermedades respiratorias no diagnosticadas y riesgo de exacerbación (CAPTURE) mostró una buena sensibilidad para identificar a los pacientes con EPOC que pueden requerir tratamiento debido a síntomas elevados, riesgo de exacerbaciones u hospitalización.<sup>(393)</sup>

## DetECCIÓN DE EPOC EN POBLACIONES OBJETIVO

El Grupo de Trabajo del Servicio Preventivo de los Estados Unidos (USPSTF) recomendó no realizar pruebas de detección de EPOC en adultos asintomáticos.<sup>(394)</sup> Esta recomendación se basó en una revisión sistemática de datos de pacientes con EPOC asintomáticos o levemente sintomáticos inscritos en ensayos clínicos farmacológicos o no farmacológicos. Esta recomendación no es aplicable a poblaciones con mayor riesgo de EPOC (por ejemplo, aquellos que se someten a una tomografía computarizada de tórax (LDCT) de dosis baja anual para la detección de cáncer de pulmón, particularmente cuando se encuentran de manera incidental anomalías en las vías respiratorias o el parénquima) o con anomalías estructurales identificadas radiológicamente que se encuentran en imágenes de tórax realizadas por afecciones respiratorias clínicas (p. ej., enfisema, engrosamiento de la pared de las vías respiratorias, bronquiectasias, etc.).

### Cómo aprovechar las imágenes de pulmón para la detección de EPOC

El USPSTF recomienda realizar una LDCT anual del tórax para diagnosticar tempranamente el cáncer de pulmón en personas de 50 a 80 años con un historial de tabaquismo de  $\geq 20$  paquetes-año. Los ensayos clínicos han demostrado que la LDCT anual mejora significativamente la supervivencia.<sup>(395,396)</sup> El cáncer de pulmón y la EPOC comparten factores de riesgo comunes, y la EPOC también es un factor de riesgo independiente para el cáncer de pulmón y representa la principal comorbilidad que afecta la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón.<sup>(395,397-399)</sup> Por lo tanto, evaluar minuciosamente los síntomas y realizar una espirometría en personas sometidas a LDCT para la detección del cáncer de pulmón representa una oportunidad única para detectar simultáneamente en los pacientes la presencia de síntomas no reconocidos de la EPOC y la obstrucción al flujo aéreo.

Los estudios que evaluaron a los pacientes para detectar síntomas de EPOC y realizaron espirometría en la detección del cáncer de pulmón informaron de obstrucción del flujo aéreo en el 34-57% de los individuos, enfisema en el 68-73% y ningún diagnóstico previo de EPOC en el 67%.<sup>(398,400,401)</sup> El sexo masculino, una menor edad, un menor tiempo de tabaquismo y el hecho de ser asintomático se asociaron a detección de obstrucción al flujo aéreo sin diagnóstico previo de EPOC.<sup>(401)</sup>

Aquellos sin un diagnóstico previo de EPOC eran menos sintomáticos; sin embargo, la prevalencia de los síntomas seguía siendo alta y se encontraba en más del 50% de los individuos. La prevalencia del infradiagnóstico de la EPOC en personas sometidas a cribado de cáncer de pulmón puede acercarse al 90% en algunos informes.<sup>(368,402-407)</sup>

En una cohorte de detección de cáncer de pulmón, más de la mitad de las personas con enfisema detectado visualmente tenía obstrucción al flujo aéreo.<sup>(408)</sup> También se puede utilizar el análisis cuantitativo de densidad para detectar la EPOC con sensibilidad y especificidad variables según el umbral elegido. En el Ensayo Nacional de Detección del Cáncer de Pulmón (NLST), entre personas mayores de 65 años, un umbral del 1% de enfisema cuantitativo se asoció a una sensibilidad de alrededor del 65% para las mujeres y del 75% para los hombres, y a una especificidad de más del 70% y el 65%, respectivamente.<sup>(409)</sup> También se están investigando enfoques de aprendizaje profundo que podrían diagnosticar la EPOC a partir de tomografías computarizadas para detectar el cáncer de pulmón, con resultados que varían según el método y la cohorte analizada.<sup>(410)</sup>

La obstrucción al flujo aéreo o el enfisema son marcadores de un mayor riesgo de cáncer de pulmón. La gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y la presencia de enfisema son factores de riesgo independientes y pueden ser indicadores útiles para clasificar a los pacientes para una vigilancia más cuidadosa del cáncer de pulmón.<sup>(368,395,396,403-407)</sup>

### ***Cómo aprovechar las anomalías incidentales en imágenes de pulmón para la detección de EPOC***

Además de fumar cigarrillos, otros factores pueden aumentar el riesgo de EPOC (p. ej., exposiciones en el desarrollo, genéticas o ambientales, infecciones durante la infancia, etc.) y estos individuos pueden someterse a imágenes de tórax para evaluar los síntomas respiratorios. Estos individuos tienen una exposición mínima o nula al tabaquismo y, por lo general, son de edad más joven y distintas de las de la población que se somete a una LDCT anual para la detección del cáncer de pulmón. Las propias tomografías computarizadas se pueden utilizar para ayudar a identificar a las personas con mayor riesgo de EPOC en la población no sometida a pruebas de detección de cáncer de pulmón y considerar oportunamente la espirometría.<sup>(368,403-407)</sup>

El enfisema es un sello distintivo de la EPOC y se detecta fácilmente en las imágenes del tórax, ya sea mediante inspección visual realizada por un radiólogo o mediante densidad pulmonar cuantitativa.<sup>(408-410)</sup> Las imágenes pulmonares también pueden identificar otras anomalías que pueden indicar la presencia de EPOC, como atrapamiento de aire, engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias y obstrucción por moco.<sup>(401,402,411-413)</sup> Estas anomalías pueden no solo indicar la presencia de obstrucción al flujo aéreo, sino también indicar pacientes que podrían tener una disminución más rápida de la función pulmonar y una peor calidad de vida.<sup>(414-417)</sup>

Si bien el análisis cuantitativo de los datos de LDCT a menudo no está disponible en entornos clínicos, la presencia de enfisema y otras anomalías de las vías respiratorias debe generar sospecha clínica de EPOC y conducir a una evaluación detallada de los síntomas y a la consideración de pruebas de función pulmonar si no se han realizado previamente.

Actualmente se pierde la oportunidad de realizar espirometría en personas con alto riesgo de tener EPOC durante los programas de detección de cáncer de pulmón o cuando se encuentran anomalías pulmonares incidentales en las imágenes que pueden indicar la presencia de EPOC. GOLD recomienda el uso de la espirometría en pacientes específicos que se someten a pruebas de detección de cáncer de pulmón o cuando se encuentran anomalías incidentales en las imágenes compatibles con manifestaciones parenquimatosas o de las vías respiratorias en trastornos de las vías respiratorias.<sup>(418)</sup>

---

## **EVALUACIÓN INICIAL**

---

Tras haber confirmado el diagnóstico de EPOC mediante espirometría, con el fin de orientar el tratamiento de la EPOC, la evaluación debe centrarse en determinar los siguientes cuatro aspectos fundamentales:

- ▶ Gravedad de la obstrucción al flujo aéreo
- ▶ Naturaleza y magnitud de los síntomas actuales del paciente
- ▶ Antecedentes de exacerbaciones moderadas y graves
- ▶ Recuento de eosinófilos en sangre
- ▶ Presencia y tipo de otras enfermedades (multimorbilidad)

## Gravedad de la obstrucción al flujo aéreo

En presencia de una relación FEV1/FVC <0,7, la evaluación de la **gravedad de la obstrucción al flujo aéreo** en la EPOC (teniendo en cuenta que esto puede ser diferente de la gravedad de la enfermedad) se basa en el valor post broncodilatador de FEV1 (% del esperado). Los puntos de corte espirométricos específicos se proponen con fines de simplicidad (**Figura 2.6**).

### Grados GOLD y gravedad de la obstrucción al flujo aéreo en la EPOC (basado en el FEV1 post broncodilatador)

Figura 2.7

En pacientes con EPOC (FEV1/FVC <0,7):

<b>GOLD 1:</b>	Leve	FEV1 ≥80% del valor esperado
<b>GOLD 2:</b>	Moderada	50% ≤ FEV1 <80% del valor esperado
<b>GOLD 3:</b>	Grave	30% ≤ FEV1 <50% del valor esperado
<b>GOLD 4:</b>	Muy grave	FEV1 <30% del valor esperado

## Síntomas

Debido a que solo existe una correlación débil entre la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (**Figura 2.7**) y los síntomas experimentados por el paciente o el deterioro de su estado de salud,<sup>(419,420)</sup> se requiere una evaluación formal de los síntomas mediante cuestionarios validados.

### **Cuestionario de disnea: escala de disnea modificada del Medical Research Council (mMRC)**

La escala mMRC fue el primer cuestionario desarrollado para medir la disnea, que es un síntoma clave en muchos pacientes con EPOC, aunque a menudo no se reconoce<sup>(421)</sup> (**Figura 2.8**). Cabe destacar que la puntuación mMRC se relaciona bien con otras medidas multidimensionales del estado de salud<sup>(422)</sup> y predice el riesgo de mortalidad futura.<sup>(423,424)</sup>

### **Cuestionarios multidimensionales**

Actualmente se reconoce que la EPOC afecta a los pacientes más allá de la disnea.<sup>(425)</sup> Por esta razón, se recomiendan cuestionarios multidimensionales. Los cuestionarios específicos de la enfermedad más completos sobre el estado de salud, como el Cuestionario Respiratorio Crónico (CRQ)<sup>(426)</sup> y el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ)<sup>(427)</sup> son herramientas de investigación importantes, pero son demasiado complejos para usar en la práctica habitual. Se han desarrollado medidas multidimensionales más breves, como la Prueba de Evaluación de la EPOC (CAT™) y el Cuestionario de Control de la EPOC (CCQ®), que son adecuadas para su uso en la clínica. A continuación, analizamos el CAT™ y el SGRQ.

## Escala de disnea del MRC modificada

Figura 2.8

**POR FAVOR, MARQUE EL RECUADRO QUE CORRESPONDA EN SU CASO | UN SOLO RECUADRO | Grados 0-4**

Grado 0 de mMRC	Grado 1 de mMRC	Grado 2 de mMRC	Grado 3 de mMRC	Grado 4 de mMRC
Solo me falta el aire al realizar ejercicio intenso	Me falta el aire al andar deprisa en plano, o subiendo una pendiente poco pronunciada	No puedo mantener el paso de otras personas de mi misma edad en llano o tengo que detenerme para respirar al andar en plano a mi propio paso.	Me detengo para respirar después de andar unos 100 metros o después de andar pocos minutos en plano	Tengo demasiada dificultad respiratoria para salir de casa o me cuesta respirar al vestirme o desvestirme
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Referencia: ATS (1982) Am Rev Respir Dis. Nov;126(5):952-6.

El CAT™ es un cuestionario de 8 ítems que evalúa el estado de salud en pacientes con EPOC (Figura 2.2). Fue desarrollado para ser aplicable en todo el mundo y las traducciones validadas están disponibles en una amplia gama de idiomas. El puntaje varía de 0 a 40, se correlaciona muy de cerca con el SGRQ y ha sido ampliamente documentado en numerosas publicaciones.<sup>(429)</sup>

El SGRQ es la medida integral más ampliamente documentada; puntuaciones <25 son poco frecuentes en pacientes con EPOC diagnosticada<sup>(168)</sup> y puntuaciones ≥25 son muy poco frecuentes en personas sanas.<sup>(430,431)</sup> Por lo tanto, se recomienda utilizar una puntuación de síntomas equivalente a la puntuación SGRQ ≥25 como umbral para considerar el tratamiento regular de los síntomas, incluyendo la disnea, especialmente porque esto corresponde al rango de gravedad observado en los pacientes reclutados para los ensayos que han proporcionado la base de la evidencia para las recomendaciones de tratamiento. El punto de corte equivalente para el CAT™ es 10.<sup>(432)</sup> No se puede calcular una puntuación de mMRC equivalente porque un punto de corte simple de disnea no puede equivaler a un punto de corte de puntuación integral de síntomas. La gran mayoría de los pacientes con un SGRQ ≥25 tendrán un mMRC ≥1; sin embargo, los pacientes con mMRC <1 también pueden tener otros síntomas de la EPOC.<sup>(433)</sup> Por esta razón, se recomienda el uso de una evaluación integral de los síntomas. Sin embargo, debido a que el uso del mMRC está muy extendido, todavía se incluye un mMRC ≥2 como umbral para separar “menos dificultad para respirar” de “más dificultad para respirar”. No obstante, se advierte a los usuarios que se requiere la evaluación de otros síntomas.<sup>(433)</sup>

Para cada ítem, marque (X) en el recuadro que mejor describa su situación actual. Asegúrese de elegir una sola respuesta para cada pregunta.

EJEMPLO: Estoy muy contento	0 <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Estoy muy triste	Puntuación
Nunca toso	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Siempre estoy tosiendo	
No tengo nada de flema (mucosidad) en el pecho	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	
Duermo sin problemas	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	
Tengo mucha energía	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	No tengo nada de energía	

PUNTUACIÓN TOTAL:

Referencia: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.

## Riesgo de exacerbaciones

Las exacerbaciones de la EPOC son episodios de empeoramiento de los síntomas respiratorios agudos, a menudo asociados a un aumento de la inflamación local y sistémica (ver **Capítulo 4**).<sup>(434-437)</sup> Las exacerbaciones de la EPOC son eventos clave en la historia natural de la enfermedad porque impactan significativamente en el estado de salud del paciente (a menudo durante un período de tiempo prolongado), aumentan la tasa de deterioro de la función pulmonar, empeoran el pronóstico del paciente y se asocian a la mayor parte de los costes sanitarios de la EPOC.<sup>(438)</sup> Las tasas de las exacerbaciones de la EPOC varían mucho entre pacientes<sup>(439)</sup> y durante el seguimiento.<sup>(440)</sup> El mejor predictor de tener exacerbaciones frecuentes (definidas como dos o más exacerbaciones por año) es la historia previa de exacerbaciones.<sup>(439)</sup> El empeoramiento de la obstrucción al flujo aéreo se asocia a mayor prevalencia de exacerbaciones, hospitalización<sup>(377,441)</sup> y riesgo de muerte.<sup>(168,442)</sup>

## Recuento de eosinófilos en sangre

Varios estudios han demostrado que los recuentos de eosinófilos en sangre predicen la magnitud del efecto de los GCI (añadidos al tratamiento broncodilatador de mantenimiento regular) en la prevención de futuras exacerbaciones y GOLD recomienda los recuentos de eosinófilos en sangre para guiar el uso de GCI como parte del tratamiento farmacológico (ver **Capítulo 3, Figura 3.7 y Figura 3.9**).<sup>(443-448)</sup>

Hay evidencia de que, en promedio, los recuentos de eosinófilos en sangre son más altos en pacientes con EPOC, aunque existe una marcada superposición con los controles.<sup>(449,450)</sup> Los recuentos más altos de eosinófilos en sangre en pacientes

con EPOC se asocian a mayor número de eosinófilos en los pulmones y a presencia de niveles más altos de marcadores de inflamación tipo 2 en las vías respiratorias, aunque la concordancia entre los biomarcadores T2 en sangre y los pulmones/vías respiratorias no es estricta.<sup>(451,452)</sup> Estas diferencias en la inflamación de las vías respiratorias pueden explicar la respuesta diferencial al tratamiento con GCI según los recuentos de eosinófilos en sangre.<sup>(453)</sup>

La repetibilidad de los recuentos de eosinófilos en sangre en una gran población de atención primaria parece razonable,<sup>(454)</sup> aunque se observa una mayor variabilidad en umbrales más altos.<sup>(455)</sup> Se observa una mejor reproducibilidad en los umbrales más bajos (p. ej., 100 células/ $\mu$ l).<sup>(456)</sup> Los recuentos de eosinófilos en sangre pueden ayudar a los médicos a estimar la probabilidad de una respuesta preventiva beneficiosa al agregar GCI al tratamiento broncodilatador regular y, por lo tanto, pueden usarse como biomarcador junto con la evaluación clínica al tomar decisiones con respecto al uso de GCI.

Los estudios de cohortes han producido resultados diferentes con respecto a la capacidad de los eosinófilos en sangre para predecir futuros resultados de exacerbaciones, sin relación<sup>(457)</sup> o con una relación positiva.<sup>(458,459)</sup> Es probable que las diferencias entre los estudios estén relacionadas con diferentes antecedentes de exacerbaciones previas y con el uso de GCI. No hay pruebas suficientes para recomendar el uso de eosinófilos en sangre para predecir el riesgo de exacerbaciones futuras de forma individual en pacientes con EPOC. Se observó una mayor disminución del FEV1 en pacientes con EPOC de leve a moderada con recuentos de eosinófilos en sangre más altos en una población donde el uso de GCI era bajo,<sup>(460)</sup> destacando la posible utilidad de los recuentos de eosinófilos en sangre como biomarcador pronóstico para la disminución de la función pulmonar cuando no se confunde con el uso de GCI. En personas más jóvenes sin EPOC, los recuentos más altos de eosinófilos en sangre se asocian a mayor riesgo de desarrollo posterior de EPOC.<sup>(461)</sup>

## Multimorbilidad

Las personas con EPOC suelen padecer otras enfermedades crónicas concomitantes (multimorbilidad). Esto puede ocurrir en pacientes con obstrucción leve, moderada o grave al flujo aéreo.<sup>(168)</sup> La multimorbilidad influye en la mortalidad y las hospitalizaciones independientemente de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo,<sup>(462)</sup> y merece un tratamiento específico. Por lo tanto, las condiciones comórbidas deben buscarse de forma rutinaria y tratarse adecuadamente si están presentes en cualquier paciente con EPOC. Las recomendaciones para el diagnóstico, la evaluación de la gravedad y el tratamiento de las enfermedades comórbidas individuales son las mismas que para los pacientes sin EPOC.

Las enfermedades multimórbidas frecuentes en la EPOC incluyen a la enfermedad cardiovascular,<sup>(42)</sup> el síndrome metabólico, la osteoporosis, la depresión y la ansiedad, probablemente en relación con factores de riesgo compartidos (p. ej., envejecimiento, tabaquismo, alcohol, dieta e inactividad).<sup>(438,463-465)</sup> Además, la EPOC en sí misma puede aumentar el riesgo de otras enfermedades comórbidas (p. ej., la EPOC (particularmente el enfisema) y el cáncer de pulmón).<sup>(466,467)</sup> No está claro si la asociación entre la EPOC y el cáncer de pulmón se debe a factores de riesgo comunes (p. ej., fumar), la participación de genes de susceptibilidad compartidos y/o la eliminación alterada de carcinógenos. La EPOC también puede tener efectos extrapulmonares (sistémicos) significativos que incluyen pérdida de peso, anomalías nutricionales y disfunción del músculo esquelético. Esta última se caracteriza por sarcopenia (pérdida de células musculares) y función anormal de las células restantes.<sup>(468)</sup> Es probable que sus causas sean multifactoriales (p. ej., inactividad, mala alimentación, inflamación y/o hipoxia) y puede contribuir a la intolerancia al ejercicio y al mal estado de salud en pacientes con EPOC. Es importante destacar que la disfunción del músculo esquelético es una fuente modificable de intolerancia al ejercicio mediante rehabilitación.<sup>(469)</sup> En el **Capítulo 5** se proporciona una descripción más detallada del manejo de la EPOC y las comorbilidades.

## Evaluación combinada inicial de la EPOC

En 2011, GOLD propuso pasar del sistema de clasificación espirométrico simple para la evaluación y el tratamiento de la gravedad de la enfermedad a una estrategia de evaluación combinada basada en el nivel de los síntomas (mMRC o CAT<sup>TM</sup>), la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (grados GOLD 1-4), y la frecuencia de exacerbaciones previas. Esta clasificación se propuso para orientar el tratamiento farmacológico inicial. El principal paso adelante logrado por esta estrategia de evaluación combinada fue incorporar los resultados informados por los pacientes y resaltar la importancia de la prevención

de las exacerbaciones en el tratamiento de la EPOC. La versión inicial de la evaluación combinada se basó tanto en la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (grados GOLD 1-4) como en la frecuencia de exacerbaciones previas para evaluar el riesgo de exacerbaciones.

La gravedad de la obstrucción al flujo aéreo se eliminó posteriormente de este esquema de evaluación combinado considerando su menor precisión a nivel individual (*versus* a nivel poblacional) para predecir los resultados e impulsar las decisiones de tratamiento, al mismo tiempo hacer más complejo el uso de la clasificación por parte de los médicos.<sup>(420,442,470,471)</sup>

Ahora, en este documento de 2023, GOLD propone una nueva evolución de la herramienta de evaluación combinada ABCD que reconoce la relevancia clínica de las exacerbaciones, independientemente del nivel de síntomas del paciente. La **Figura 2.10** presenta esta nueva propuesta. Los grupos A y B no han cambiado, pero los grupos C y D ahora se fusionan en un solo grupo denominado “E” para resaltar la relevancia clínica de las exacerbaciones. Reconocemos que esta propuesta tendrá que ser validada por la investigación clínica adecuada.



## INVESTIGACIONES ADICIONALES

En los casos en que exista una marcada discordancia entre el nivel de obstrucción al flujo aéreo y los síntomas percibidos, se debe realizar una evaluación más detallada para comprender mejor la mecánica pulmonar (p. ej., pruebas de función pulmonar completa y prueba de esfuerzo), la estructura pulmonar (p. ej., tomografía) y/o comorbilidades (p. ej., cardiopatía isquémica) que podrían afectar los síntomas del paciente.

## Pruebas fisiológicas

### **Volúmenes pulmonares**

Los pacientes con EPOC presentan atrapamiento aéreo (aumento del volumen residual) desde las primeras etapas de la enfermedad y, a medida que empeora la obstrucción al flujo aéreo, se produce una hiperinflación estática (aumento de la capacidad pulmonar total). Estos cambios pueden documentarse mediante pletismografía corporal o, con menor precisión, mediante la medición del volumen pulmonar con dilución de helio. Estas medidas ayudan a caracterizar la gravedad de la EPOC, pero no son esenciales para el tratamiento del paciente.

### **Capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono (DLco)**

La medida de la DLco por respiración única<sup>(472)</sup> evalúa las propiedades de transferencia de gas del sistema respiratorio. La DLco está bien estandarizada y con valores de referencia de utilidad práctica.<sup>(344,473-475)</sup> El advenimiento de sistemas portátiles fiables capaces de proporcionar determinaciones precisas, amplía su uso potencial como complemento a la información proporcionada por la espirometría.<sup>(476)</sup> La DLco debe medirse en cualquier persona con síntomas (disnea) desproporcionados con respecto al grado de obstrucción al flujo aéreo, ya que los valores reducidos de DLco <60% del valor de referencia se asocian a un aumento de los síntomas, una disminución de la capacidad de ejercicio, un peor estado de salud<sup>(477-479)</sup> y mayor riesgo de muerte, independientemente de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y otras variables clínicas.<sup>(480-483)</sup> Además, en pacientes con EPOC, los valores bajos de DLco pueden contraindicar la resección pulmonar quirúrgica en pacientes con cáncer de pulmón<sup>(484)</sup> mientras que en fumadores sin obstrucción al flujo aéreo, los valores <80% previstos (como marcador de enfisema) indican un mayor riesgo de desarrollar EPOC con el tiempo.<sup>(485)</sup>

Con el tiempo, las personas con EPOC tienen una disminución acelerada de la DLco en comparación con los fumadores sin la enfermedad, y esta disminución es significativamente mayor en mujeres que en hombres.<sup>(486,487)</sup> Sin embargo, la disminución de la DLco es lenta y, a menudo, se necesitan años de seguimiento antes de que se detecte un cambio significativo en la DLco.

### **Oximetría y medición de gases en sangre arterial**

La pulsioximetría se puede utilizar para evaluar la saturación de oxígeno arterial de un paciente y la necesidad de oxigenoterapia suplementaria en el punto de atención; se debe utilizar para evaluar a todos los pacientes con signos clínicos que sugieran insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca derecha. Si la saturación de oxígeno arterial periférico es  $\leq 92\%$ , se deben medir los gases en sangre arterial debido a la correlación imperfecta entre la saturación de oxígeno detectada a través de la pulsioximetría y la gasometría arterial.<sup>(488)</sup> Además, la pulsioximetría no proporciona información sobre la PaCO<sub>2</sub> o el pH, lo que puede tener implicaciones terapéuticas potenciales (p. ej., ventilación no invasiva).

### **Prueba de ejercicio y evaluación de la actividad física**

En algunos casos, los pacientes pueden quejarse de síntomas mínimos a pesar de obstrucción grave del flujo aéreo. Esto puede deberse a una percepción reducida de la disnea<sup>(489)</sup> y/o adaptaciones del estilo de vida (sedentarismo) para reducir la generación de disnea. En estos casos, las pruebas de ejercicio, como la distancia de marcha de 6 minutos, pueden revelar que los pacientes están muy limitados y necesitan un ajuste del tratamiento (p. ej., rehabilitación) de lo que habría sugerido la evaluación inicial.

Además, el deterioro del ejercicio medido objetivamente, evaluado mediante una reducción en la distancia recorrida a su propio ritmo<sup>(490,491)</sup> o durante pruebas de ejercicio incrementales en un laboratorio,<sup>(492)</sup> es un poderoso indicador del deterioro del estado de salud y predictor de pronóstico.<sup>(493)</sup> Las pruebas de laboratorio que utilizan ergometría en bicicleta o cinta rodante pueden ayudar a identificar condiciones coexistentes o alternativas, como por ejemplo, cardiopatías. Las pruebas de marcha pueden ser útiles para evaluar la discapacidad y el riesgo de mortalidad<sup>(494)</sup> y se utilizan para evaluar la eficacia de la rehabilitación pulmonar. Pueden utilizarse tanto la prueba de lanzadera o *shuttle walking test*<sup>(495)</sup> como la prueba de marcha de 6 minutos a su propio ritmo.<sup>(496,497)</sup> Dado que la longitud del recorrido tiene un impacto sustancial en la distancia recorrida, las ecuaciones de referencia existentes establecidas para un recorrido de 30 metros no se pueden aplicar para predecir la distancia alcanzada en recorridos más cortos.<sup>(498)</sup>

Monitorizar la actividad física puede ser más relevante en relación con el pronóstico que evaluar únicamente la capacidad de ejercicio.<sup>(499)</sup> Esto se puede realizar utilizando acelerómetros o instrumentos multisensor.

## Imágenes

### **Radiografía de tórax**

La radiografía de tórax no es útil para establecer un diagnóstico en la EPOC, pero es valiosa para excluir diagnósticos alternativos y establecer la presencia de comorbilidades significativas, como enfermedades concomitantes respiratorias (fibrosis pulmonar, bronquiectasias, enfermedades pleurales), esqueléticas (p. ej., cifoescoliosis) y enfermedades cardíacas (por ejemplo, cardiomegalia). Los cambios radiológicos asociados a la EPOC pueden incluir signos de hiperinflación pulmonar (diafragma aplanado y aumento del volumen del espacio aéreo retroesternal), hipertransparencia pulmonar y borramiento de la trama vascular.

### **Tomografía axial computarizada (TAC)**

En los últimos años, la tomografía axial computarizada (TAC) está cada vez más disponible, tanto como herramienta de investigación como en la práctica clínica, lo que proporciona información adicional sobre las anomalías estructurales y fisiopatológicas presentes en la EPOC. Esto ha llevado a una mejor comprensión de los fenotipos, la gravedad y los resultados de la enfermedad.

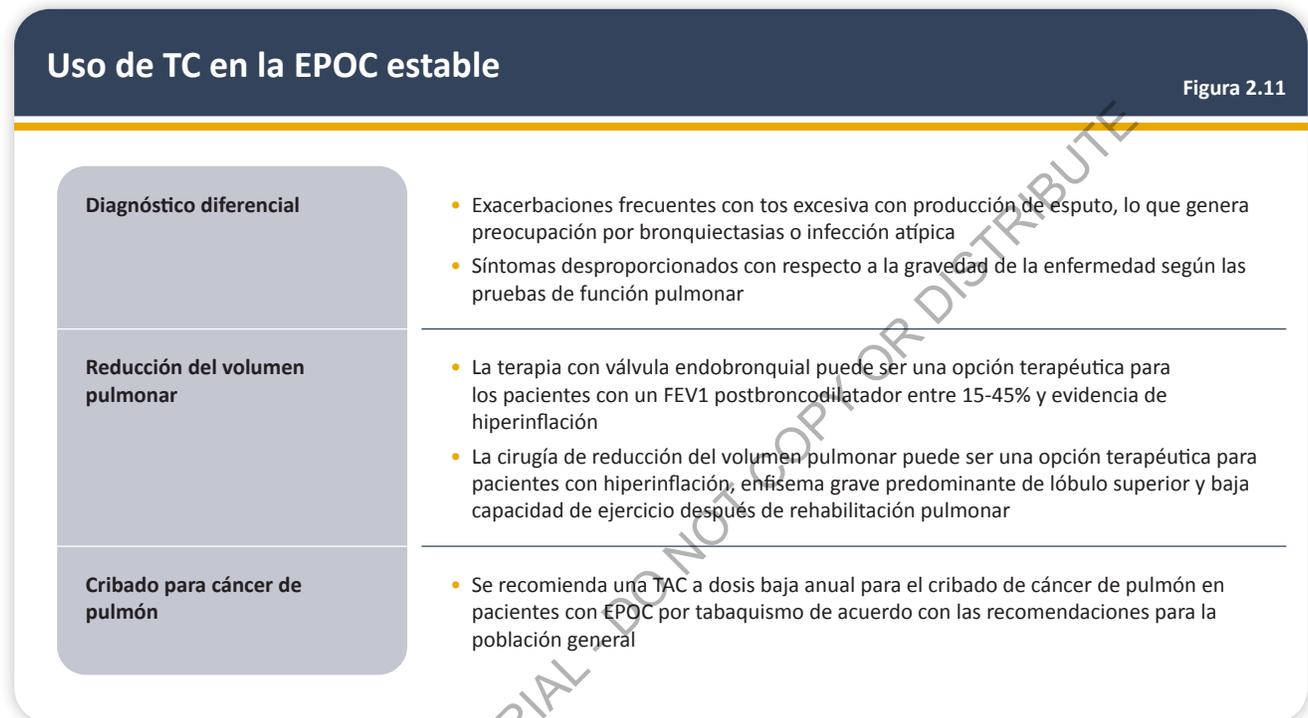
Desde una perspectiva clínica, la distribución y la gravedad del enfisema se pueden discernir fácilmente y pueden ayudar en la toma de decisiones para la cirugía de reducción del volumen pulmonar (LVRS) o la colocación de una válvula endobronquial. Si bien históricamente esto se ha realizado con base en el análisis visual de un radiólogo experto, particularmente para la LVRS, también se está realizando un análisis cuantitativo cada vez mayor de la extensión del enfisema, la ubicación y la integridad de la cisura para ayudar en la toma de decisiones sobre el tratamiento con válvula endobronquial. La presencia de enfisema también se asocia a declinación más rápida del FEV1 y mortalidad, y a mayor probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón.<sup>(483)</sup> Además, alrededor del 30% de los pacientes con EPOC tiene bronquiectasias visibles en la TAC, que ahora es el examen radiológico de elección cuando esto se sospecha. Las bronquiectasias se asocian a mayor frecuencia de exacerbaciones y mortalidad,<sup>(500)</sup> aunque aún no se sabe si el tratamiento según las guías de bronquiectasias influye en estos resultados clínicos.

Históricamente, la TAC de tórax no se ha considerado un requisito para el diagnóstico de EPOC, pero cada vez más pacientes con EPOC se someten a TAC como parte de la evaluación de nódulos pulmonares detectados en la radiografía de tórax o evaluación de enfermedad pulmonar concomitante. Recientemente, también se ha ampliado el número de pacientes que potencialmente se beneficiarían de la TAC de tórax. En primer lugar, la reciente reducción de la edad para detección del cáncer de pulmón a 50 años. En segundo lugar, el advenimiento de la terapia con válvula endobronquial para el enfisema también ha ampliado el grupo de pacientes en los que la evaluación por TAC puede ser útil, en particular pacientes con FEV1 post broncodilatador entre 15% y 45% y evidencia de marcada hiperinflación en la pletismografía.<sup>(501)</sup> En estos casos, se requiere la cuantificación del enfisema en la TAC de tórax por lóbulo y garantizar la integridad de la cisura del lóbulo objetivo como parte del proceso de evaluación.

Un análisis de TAC asistido por computadora más detallado también permite la cuantificación de anomalías en las vías respiratorias, aunque estos métodos están menos estandarizados que los métodos utilizados para la cuantificación del enfisema. Por lo tanto, históricamente las mediciones de las vías respiratorias se han utilizado más en el ámbito de la investigación. Si bien las mediciones segmentarias y subsegmentarias del grosor de la pared se pueden realizar directamente, las mediciones de las vías respiratorias pequeñas (<2 mm de diámetro) se deben inferir comparando la inspiración y la espiración para identificar áreas de atrapamiento aéreo no enfisematoso. Los algoritmos validados están cada vez más disponibles, incluso en el entorno clínico, que pueden identificar pequeñas anomalías en las vías respiratorias a través de este método.<sup>(502,503)</sup> También puede estar presente una anomalía de las vías respiratorias pequeñas incluso entre personas sin obstrucción espirométrica detectable e identificar a las personas con mayor riesgo de deterioro de la función pulmonar.<sup>(504)</sup> También se debe tener en cuenta que la TAC de tórax también puede proporcionar una gran cantidad

de información sobre las comorbilidades de la EPOC, incluyendo el calcio de la arteria coronaria, el agrandamiento de la arteria pulmonar, la densidad ósea y la masa muscular. Se ha demostrado que tales características obtenidas por TAC se asocian de forma independiente a mortalidad por todas las causas.<sup>(505)</sup> A medida que avanza la tecnología, es probable que dicha información esté cada vez más disponible para los médicos para mejorar el manejo del paciente.

En resumen, se debe considerar la realización de una TAC de tórax para los pacientes con EPOC con exacerbaciones persistentes, síntomas desproporcionados con respecto a la gravedad de la enfermedad en las pruebas de función pulmonar, FEV1 inferior al 45% del esperado con hiperinflación significativa y atrapamiento aéreo, o para aquellos que cumplen los criterios para la detección del cáncer de pulmón (**Figura 2.11**).



### **Anomalías pulmonares intersticiales (ILA)**

Los hallazgos que sugieren fibrosis pulmonar o inflamación son comunes en las imágenes por TAC de tórax en fumadores y no fumadores, y se han denominado anomalías pulmonares intersticiales (ILA) cuando se descubren incidentalmente en pacientes sin enfermedad pulmonar intersticial (ILD) conocida.<sup>(506)</sup> La prevalencia de ILA oscila entre el 4% y el 9% entre los adultos mayores (de más de 60 años) y abarca todo el espectro desde los hallazgos subclínicos hasta la enfermedad clínica.<sup>(506)</sup> Entre los 4.360 participantes de COPDGene, las ILA estuvieron presentes en el 8% de los individuos, y la mitad cumplió con los criterios de sospecha de ILD, que se definió como fibrosis definitiva en la TAC, FVC inferior al 80% del esperado o DLCO inferior al 70% del esperado.<sup>(255,507)</sup> Las personas con sospecha de ILD tuvieron mayores síntomas respiratorios y mortalidad.<sup>(507)</sup> La ILA fibróticas (es decir, aquellas con bronquiectasias por tracción, distorsión arquitectónica y formación de panal) tienen más probabilidades de progresar y se asocian a peores desenlaces, especialmente cuando se combinan con enfisema.<sup>(508,509)</sup> Dada la relevancia clínica de las ILA, múltiples estudios respaldan la evaluación clínica, la estratificación del riesgo y el seguimiento de las personas con estos hallazgos.

### **Deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT)**

La Organización Mundial de la Salud recomienda que todos los pacientes con un diagnóstico de EPOC se sometan a pruebas de detección de DAAT una vez, especialmente en áreas con una prevalencia alta de DAAT.<sup>(510,511)</sup> Aunque el paciente clásico es joven (<45 años) con enfisema basal panlobulillar, se reconoce que el retraso en el diagnóstico ha llevado a la identificación de algunos pacientes con DAAT cuando son mayores y tienen una distribución más típica de enfisema (apical

centrolobulillar).<sup>(512)</sup> Una concentración baja (<20% de lo normal) es muy sugestiva de déficit homocigoto. Los miembros de la familia deben ser examinados y, junto con el paciente, remitidos a centros especializados para recibir asesoramiento y tratamiento (ver **Capítulo 3**).

### Puntuaciones compuestas

Numerosas variables identifican a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, incluido el FEV1, la tolerancia al ejercicio evaluada mediante la distancia recorrida o el consumo máximo de oxígeno, la pérdida de peso y la reducción de la tensión arterial de oxígeno. El índice BODE (índice de masa corporal, obstrucción, disnea y ejercicio) proporciona una puntuación compuesta que es un mejor predictor de la supervivencia que cualquier componente individual.<sup>(513,514)</sup> Se han sugerido alternativas más simples que no incluyen una prueba de esfuerzo, pero todas estas estrategias necesitan validación en una amplia gama de gravedad de la enfermedad y entornos clínicos para confirmar que son adecuados para el uso clínico de rutina.<sup>(515,516)</sup>

### Biomarcadores

Existe un interés cada vez mayor en el uso de biomarcadores en la EPOC. Los biomarcadores son “características (ya sean clínicas, funcionales, biológicas y/o de imagen) que se miden y evalúan objetivamente como un indicador de procesos biológicos o patogénicos normales o respuestas farmacológicas a intervenciones terapéuticas”. En general, estos datos han resultado difíciles de interpretar, en gran parte como resultado de asociaciones débiles y falta de reproducibilidad entre grandes cohortes de pacientes.<sup>(517)</sup>

En la actualidad, el recuento de eosinófilos en sangre ( $\geq 300$  células/ $\mu$ l) brinda orientación para identificar a los pacientes con EPOC con mayor riesgo de exacerbaciones y con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento preventivo con corticosteroides inhalados (ver **Capítulo 3**).<sup>(517)</sup>

### Rasgos tratables

Para abordar la heterogeneidad y complejidad de la EPOC en la práctica clínica, se ha propuesto una estrategia basada en los denominados “rasgos tratables” (RT).<sup>(518)</sup> Los RT se pueden identificar con base en el reconocimiento fenotípico y/o en la comprensión profunda de las vías causales críticas (endotipos) a través de biomarcadores validados (p. ej., los niveles elevados de eosinófilos circulantes (un biomarcador) identifican a los pacientes con EPOC en riesgo de exacerbaciones (un RT) en quienes el tratamiento con corticosteroides inhalados es más efectivo).<sup>(519)</sup> Los RT pueden coexistir en el mismo paciente<sup>(32)</sup> y cambiar con el tiempo (espontáneamente o debido al tratamiento). GOLD destaca el papel de dos RT clave (disnea persistente y exacerbaciones) en el algoritmo de seguimiento del tratamiento farmacológico (**Figura 3.9**) pero hay muchas más características pulmonares y extrapulmonares, así como factores de riesgo sociales/conductuales, que merecen una evaluación individual, atención y tratamiento en caso de presentarse.<sup>(337)</sup>

## CAPÍTULO 3: PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA EPOC

### PUNTOS CLAVE:

- Se debe alentar y apoyar firmemente a todas las personas que fuman para que dejen de fumar. El reemplazo de nicotina y la farmacoterapia aumentan de manera confiable las tasas de abstinencia de fumar a largo plazo. Las prohibiciones legislativas de fumar y el asesoramiento brindado por profesionales de la salud mejoran las tasas de abandono. Actualmente no hay evidencia que respalde la efectividad y seguridad de los cigarrillos electrónicos como ayuda para dejar de fumar.
- Los principales objetivos del tratamiento son reducir los síntomas y el riesgo futuro de exacerbaciones. La estrategia de manejo de la EPOC estable debe basarse predominantemente en la evaluación de los síntomas y la historia de exacerbaciones.
- La terapia farmacológica puede reducir los síntomas de la EPOC, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, y mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio. Los datos recientes sugieren efectos beneficiosos sobre la caída de la función pulmonar y la mortalidad.
- Cada tratamiento farmacológico debe ser individualizado y debe basarse en la gravedad de los síntomas, el riesgo de exacerbaciones, los efectos secundarios, las comorbilidades, la disponibilidad y el costo de los fármacos y la respuesta del paciente, así como su preferencia y capacidad de utilizar los diversos dispositivos de administración de medicación.
- Es preciso evaluar de manera regular la técnica de uso del inhalador.
- Las vacunas frente a la COVID-19 son altamente efectivas contra la infección por SARS-CoV-2 y las personas con EPOC deben recibir la vacuna para la COVID-19 de acuerdo con las recomendaciones nacionales.
- Las vacunaciones antigripal y antineumocócica reducen la incidencia de infecciones de vías respiratorias bajas.
- Los CDC recomiendan la vacuna Tdap (dTaP/dTPa; tos ferina, tétanos y difteria) en pacientes con EPOC que no fueron vacunados en la adolescencia; el uso rutinario de la vacuna contra el herpes zóster en todos los pacientes con EPOC; la nueva vacuna contra el virus sincitial respiratorio (VSR) para personas mayores de 60 años y/o con enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas.
- La rehabilitación pulmonar con sus componentes básicos, incluyendo el entrenamiento físico combinado con la educación específica de la enfermedad, mejora la capacidad de ejercicio, los síntomas y la calidad de vida en todos los estratos de gravedad de la EPOC.
- En pacientes con hipoxemia crónica grave en reposo ( $\text{PaO}_2 \leq 55$  mmHg o  $< 60$  mmHg si hay *cor pulmonale* o policitemia secundaria), la oxigenoterapia a largo plazo mejora la supervivencia.
- En pacientes con EPOC estable y desaturación moderada en reposo o inducida por el ejercicio, la oxigenoterapia a largo plazo no debe prescribirse de forma sistemática. Sin embargo, es preciso tener en cuenta los factores específicos de cada paciente al evaluar la necesidad de oxigenoterapia.
- En pacientes con hipercapnia crónica grave y antecedentes de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda, la ventilación no invasiva a largo plazo puede reducir la mortalidad y prevenir reingresos hospitalarios.
- En ciertos pacientes seleccionados que presentan un enfisema avanzado, refractario al tratamiento médico óptimo, la cirugía o los tratamientos intervencionistas broncoscópicos pueden ser beneficiosos.
- Los cuidados paliativos son eficaces para controlar los síntomas en la EPOC avanzada.

# INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento de la EPOC es reducir los síntomas y el riesgo futuro (**Figura 3.1**). Los pacientes con EPOC deben someterse a una evaluación de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo, los síntomas, los antecedentes de exacerbaciones, la exposición a factores de riesgo y las comorbilidades (ver **Capítulo 2**) para guiar el tratamiento.



La terapia farmacológica y no farmacológica debe ajustarse según necesidad (ver más abajo) y realizarse revisiones adicionales (**Figura 3.2**). Este capítulo contiene recomendaciones sobre cómo manejar a los pacientes con EPOC en la práctica clínica y resume la evidencia sobre la efectividad y seguridad de las estrategias de mantenimiento y prevención en la EPOC en las que se basan las recomendaciones.

## IDENTIFICAR Y REDUCIR LA EXPOSICIÓN A LOS FACTORES DE RIESGO

La identificación y reducción de la exposición a factores de riesgo es importante no solo para la prevención de la EPOC sino también como parte del tratamiento de un paciente con EPOC. El tabaquismo es el factor de riesgo más común y fácilmente identificable para la EPOC, por lo que es necesario alentar continuamente a todas las personas que fuman a dejar de fumar. También se debe abordar la reducción de la exposición personal total a polvos, humos y gases ocupacionales, y a los contaminantes del aire doméstico y exterior (**Figura 3.3**).

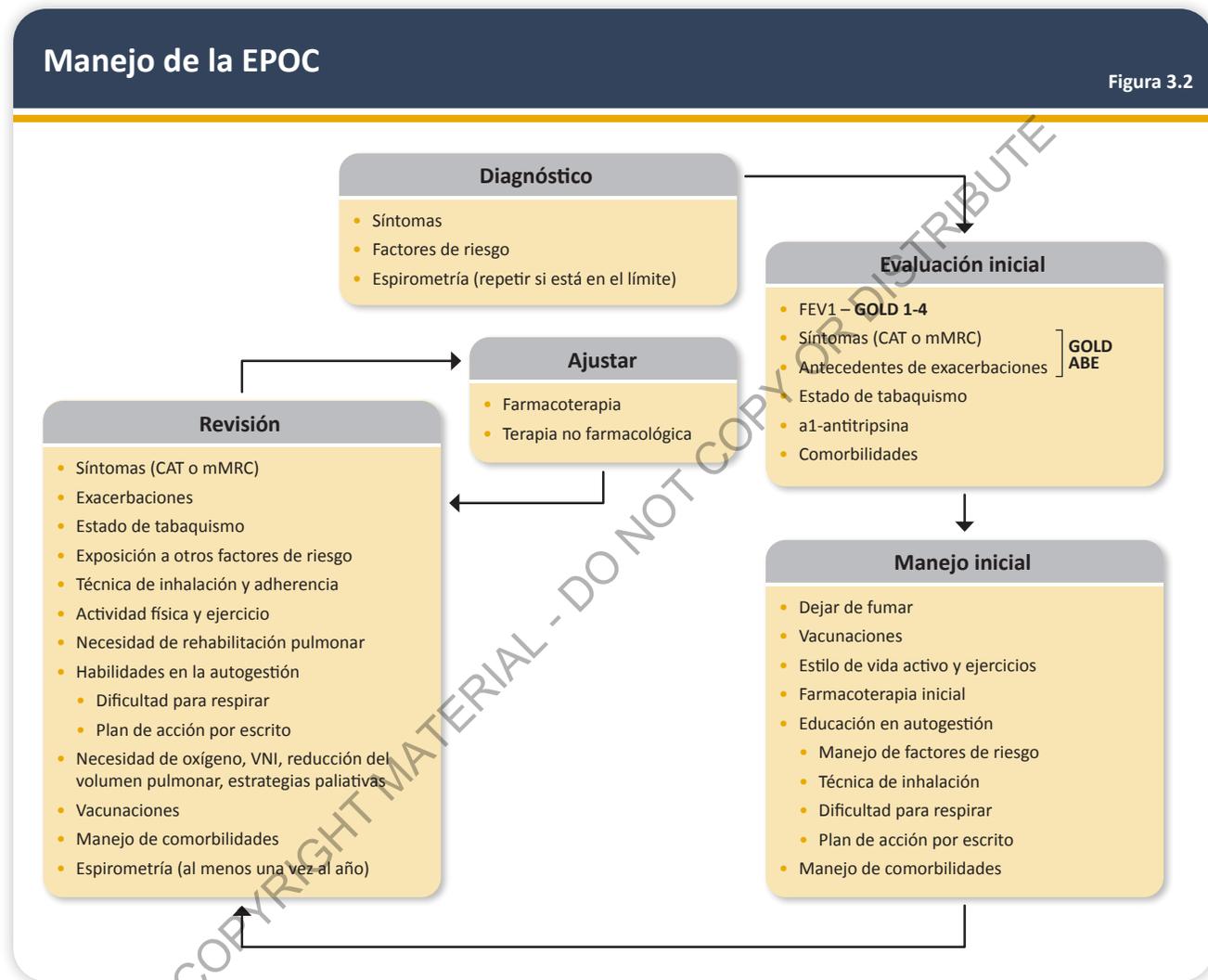
### Dejar de fumar

Dejar de fumar es una intervención clave para todos los pacientes con EPOC que continúan fumando. Los proveedores de atención médica son fundamentales a la hora de transmitir mensajes e intervenciones para dejar de fumar y deben alentar a los pacientes a dejar de fumar en cada oportunidad disponible (**Figura 3.4**).

Una proporción significativa de pacientes con EPOC continúa fumando a pesar de saber que tiene la enfermedad (aproximadamente el 40% de los pacientes con EPOC son fumadores actuales), y este comportamiento tiene un impacto

negativo en el pronóstico y progresión de la enfermedad.<sup>(520)</sup> Dejar de fumar es la medida que más impacta sobre la historia natural de la EPOC, también mejora los síntomas diarios<sup>(521)</sup> y disminuye la frecuencia de las exacerbaciones.<sup>(522)</sup>

Para los fumadores con EPOC, dejar de fumar puede ser más difícil que para los fumadores sin EPOC debido a una mayor dependencia de la nicotina, una menor autoeficacia y una menor autoestima.<sup>(523-525)</sup> Además, se ha informado que la depresión es más común en fumadores con EPOC<sup>(526)</sup> y esto podría contribuir a intentos fallidos de dejar de fumar.<sup>(526,527)</sup> A pesar de estas condiciones adversas, si se dedica tiempo y recursos efectivos a dejar de fumar, se han reportado tasas de abandono a largo plazo del 14% al 27%.<sup>(527)</sup>



- ### Identificar y reducir la exposición a factores de riesgo
- Figura 3.3
- Las intervenciones para dejar de fumar deben llevarse a cabo activamente en todas las personas con EPOC (**Evidencia A**)
  - Se debe recomendar ventilación eficiente, cocinas no contaminantes e intervenciones similares (**Evidencia B**)
  - Los médicos deben aconsejar a los pacientes que eviten la exposición continua a irritantes potenciales, si es posible (**Evidencia D**)

## Breves estrategias para ayudar al paciente que desea dejar de fumar

Figura 3.4

<b>PREGUNTAR</b>	Identificar sistemáticamente a todos los consumidores de tabaco en cada visita <i>Aplicar un sistema a nivel general en la consulta que asegure que, a CADA paciente y en CADA visita en la clínica, se le pregunte por el consumo de tabaco y que se documente la respuesta</i>
<b>ACONSEJAR</b>	Recomendar fuertemente a los consumidores de tabaco que dejen de fumar <i>De un modo claro, intenso y personalizado, recomendar a todos los consumidores de tabaco dejar de fumar</i>
<b>EVALUAR</b>	Identificar la voluntad y el fundamento del deseo del paciente de hacer un intento de dejar de fumar <i>Preguntar a cada consumidor de tabaco si desea hacer un intento de dejar de fumar en esta ocasión (por ejemplo, en los próximos 30 días)</i>
<b>AYUDAR</b>	Prestar ayuda al paciente que va a dejar de fumar <i>Ayudar al paciente con el plan para dejar de fumar; proporcionar consejos prácticos; proporcionar un apoyo social dentro del tratamiento; ayudar al paciente a obtener un apoyo social fuera del tratamiento; recomendar el uso de una farmacoterapia aprobada, excepto en circunstancias especiales; proporcionar materiales de apoyo</i>
<b>ORGANIZAR</b>	Programar el contacto de seguimiento <i>Programar el contacto de seguimiento, en persona o telefónicamente</i>

Como ocurre con todos los fumadores, el tratamiento para dejar de fumar en personas con EPOC debe adaptarse a las necesidades individuales y al nivel de dependencia del tabaco. Existe evidencia de que una combinación de asesoramiento y farmacoterapia es el tratamiento para dejar de fumar más eficaz para las personas con EPOC.<sup>(527-529)</sup> La complejidad del proceso para dejar de fumar está determinada en gran medida por la adicción a la nicotina. Por lo tanto, se debe realizar una evaluación precisa de la dependencia de la nicotina en todos los pacientes. Algunos indicadores de alta dependencia de la nicotina son: fumar dentro de los 30 minutos posteriores a despertarse, fumar por la noche, consumir  $\geq 20$  cigarrillos por día, una puntuación de 7 a 10 en la escala de Fagerström o de 5 a 6 en el Índice de Intensidad del Tabaquismo.<sup>(530,531)</sup>

Además de los enfoques individuales para dejar de fumar, las prohibiciones legislativas de fumar son efectivas para aumentar las tasas de abandono y reducir el daño causado por la exposición al humo de segunda mano.<sup>(532)</sup>

### Intervenciones de asesoramiento

Un programa de intervención de cinco pasos (**Figura 3.4**)<sup>(533-535)</sup> proporciona un marco estratégico útil para guiar a los proveedores de atención médica interesados en ayudar a sus pacientes a dejar de fumar.<sup>(533,535,536)</sup> Cuando sea posible, se debe derivar al paciente a un programa integral para dejar de fumar que incorpore técnicas de cambio de comportamiento que mejoren la motivación y la confianza del paciente, su educación e intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Las recomendaciones para tratar el consumo y la dependencia del tabaco se resumen en la **Figura 3.5**.<sup>(533)</sup> Dado que la dependencia del tabaco es una enfermedad crónica,<sup>(533,535)</sup> los médicos deben reconocer que la recaída es común y refleja la naturaleza crónica de la dependencia y la adicción, y no representa un fracaso por parte del paciente o del médico.

El asesoramiento brindado por médicos y otros profesionales de la salud aumenta significativamente las tasas de abandono del hábito tabáquico en comparación con las estrategias autoiniciadas.<sup>(537)</sup> Incluso períodos breves (de tres minutos) de asesoramiento para instar a un fumador a dejar de fumar mejoran las tasas de abandono del hábito de fumar.<sup>(537)</sup>

En pacientes con EPOC, un metaanálisis en red mostró una tendencia a que el asesoramiento para dejar de fumar por sí

solo es superior a la atención habitual.<sup>(538)</sup> Otro estudio informó de una tasa de abstinencia continua durante un año del 1,4% para la atención habitual, del 2,6% para el mínimo asesoramiento (<90 min), del 6% para el asesoramiento intensivo (≥90 min) y del 12,3% para el asesoramiento intensivo más farmacoterapia.<sup>(528)</sup> Sin embargo, sigue habiendo controversia sobre si el asesoramiento individual más intensivo es más eficaz cuando se combina con farmacoterapia.<sup>(538)</sup>

## Tratamiento del tabaquismo y la dependencia

Figura 3.5

### Principales hallazgos y recomendaciones del Panel de Guías de Práctica Clínica sobre Uso y Dependencia del Tabaco

- La dependencia del tabaco es un trastorno crónico que justifica un tratamiento repetido hasta que se alcanza una abstinencia a largo plazo o permanente.
- Existen tratamientos eficaces para la dependencia del tabaco que se deben ofrecer a todos los fumadores.
- Los clínicos y los sistemas de prestación de la asistencia sanitaria deben aplicar de manera uniforme una identificación, documentación y tratamiento de todos los fumadores en cada visita.
- Un consejo breve para dejar de fumar es eficaz y debe ofrecerse a todos los fumadores en cada contacto con un profesional de la salud.
- Existe una fuerte relación dosis-respuesta entre la intensidad del consejo sobre la dependencia del tabaco y su efectividad.
- Hay tres tipos de consejos que han resultado especialmente eficaces: consejos prácticos, apoyo social de la familia y amigos como parte del tratamiento, y apoyo social organizado fuera del tratamiento.
- La farmacoterapia de primera línea para la dependencia del tabaco (vareniclina, bupropión de liberación sostenida, chicle de nicotina, inhalador de nicotina, pulverizador nasal de nicotina y parche de nicotina) son eficaces y debe prescribirse como mínimo una de estas medicaciones si no hay contraindicaciones para ello.
- Los programas de incentivos económicos para dejar de fumar pueden facilitar el abandono de tabaco.
- Los tratamientos para la dependencia del tabaco son intervenciones con una relación coste-efectividad favorable.

## Contaminación atmosférica en espacios interiores y exteriores

Reducir la exposición a la contaminación del aire en interiores y exteriores requiere una combinación de políticas públicas, recursos locales y nacionales, cambios culturales y medidas de protección tomadas por pacientes individuales. La reducción de la exposición al humo del combustible de biomasa es un objetivo fundamental para reducir la prevalencia de la EPOC en todo el mundo. La ventilación eficiente, cocinas no contaminantes e intervenciones similares son factibles y deben recomendarse.<sup>(8,9)</sup>

## Exposiciones laborales

No hay estudios que demuestren que las intervenciones que reducen las exposiciones laborales disminuyan la carga de la EPOC, pero parece lógico aconsejar a los pacientes que eviten de ser posible las exposiciones continuas a irritantes potenciales como polvos, humos y gases.

# Vacunaciones

Las personas con EPOC deben recibir todas las vacunas recomendadas de acuerdo con las guías locales pertinentes (Figura 3.6).

## Vacuna contra la influenza

La vacunación contra la influenza puede reducir la enfermedad grave (como las infecciones del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización)<sup>(539)</sup> y la muerte en pacientes con EPOC.<sup>(540-543)</sup> Solo unos pocos estudios han evaluado las exacerbaciones y han mostrado una reducción significativa en el número total de exacerbaciones por sujetos vacunados en comparación con los que recibieron placebo.<sup>(540)</sup> Se recomiendan las vacunas que contienen virus muertos o vivos inactivados<sup>(544)</sup> ya que son más efectivas en pacientes ancianos con EPOC.<sup>(545)</sup> Los resultados de un estudio poblacional sugirieron que los pacientes con EPOC, en particular los ancianos, tenían un riesgo reducido de cardiopatía isquémica cuando se vacunaron con la vacuna contra la influenza durante muchos años.<sup>(546)</sup> La aparición de reacciones adversas es generalmente leve y transitoria.

## Vacunas antineumocócicas

La vacuna antineumocócica conjugada (PCV20 o PCV15) y la vacuna antineumocócica polisacárida (PPSV23) están aprobadas para adultos  $\geq 65$  años. También están aprobadas para adultos de 19 a 64 años si tienen una afección médica subyacente, como una enfermedad pulmonar crónica (que incluye EPOC, enfisema y asma), tabaquismo, trasplante de órganos sólidos, etc. La vacunación antineumocócica se recomienda universalmente para adultos en estos grupos de edad, si nunca han recibido previamente una vacuna antineumocócica conjugada, o si se desconoce su historial previo de vacunación antineumocócica. La recomendación actual es PCV15 seguida de PPSV23 o una dosis de PCV20.<sup>(547)</sup> Los adultos que solo han recibido PPSV23 pueden recibir una PCV (ya sea PCV20 o PCV15)  $\geq 1$  año después de su última dosis de PPSV23 (Figura 3.6).

### Vacunación para la EPOC estable

Figura 3.6

- Se recomienda la vacunación antigripal en personas con EPOC (**Evidencia B**).
- La OMS y el CDC recomiendan la vacunación contra el SARS-CoV-2 (COVID-19) para las personas con EPOC (**Evidencia B**).
- Los CDC recomiendan una dosis de la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente (PCV20); o una dosis de la vacuna antineumocócica conjugada 15-valente (PCV15) seguida de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23) en personas con EPOC (**Evidencia B**).
- La vacunación antineumocócica ha mostrado reducir la incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad y las exacerbaciones en personas con EPOC (**Evidencia B**).
- Los CDC recomiendan la nueva vacuna frente al virus sincitial respiratorio (VSR) en personas mayores de 60 años y/o con enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas (**Evidencia A**).
- Los CDC recomiendan la vacuna Tdap (dTAP/dTPa) para proteger frente a pertussis (tos ferina) en personas con EPOC que no fueron vacunadas en la adolescencia (**Evidencia B**) y la vacuna contra el herpes zóster para proteger contra el herpes zóster en adultos con EPOC  $\geq 50$  años (**Evidencia B**).

Los datos específicos sobre los efectos de PPSV y PCV en personas con EPOC son limitados.<sup>(548)</sup> Una revisión sistemática de las vacunas en pacientes con EPOC identificó doce estudios aleatorizados para su inclusión y observó que la vacunación antineumocócica polivalente inyectable brinda una protección significativa contra la neumonía adquirida en la comunidad, aunque ninguna evidencia indica que la vacunación redujera el riesgo de neumonía neumocócica confirmada, que era un evento relativamente raro. La vacunación redujo la probabilidad de una exacerbación de la EPOC y la evidencia de calidad

moderada sugiere los beneficios de la vacunación antineumocócica en pacientes con EPOC. La evidencia fue insuficiente para la comparación de diferentes tipos de vacunas antineumocócicas.<sup>(549)</sup> Se ha demostrado que la PPSV23 reduce la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con EPOC <65 años, con un FEV1 <40% del valor de referencia o con comorbilidades (especialmente comorbilidades cardíacas).<sup>(550)</sup> Se ha demostrado que la PCV13 exhibe al menos la misma o mayor inmunogenicidad que la PPSV23 hasta dos años después de la vacunación en pacientes con EPOC.<sup>(551)</sup> En un amplio ECA, la PCV13 demostró una eficacia significativa para la prevención de la neumonía adquirida en la comunidad tipo vacuna (45,6%) y la enfermedad neumocócica invasiva tipo vacuna (75%) entre adultos ≥65 años, con una eficacia que persistió durante al menos 4 años.<sup>(552)</sup>

Un estudio de cohorte comparó la efectividad de la PPSV23 y la PCV13 en pacientes con EPOC durante un seguimiento de 5 años. Aunque ambas vacunas tienen efectos clínicos comparables durante el primer año después de la vacunación, la PCV13 mostró una eficacia clínica persistente durante el período de seguimiento de 5 años. Se registró neumonía al año 5 después de la vacunación en el 47% de los pacientes del grupo PPSV23, frente al 3,3% de los pacientes del grupo PCV13 ( $p < 0,001$ ). Se demostró un efecto similar en la reducción de las exacerbaciones de la EPOC.<sup>(553)</sup>

La PCV15, PCV20 o PPSV23 se pueden coadministrar con la vacuna contra la influenza en un programa de inmunización de adultos, ya que se ha demostrado que la administración concomitante (PCV15 o PPSV23 y QIV [Fluarix], PCV20 y QIV adyuvante [Fluad]) es inmunógena y segura.<sup>(554)</sup>

### Vacuna contra el virus sincitial respiratorio (VSR)

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de EE. UU. y la Comisión Europea recomiendan el uso de la nueva vacuna bivalente basada en proteína F de prefusión<sup>(555)</sup> y la vacuna de prefusión con proteína F<sup>(556)</sup> contra el virus sincitial respiratorio (VSR) para individuos de 60 años y más. Los adultos con mayor riesgo de contraer una enfermedad grave por VSR incluyen adultos con enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas, compromiso inmunológico y aquellos que viven en hogares de ancianos o centros de atención a largo plazo. El CDC estima que cada año el VSR causa aproximadamente entre 60.000 y 160.000 hospitalizaciones y entre 6000 y 10.000 muertes entre adultos mayores.<sup>(557,558)</sup>

### Otras vacunas

En adultos con EPOC, los Centros para el Control de Enfermedades de EE. UU. (CDC) recomiendan la vacuna Tdap (también llamada dTaP/dTPa) para proteger contra la pertussis (tos ferina), el tétanos y la difteria, en aquellos que no fueron vacunados en la adolescencia, así como el uso rutinario de la vacuna contra el herpes zóster.<sup>(559,560)</sup> Las personas con EPOC deben vacunarse contra la COVID-19 de acuerdo con las recomendaciones nacionales.<sup>(561)</sup>

---

## TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA LA EPOC ESTABLE

---

Proponemos una estrategia personalizada para iniciar el tratamiento en función del nivel de síntomas y el riesgo de exacerbaciones. El tratamiento se puede escalar/desescalar en función de la presencia de los síntomas predominantes (rasgos tratables) de disnea y la limitación al ejercicio, y la persistencia de las exacerbaciones durante la terapia de mantenimiento. La base de estas recomendaciones, que proponen una estrategia organizada del tratamiento, proviene en parte de la evidencia generada a partir de ensayos controlados aleatorizados. Sin embargo, dado que estas recomendaciones están destinadas a respaldar la toma de decisiones del médico, también incorporan el asesoramiento de expertos basado en la experiencia clínica.

La terapia farmacológica inicial debe basarse en el grupo GOLD del paciente (**Figura 3.7**). Se debe ofrecer a los pacientes orientación sobre el automanejo de la disnea, la conservación de energía, el manejo del estrés, y entregarles un plan de acción por escrito (**Figura 3.13**). Las comorbilidades también deben ser tratadas según recomendaciones específicas, independientemente de la presencia de EPOC (**Figura 3.2**).

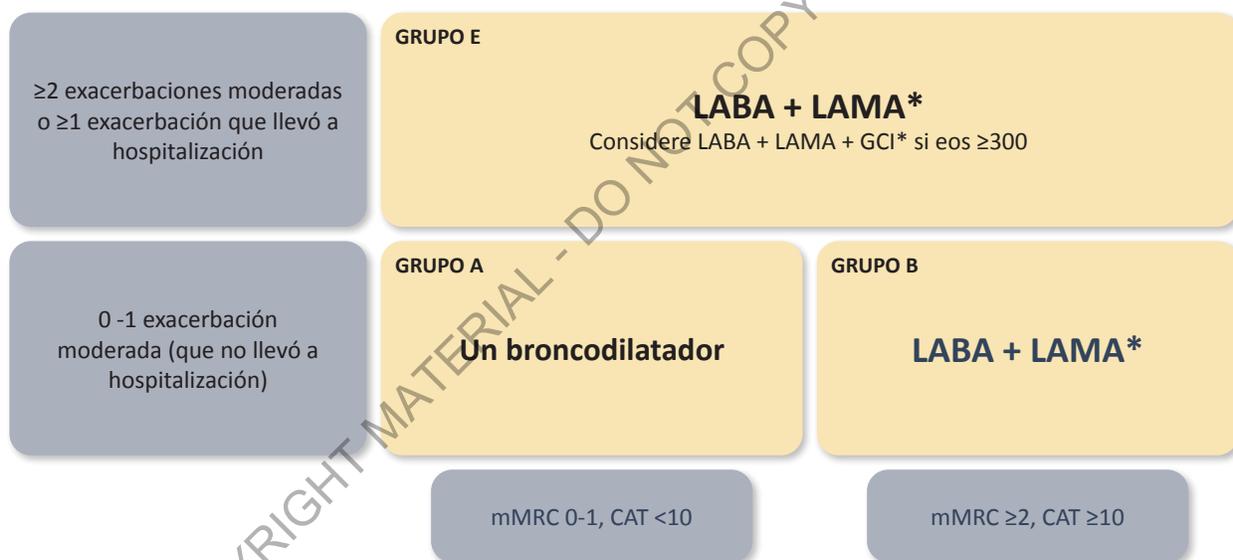
Los pacientes deben tener seguimiento después de un intervalo adecuado (más corto en pacientes más graves y más largo en los menos graves) evaluando el nivel de síntomas (usando las puntuaciones CAT o mMRC) y la frecuencia de exacerbaciones. Es importante evaluar el efecto del tratamiento, los posibles efectos adversos, y reevaluar las comorbilidades.

En cada visita médica es necesario verificar la técnica de inhalación; la adherencia a la terapia prescrita (tanto farmacológica como no farmacológica); el consumo de tabaco y la exposición continua a factores de riesgo. Es importante fomentar la actividad física y considerar la derivación para rehabilitación pulmonar. La necesidad de oxigenoterapia, soporte respiratorio no invasivo, reducción del volumen pulmonar y enfoques paliativos también deben considerarse individualmente, y actualizar el plan de acción en consecuencia. La espirometría debe repetirse al menos una vez al año y si el paciente ya está recibiendo tratamiento broncodilatador, este no debe interrumpirse para realizar la espirometría.

No se hace más referencia a la superposición de asma y EPOC (ACO), sino que se destaca que el asma y la EPOC son trastornos diferentes, aunque pueden compartir algunos rasgos tratables y características clínicas comunes (p. ej., eosinofilia, cierto grado de reversibilidad). El asma y la EPOC pueden coexistir en un paciente individual. Si se sospecha un diagnóstico concomitante de asma, la farmacoterapia debe seguir principalmente las recomendaciones para el asma.

## Tratamiento farmacológico inicial

Figura 3.7



\*un inhalador único puede resultar más conveniente y efectivo que múltiples inhaladores  
 El término exacerbaciones se refiere al número de exacerbaciones por año; eos: recuento de eosinófilos en sangre en células por microlitro; mMRC, Cuestionario Modificado del *British Medical Research Council*; CAT™, *COPD Assessment Test*™.

# Algoritmos para el inicio y seguimiento del tratamiento farmacológico

Más adelante en el **Capítulo 3**, en la sección titulada “**Resumen de la evidencia: Farmacoterapia**”, se proporciona más información sobre la evidencia que sustenta estas recomendaciones.

## **Manejo farmacológico inicial**

En la **Figura 3.7** se muestra una propuesta para el **INICIO** del manejo farmacológico de la EPOC según la evaluación individualizada de los síntomas y el riesgo de exacerbación siguiendo el esquema ABE, y teniendo en cuenta también el recuento de eosinófilos en sangre. Es un intento de proporcionar orientación clínica. No existe evidencia de alta calidad, como ensayos controlados aleatorizados, que respalden las estrategias de tratamiento farmacológico inicial en pacientes con EPOC recién diagnosticados.

### **Grupo A**

▶ A todos los pacientes del Grupo A se les debe ofrecer un tratamiento broncodilatador en función de su efecto sobre la disnea. Puede ser un broncodilatador de acción corta o prolongada. Si está disponible y es asequible, la opción preferida es un broncodilatador de acción prolongada, excepto en pacientes con disnea muy ocasional.

▶ Esto se debe continuar si se documenta el beneficio.

### **Grupo B**

▶ El tratamiento debe iniciarse con una combinación LABA+LAMA. Se ha demostrado en un ECA que en pacientes con  $\leq 1$  exacerbación moderada en el año anterior al estudio y un  $CAT^{TM} \geq 10$ , LABA+LAMA es superior a un LAMA para varios criterios de valoración.<sup>(562)</sup> Por lo tanto, siempre que no haya aspectos relacionados con disponibilidad, costo y efectos secundarios, LABA+LAMA es la opción farmacológica inicial recomendada.

▶ Si una combinación de LABA+LAMA no se considera apropiada, no hay evidencia para recomendar una clase de broncodilatadores de acción prolongada sobre otra (LABA o LAMA) para el alivio inicial de los síntomas en este grupo de pacientes. En el paciente individual, la elección dependerá de la percepción del alivio de los síntomas por parte del paciente.

▶ Es probable que los pacientes del grupo B tengan comorbilidades que pueden sumarse a su sintomatología e impactar en su pronóstico. Estas posibilidades deben ser investigadas y tratadas siguiendo las guías nacionales e internacionales.<sup>(563,564)</sup>

### **Grupo E**

▶ Una revisión sistemática de Cochrane y un metaanálisis en red que compararon la terapia de combinación dual versus monoterapia broncodilatadora de acción prolongada, mostraron que la combinación LABA+LAMA fue el grupo de tratamiento mejor calificado para reducir las exacerbaciones de la EPOC.<sup>(565)</sup> Por lo tanto, siempre que no haya problemas con respecto a la disponibilidad, el costo y los efectos secundarios, LABA+LAMA es la opción preferida para la terapia inicial en pacientes del grupo E.

▶ No se recomienda el uso de LABA+GCI en la EPOC. En caso de indicación para un GCI, se ha demostrado que LABA+LAMA+GCI es superior a LABA+GCI y, por lo tanto, es la opción preferida.<sup>(448,566)</sup>

▶ Considerar LABA+LAMA+GCI en el grupo E si el recuento de eosinófilos es  $\geq 300$  células/ $\mu$ l (recomendación práctica). Tal y como se describe más adelante en este capítulo, el efecto de los GCI en la prevención de las exacerbaciones se correlaciona con el recuento de eosinófilos en sangre. Dado que no hay datos directos en la literatura sobre el inicio del tratamiento de triple terapia en pacientes recién diagnosticados, creemos que existe una justificación para reservar este tratamiento para pacientes con un recuento elevado de eosinófilos ( $\geq 300$  células/ $\mu$ l).

► Si los pacientes con EPOC tienen asma concomitante, deben ser tratados como pacientes con asma. Bajo estas circunstancias, el uso de un GCI es obligatorio.

Se deben prescribir broncodilatadores de rescate de acción corta a todos los pacientes para el alivio inmediato de los síntomas.

Después de la implementación de la terapia, se debe reevaluar a los pacientes para determinar si han logrado los objetivos del tratamiento y se debe identificar cualquier barrera para un tratamiento exitoso (**Figura 3.8**). Después de la revisión de la respuesta del paciente al inicio del tratamiento, es posible que sea necesario realizar ajustes.

Esto se guía por los principios de primero **revisar** y **evaluar**, luego **ajustar** si es necesario (**Figura 3.8**):

► **Revisar**

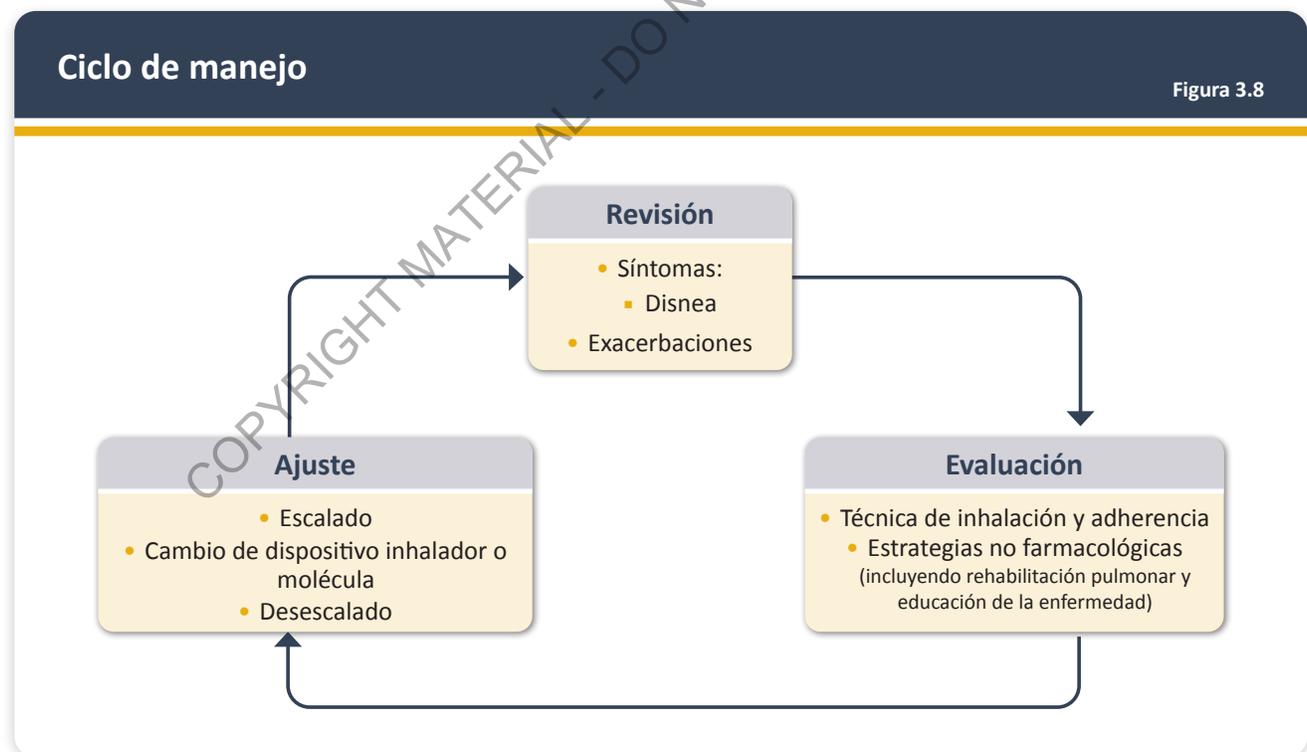
- Revise los síntomas (disnea) y el riesgo de exacerbación (antecedentes, recuento de eosinófilos en sangre).

► **Evaluar**

- Evalúe la técnica y la adherencia al inhalador, y el papel de las estrategias no farmacológicas (que se trataron previamente en este capítulo).

► **Ajustar**

- Ajuste el tratamiento farmacológico, incluida la escalada o la desescalada. Se puede considerar apropiado cambiar el dispositivo inhalador o los principios activos de la misma clase (por ejemplo, utilizando un broncodilatador de acción prolongada diferente). Cualquier cambio en el tratamiento requiere una revisión posterior de la respuesta clínica, incluyendo los efectos secundarios.



### **Manejo farmacológico de seguimiento**

Se proporciona un algoritmo separado para el tratamiento de **SEGUIMIENTO**, en el que la gestión se basa en dos rasgos tratables clave: persistencia de disnea y aparición de exacerbaciones (**Figura 3.9**). Estas recomendaciones de seguimiento están diseñadas para facilitar el manejo de los pacientes que reciben tratamiento(s) de mantenimiento, ya sea

inmediatamente después del tratamiento inicial o después de años de seguimiento. Estas recomendaciones incorporan evidencia reciente de ensayos clínicos y el uso de recuentos de eosinófilos en sangre periférica como biomarcador para guiar el uso de la terapia con GCI para la prevención de exacerbaciones (ver información más detallada sobre el recuento de eosinófilos en sangre como predictor de los efectos de los GCI más adelante en el **Capítulo 3**).

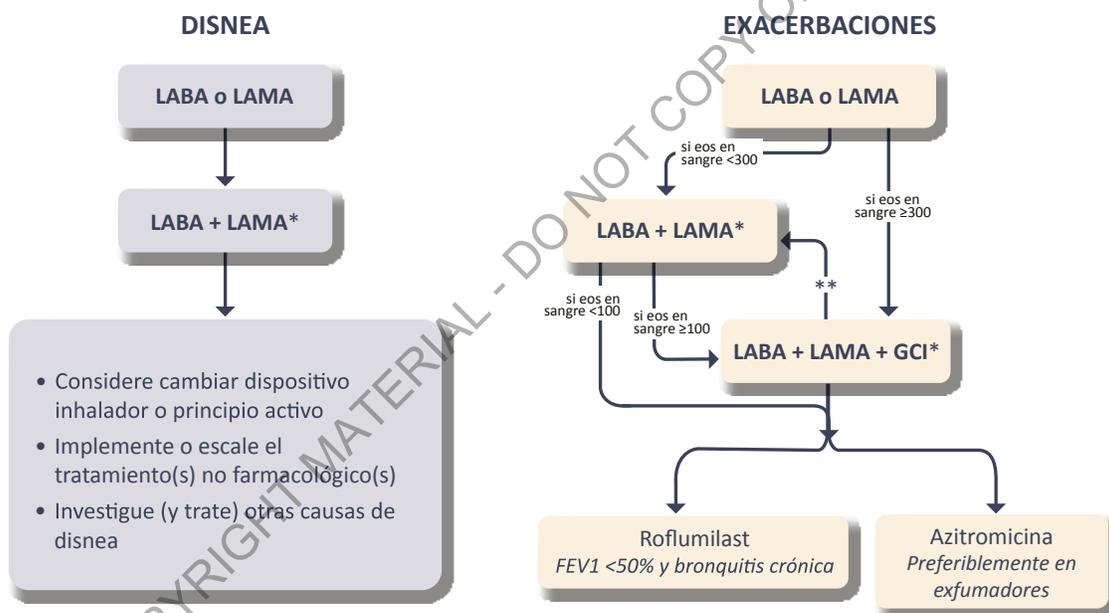
## Tratamiento farmacológico de seguimiento

Figura 3.9

**1 SI LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL ES APROPIADA, MANTENERLO.**

**2 SI NO:**

- Compruebe la adherencia, técnica de inhalación y posibles comorbilidades causantes de interferencias
- Considere el “riesgo tratable” objetivo predominante (disnea o exacerbaciones)
  - Emplee la vía de las exacerbaciones si se necesitan tratar tanto las exacerbaciones como la disnea
- Sitúe al paciente en la casilla correspondiente al tratamiento actual y siga las indicaciones
- Evalúe la respuesta, ajuste y revise
- Estas recomendaciones no dependen de la evaluación ABE empleada al momento del diagnóstico



\*El uso de un inhalador único es más conveniente y efectivo que múltiples dispositivos.

\*\*Considere desescalar los esteroides inhalados si se presenta algún efecto secundario como neumonía. En caso de que los niveles de eosinófilos en sangre sean  $>300$  células/ $\mu$ l, el riesgo de tener una exacerbación es mayor. El término exacerbaciones se refiere al número de exacerbaciones por año.

La **Figura 3.9** sugiere estrategias de escalada y desescalada basadas en la eficacia y en los datos de seguridad. La respuesta a la intensificación del tratamiento siempre debe revisarse. Los pacientes en los que se considere la modificación del tratamiento, en particular la desescalada, este se debe realizar bajo una estrecha supervisión médica. Somos plenamente conscientes de que la intensificación del tratamiento no se ha probado de forma sistemática; los ensayos de desescalada también son limitados y solo incluyen GCI.

El algoritmo de tratamiento farmacológico de seguimiento (**Figura 3.9**) se puede aplicar a cualquier paciente que ya esté con tratamiento(s) de mantenimiento, independientemente del grupo GOLD asignado al inicio del tratamiento. Se

debe evaluar la necesidad de tratar principalmente la disnea/limitación al ejercicio o prevenir las exacerbaciones. Si se considera necesario un cambio de tratamiento, seleccione el algoritmo correspondiente para disnea (columna izquierda de la **Figura 3.9**) o exacerbaciones (columna derecha de la **Figura 3.9**); el algoritmo de exacerbación también debe usarse para pacientes que requieren un cambio en el tratamiento tanto para la disnea como para las exacerbaciones. Identifique qué casilla corresponde al tratamiento actual del paciente y siga el algoritmo sugerido.

### Disnea

► Para pacientes con disnea persistente o limitación al ejercicio estando tratados con un broncodilatador en monoterapia,<sup>(567)</sup> se recomienda el uso de dos broncodilatadores de acción prolongada.

- Si la adición de un segundo **broncodilatador** de acción prolongada no mejora los síntomas, sugerimos considerar cambiar el dispositivo inhalador o los principios activos.

► En todos los estadios, la disnea debida a otras causas (no EPOC) debe investigarse y tratarse adecuadamente. Deben considerarse la técnica de inhalación y la adherencia como causas de una respuesta inadecuada al tratamiento. También se debe considerar la rehabilitación.

### Exacerbaciones

► Para pacientes con exacerbaciones persistentes en monoterapia con broncodilatadores, se recomienda escalar a LABA+LAMA.

► En pacientes que desarrollan más exacerbaciones con la terapia con **LABA+LAMA**, sugerimos la escalada a **LABA+LAMA+GCI**. Se puede observar una respuesta beneficiosa después de la adición de GCI con recuentos de eosinófilos en sangre  $\geq 100$  células/ $\mu\text{l}$ , con una mayor magnitud de respuesta más probable con recuentos de eosinófilos más altos.<sup>(448)</sup>

► En pacientes tratados con LABA+LAMA+GCI (o aquellos con eos  $< 100$  células/ $\mu\text{l}$ ) que todavía tienen exacerbaciones, se pueden considerar las siguientes opciones:

- **Añadir roflumilast.** Esto se puede considerar en pacientes con un FEV1  $< 50\%$  del predicho y bronquitis crónica particularmente si han experimentado al menos una hospitalización por una exacerbación en el año anterior.<sup>(569,570)</sup>
- **Añadir un macrólido.** La mejor evidencia disponible que existe es para el uso de azitromicina, especialmente en aquellos que no son fumadores actuales.<sup>(571,572)</sup> La consideración del desarrollo de organismos resistentes debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones.
- **Retirar los GCI** se puede considerar si ocurre desarrollo de neumonía o de cualquier otro efecto adverso considerable. Si el recuento de eosinófilos en sangre es  $\geq 300$  células/ $\mu\text{l}$ , es más probable que la desescalada se asocie al desarrollo de exacerbaciones.<sup>(573,574)</sup> Considere cuidadosamente la dosis de GCI utilizada para reducir el potencial de efectos secundarios relacionados con GCI que son más frecuentes a dosis más altas.

### Pacientes bajo tratamiento con LABA+GCI

► Si un paciente con EPOC y **sin características de asma** ha sido tratado, por cualquier motivo, con LABA+GCI y está bien controlado en términos de síntomas y exacerbaciones, la continuación con LABA+GCI es una opción. Sin embargo, si el paciente tiene:

- **Exacerbaciones adicionales:** el tratamiento debe escalar a LABA+LAMA+GCI si el recuento de eosinófilos en sangre es  $\geq 100$  células/ $\mu\text{l}$  o cambiar a LABA+LAMA si es  $< 100$  células/ $\mu\text{l}$ .
- **Síntomas mayores:** se debe considerar el cambio a LABA+LAMA.

## Manejo de la terapia inhalada

La mayoría de los medicamentos utilizados para tratar la EPOC se inhalan. Por lo tanto, el uso apropiado de los dispositivos inhaladores es crucial para optimizar la relación riesgo-beneficio de la terapia inhalada. Alcanzar este objetivo requiere elegir el dispositivo adecuado, proporcionar educación, verificar el uso del inhalador regularmente y, cuando sea necesario, adaptar la educación y el dispositivo (**Figura 3.10**).

- Cuando un tratamiento se administra por vía inhalatoria, no es posible sobreenfatizar la importancia de la educación y el entrenamiento en la técnica del dispositivo inhalador.
- La elección del dispositivo inhalador debe individualizarse y dependerá del acceso, el coste, el prescriptor y, lo más importante, la capacidad para el uso y preferencia del paciente.
- Es esencial proporcionar las instrucciones adecuadas y mostrar al paciente la técnica de inhalación correcta cuando se prescribe un dispositivo, con el objetivo de garantizar que la técnica de uso del inhalador sea correcta, y deberá volver a verificarse en cada visita que los pacientes continúan utilizando el inhalador adecuadamente.
- La técnica de uso del inhalador (y la adherencia al tratamiento) debe evaluarse antes de llegar a la conclusión de que el tratamiento actual es insuficiente.

Actualmente existen al menos 33 terapias inhaladas diferentes que contienen distintos broncodilatadores (tanto de acción corta como prolongada) y corticosteroides inhalados (GCI) solos o en combinación (**Figura 3.18**). Además, hay disponibles al menos 22 dispositivos de inhalación diferentes,<sup>(112)</sup> incluyendo nebulizadores, inhaladores de dosis medida presurizados (pMDI) utilizados con o sin inhalocámara de retención con válvula (VHC)/espaciadores, MDI accionados por la respiración (BAI), inhaladores de bajo flujo (SMI) e inhaladores de polvo seco (DPI)<sup>(576)</sup> En los DPI multidosis, el polvo está contenido en un reservorio o en blísters individuales.<sup>(576)</sup> Hay más información disponible sobre los dispositivos de inhalación en el sitio web *Asthma + Lung UK*.<sup>(577)</sup>

Los dispositivos difieren en su tamaño y portabilidad. También difieren en el número de pasos necesarios para prepararlos,<sup>(578)</sup> en la fuerza necesaria para cargarlos o accionarlos,<sup>(579)</sup> en el tiempo que se tarda en dispensar el fármaco, y en la necesidad de limpieza y mantenimiento, así como en la maniobra inspiratoria necesaria para utilizarlos con eficacia.<sup>(576)</sup> El mayor número de pasos reduce la facilidad de uso y la probabilidad de que los pacientes usen el inhalador correctamente.<sup>(580)</sup> También puede haber diferencias bastante significativas en la huella de carbono de los dispositivos que reflejan si contienen o no un gas propulsor, de qué están hechos, cómo se fabrican y si se pueden reutilizar o reciclar.<sup>(581)</sup> El uso adecuado de un inhalador tiene un impacto ambiental positivo a través de la reducción de las exacerbaciones y su huella de CO<sub>2</sub> (especialmente cuando se requiere hospitalización).<sup>(581)</sup> Los inhaladores inteligentes incorporan sensores que detectan la fecha y hora de uso y, para algunos, flujo inspiratorio y volumen inspirado. Estos permiten la identificación de problemas y la retroalimentación en tiempo real<sup>(582)</sup> y pueden proporcionar datos objetivos sobre la adherencia y la técnica.<sup>(583,584)</sup>

Las partículas >5 micras ( $\mu\text{m}$ ) tienen más probabilidades de depositarse en la orofaringe. Para la administración de fármacos a las vías respiratorias inferiores y pulmones, el tamaño de las partículas (diámetro aerodinámico) puede ser fino (2-5  $\mu\text{m}$ ) o extrafino (<2  $\mu\text{m}$ ), lo que influye en la fracción respirable total (partículas <5  $\mu\text{m}$ ) y la cantidad y el sitio de depósito del fármaco (más depósito periférico con partículas ultrafinas).<sup>(576)</sup> El flujo inspiratorio, la aceleración del flujo y el volumen inhalado son factores importantes para que los pacientes inhalen con éxito partículas de fármaco desde dispositivos portátiles en el tracto respiratorio inferior.<sup>(576,585)</sup> Los MDI y SMI requieren una inspiración lenta y profunda, mientras que los DPI requieren una inspiración contundente. Cada DPI tiene una resistencia interna única y los pacientes deben crear energía turbulenta dentro del dispositivo durante la inhalación para desagregar el polvo en partículas finas. Los prescriptores deben comprobar visualmente que el paciente puede inspirar con fuerza a través del dispositivo y, en caso de duda, comprobar el flujo inspiratorio de forma objetiva<sup>(586,587)</sup> o cambiar a un MDI+/-espaciador/VHC o SMI según la disponibilidad del fármaco y las características del paciente. Los errores en el flujo inspiratorio máximo subóptimo y en la técnica de inhalación se asociaron a mayor utilización de la atención médica relacionada con la EPOC y costos en pacientes que recibían terapia de mantenimiento con DPI.<sup>(588)</sup>

Los ensayos controlados aleatorizados no han identificado la superioridad de un dispositivo/formulación y no hay evidencia de superioridad de la terapia nebulizada sobre los dispositivos portátiles en pacientes que pueden usar estos dispositivos correctamente.<sup>(576)</sup> Sin embargo, los pacientes incluidos en estos ensayos suelen ser aquellos que dominan la técnica de inhalación y reciben educación y seguimiento adecuados con respecto a este tema y, por lo tanto, es posible que no reflejen la práctica clínica habitual. La terapia de combinación triple inhalada de dosis fija en un inhalador puede ayudar a mejorar el estado de salud en comparación con el tratamiento con múltiples inhaladores.<sup>(589)</sup>

### **Habilidad para usar el sistema de dispensación de forma correcta**

Hay instrucciones específicas disponibles para cada tipo de dispositivo.<sup>(576,577)</sup> En promedio, más de dos tercios de los pacientes cometen al menos un error al usar un dispositivo de inhalación.<sup>(590-593)</sup> Los estudios observacionales en estos pacientes muestran que, aunque el tipo y la frecuencia de los errores de inhalación varían entre dispositivos en función de sus características, no existe ningún dispositivo que evite la necesidad de explicar, demostrar y comprobar periódicamente la técnica de inhalación.<sup>(594-600)</sup> Los principales errores en el uso del dispositivo se relacionan con problemas con el flujo inspiratorio, la duración de la inhalación, la coordinación, la preparación de la dosis, la maniobra de exhalación antes de la inhalación y la retención de la respiración después de la inhalación de la dosis.<sup>(601)</sup>

La habilidad de los pacientes para usar los inhaladores correctamente se ve afectada por su capacidad cognitiva, destreza manual y habilidades de coordinación, el flujo inspiratorio que pueden lograr, el uso de diferentes tipos de dispositivos y la educación previa sobre la técnica del inhalador.<sup>(591,602)</sup> La mala técnica de inhalación y los errores al usar los dispositivos son más comunes con la edad avanzada,<sup>(603)</sup> pero es probable que esto se deba principalmente a variables de confusión como el deterioro cognitivo o la destreza manual reducida.<sup>(604,605)</sup> Los pMDI requieren suficiente fuerza en la mano para accionar el inhalador, y aunque los BAI se activan con la inhalación, requieren un cebado para el que se necesita cierto grado de fuerza.<sup>(579)</sup> Los pacientes con poca destreza pueden tener dificultades para cargar un DPI, especialmente si es necesario extraer las cápsulas de la lámina, insertarlas en el dispositivo o perforarlas antes de la administración.<sup>(579)</sup> Los temblores pueden hacer que se agite el dispositivo y se pierda la dosis.<sup>(606)</sup>

Si existe alguna duda de que el paciente no podrá usar un pMDI correctamente, se le debe recetar un VHC/espaciador; sin embargo, estos no son una panacea y hay evidencia de que el uso incorrecto de pMDI es más común en pacientes mayores si usan un VHC.<sup>(607)</sup> Los VHC actualmente disponibles varían en volumen de <50 a 750 ml<sup>(608)</sup> pero se ha demostrado que los VHC con volúmenes de 150 a 250 ml son tan efectivos como aquellos con volúmenes más grandes<sup>(609)</sup> aparte de ser más portátiles. Además de reducir las dificultades causadas por la mala coordinación y las maniobras inspiratorias con pMDI, los VHC aumentan el depósito pulmonar y reducen el depósito en la orofaringe, lo que es particularmente importante para minimizar el riesgo de candidiasis orofaríngea con pMDI que contienen corticosteroides.<sup>(576)</sup>

Los folletos incluidos en los empaques del dispositivo son insuficientes para proporcionar una educación adecuada a los pacientes sobre el uso del inhalador. Otras estrategias y herramientas, incluyendo entrenamiento físico y uso de videos o educación basada en la web, han demostrado ser efectivas para mejorar la técnica del inhalador en algunos pero no en todos los pacientes a corto plazo, pero los efectos parecen disminuir con el tiempo.<sup>(580)</sup> El uso de la estrategia de “enseñanza” (se les pide a los pacientes que muestren cómo se debe usar el dispositivo) parece ser particularmente efectivo.<sup>(610)</sup> Las intervenciones dirigidas por farmacéuticos, médicos, fisioterapeutas y enfermeras<sup>(611)</sup> así como el entrenamiento a los no profesionales sanitarios<sup>(612)</sup> pueden mejorar la técnica de inhalación y la adherencia en pacientes con EPOC. Al igual que en el asma, los inhaladores digitales podrían contribuir a mejorar la adherencia y la técnica de inhalación en pacientes con EPOC.<sup>(613)</sup>

### **Selección del dispositivo de inhalación**

Si un paciente está actualmente recibiendo terapia inhalada y puede usar su dispositivo actual correctamente, es mejor prescribir una nueva terapia en el mismo dispositivo. Si se requiere un nuevo dispositivo, ya sea porque el paciente no está usando correctamente el dispositivo actual o porque el medicamento no está disponible en el mismo dispositivo, se debe usar un proceso sistemático para seleccionar un sistema de administración y garantizar que el paciente pueda usarlo.

## Principios básicos para la elección del dispositivo de inhalación apropiado

Figura 3.11

- Disponibilidad del fármaco en el dispositivo
- Deben evaluarse y considerarse las habilidades del paciente, la satisfacción con los dispositivos actuales y anteriores, y las preferencias
- Debe minimizarse la cantidad de tipos de dispositivos diferentes para cada paciente. Idealmente, solo se debe usar un tipo de dispositivo
- El tipo de dispositivo no debe cambiarse en ausencia de una justificación clínica y sin la educación y seguimiento médico adecuados
- La toma de decisiones compartida es la estrategia más adecuada para la elección del dispositivo de inhalación
- Se debe tener en cuenta el estado cognitivo, la destreza y la fuerza del paciente
- Se debe evaluar la capacidad del paciente para realizar la maniobra de inhalación específica correcta para el dispositivo:
  - Los inhaladores secos son apropiados solo si el paciente puede inhalar con fuerza a través del dispositivo - si tiene dudas, evalúe objetivamente o elija un dispositivo alternativo
  - Los inhaladores de dosis medida y, en menor medida, los inhaladores de vapor suave requieren coordinación entre la activación del dispositivo y la inhalación, los pacientes deben poder realizar una inhalación lenta y profunda. Verifique visualmente que el paciente pueda inhalar lenta y profundamente desde el dispositivo; si tiene dudas, considere agregar un espaciador/VHC o elija un dispositivo alternativo
  - Para los pacientes que no pueden usar un MDI (con o sin espaciador/VHC), SMI o DPI, se debe considerar un nebulizador
- Otros factores a considerar incluyen tamaño, portabilidad, costo
- Los inhaladores inteligentes pueden ser útiles si hay problemas con la adherencia/persistencia o la técnica de inhalación (para dispositivos que pueden comprobarlo)
- Los médicos deben recetar solo dispositivos que ellos (y los demás miembros del equipo de atención) sepan cómo usar

La elección de un dispositivo inhalador depende de la disponibilidad del medicamento, las características del dispositivo, las capacidades y preferencias del paciente y el conocimiento de los profesionales de la salud que atienden al paciente sobre los dispositivos y su uso correcto. La elección final debe ser realizada conjuntamente por el prescriptor y el paciente utilizando una estrategia de toma de decisiones compartida. La **Figura 3.11** resume los principios fundamentales que se deben considerar para guiar la selección individualizada del dispositivo apropiado para un paciente determinado.

Los profesionales de la salud deben brindar una educación adecuada, incluyendo una demostración física, en video o en persona de la técnica adecuada y una verificación en vivo de que el paciente domina esta técnica. Es fundamental comprobar periódicamente (idealmente, en cada visita) que los pacientes siguen utilizando su dispositivo correctamente. La falta de dispositivos de placebo en las áreas clínicas es a menudo una limitación y una barrera para brindar instrucción de calidad sobre la técnica de los inhaladores a los pacientes. Animar al paciente a que traiga sus propios dispositivos a la clínica es una alternativa útil.

# TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC ESTABLE

El tratamiento no farmacológico es complementario al tratamiento farmacológico y debe formar parte del manejo integral de la EPOC.

Después de recibir un diagnóstico de EPOC, el paciente debe recibir más información sobre la afección. Los médicos deben enfatizar la importancia de un ambiente libre de humo, potenciar el cumplimiento de la medicación prescrita, garantizar una técnica de inhalación adecuada, promover la actividad física, prescribir vacunas y derivar a los pacientes a rehabilitación pulmonar.

## Algoritmos para el inicio y seguimiento del tratamiento no farmacológico

Algunas medidas no farmacológicas relevantes basadas en el grupo GOLD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO se resumen en la **Figura 3.12**.

Tratamiento no farmacológico de la EPOC*			
Grupo de pacientes	Esencial	Recomendado	Según lo indicado en las guías locales
<b>A</b>	Dejar de fumar (puede incluir tratamiento farmacológico)	Actividad física	Vacunación antigripal Vacunaciones COVID-19 Vacunación antineumocócica Vacunación tos ferina Vacunación herpes zóster Vacunación VRS
<b>B y E</b>	Dejar de fumar (puede incluir tratamiento farmacológico) Rehabilitación pulmonar	Actividad física	Vacunación antigripal Vacunaciones COVID-19 Vacunación antineumocócica Vacunación tos ferina Vacunación herpes zóster Vacunación VRS

\*Puede incluir tratamiento farmacológico

Las recomendaciones para el SEGUIMIENTO de los tratamientos no farmacológicos se basan en los rasgos tratables del paciente, por ejemplo, síntomas y exacerbaciones (**Figura 3.13**).

### 1. Si la respuesta al tratamiento inicial es apropiada, mantenerlo y ofrecer:

- Vacunación antigripal todos los años y otras vacunas recomendadas por las guías
- Educación en autogestión de la enfermedad
- Evaluación de los factores de riesgo conductuales tales como dejar de fumar (si aplica) y exposiciones ambientales

#### Asegurar

- El mantenimiento de un programa de ejercicio y actividad física regular
- Sueño adecuado y dieta saludable

### 2. Si no, considere la característica objetivo de tratar predominante

#### DISNEA

- Educación en autogestión (plan de acción por escrito) integrado con:
  - Estrategias de control de la disnea, técnicas de conservación de energía y estrategias para el manejo del estrés
- Programa de rehabilitación pulmonar (RP) y/o programas de ejercicios de mantenimiento posterior a RP

#### EXACERBACIONES

- Educación en autogestión (plan de acción por escrito) que será personalizado con respecto a:
  - Evitar factores agravantes
  - Cómo monitorizar/manejar el empeoramiento de los síntomas
  - Información de contacto en caso de una exacerbación
- Programa de rehabilitación pulmonar (RP) y/o programa de ejercicios de mantenimiento posterior a RP

**Todos los pacientes con EPOC avanzada deben ser considerados para cuidado terminal y paliativo** a fin de optimizar el control de síntomas y permitir a los pacientes y sus familiares la toma de decisiones informadas acerca del manejo futuro.

## Rehabilitación, educación y autogestión

### Rehabilitación pulmonar

La rehabilitación pulmonar se define como “una intervención integral basada en una evaluación exhaustiva del paciente seguida de terapias adaptadas al paciente que incluyen, entre otros, entrenamiento físico, educación e intervenciones de autogestión con el objetivo de cambiar el comportamiento, mejorar el estado físico y psicológico de las personas con enfermedades respiratorias crónicas y promover la adherencia a largo plazo a comportamientos que mejoran la salud”.<sup>(614)</sup>

Se debe alentar a los pacientes con una alta carga de síntomas y riesgo de exacerbaciones (Grupos B y E) a participar en un programa de rehabilitación formal que incluya el establecimiento de objetivos para el paciente, que esté diseñado y administrado de manera estructurada, teniendo en cuenta las características individuales de la EPOC y sus comorbilidades.<sup>(614-616)</sup> Esto incluye pacientes mayores, mujeres, pacientes vulnerables o que tienen comorbilidades como diabetes, asma o una afección dolorosa y que pueden tener menos probabilidades de ser remitidos a rehabilitación pulmonar.<sup>(617)</sup>

La rehabilitación pulmonar debe considerarse parte del tratamiento integrado del paciente y, por lo general, incluye una variedad de profesionales de la salud para garantizar una cobertura óptima de los muchos aspectos involucrados.<sup>(615)</sup> Los beneficios óptimos se logran con programas que duran de 6 a 8 semanas. La evidencia disponible indica que no existen

beneficios adicionales al extender la rehabilitación pulmonar a 12 semanas.<sup>(618)</sup> Se recomienda el entrenamiento con ejercicios supervisados al menos dos veces por semana, y esto puede incluir cualquier régimen de entrenamiento de resistencia, entrenamiento en intervalos, entrenamiento de resistencia/fuerza; idealmente, deberían incluirse las extremidades superiores e inferiores, así como ejercicios de caminar; también se pueden incorporar flexibilidad, entrenamiento de los músculos inspiratorios y estimulación eléctrica neuromuscular. En todos los casos, la intervención de rehabilitación (contenido, alcance, frecuencia e intensidad) debe individualizarse para maximizar las ganancias funcionales personales.<sup>(618)</sup> Cuando la intervención incluye retroalimentación (*feedback*) continua (como llamadas telefónicas, *biofeedback* proporcionada a través de podómetros u otros accesorios y el establecimiento progresivo de objetivos) pero el programa no está supervisado, no es más efectivo para mejorar la actividad física que un programa de caminata sin *feedback*.<sup>(619)</sup> Debe enfatizarse al paciente la importancia del cambio de comportamiento a largo plazo para mejorar la funcionalidad física y reducir el impacto psicológico de la EPOC.

### ***Evaluación y seguimiento de la rehabilitación pulmonar***

En cada participante de un programa de rehabilitación pulmonar se deben realizar una evaluación inicial y de los desenlaces para especificar los comportamientos individuales de un óptimo estilo de vida que no han sido adoptados por el paciente (incluyendo la motivación), los impedimentos de salud física y mental para el entrenamiento, los objetivos, las barreras, las capacidades, y cuantificar los logros que permitan identificar las áreas de mejora.

Las evaluaciones deben incluir:

- ▶ Historial detallado y examen físico
- ▶ Medida de la espirometría post broncodilatador
- ▶ Evaluación de la capacidad de ejercicio
- ▶ Medida del estado de salud e impacto de la disnea
- ▶ Evaluación de la fuerza de los músculos inspiratorios y espiratorios y de la fuerza de las extremidades inferiores en pacientes que sufren de atrofia muscular
- ▶ Discusión sobre los objetivos y expectativas individuales de los pacientes

Las dos primeras evaluaciones son importantes para establecer la adecuación inicial y el estado basal, pero no se utilizan en la evaluación de los desenlaces.

La tolerancia al ejercicio puede evaluarse mediante cicloergometría o ejercicio en cinta rodante con la medida de una serie de variables fisiológicas, incluyendo el consumo máximo de oxígeno, la frecuencia cardíaca máxima y el trabajo máximo realizado. Las pruebas estandarizadas a su propio ritmo y de marcha cronometrada (p. ej., distancia recorrida en la marcha de 6 minutos) son útiles en la práctica clínica, ya que requieren instalaciones mínimas y son relevantes para el funcionamiento rutinario. Las pruebas de marcha en lanzadera brindan información más completa que una prueba a ritmo propio y son más simples de realizar que una prueba en cinta rodante.<sup>(620)</sup> Las pruebas de caminata requieren al menos una sesión de práctica antes de que los datos puedan interpretarse.

Es importante no limitar la evaluación solo a estas medidas de resultado, sino recopilar información sobre el objetivo final de cada paciente (desenlaces relevantes o valorados), como los logros deseados en el trabajo, el hogar y el ocio al final del programa.

Se encuentran disponibles varios cuestionarios detallados para evaluar la calidad de vida y el estado de salud, incluyendo algunos diseñados específicamente para pacientes con enfermedades respiratorias. El estado de salud también puede evaluarse mediante instrumentos genéricos, aunque estos son menos sensibles al cambio que los cuestionarios específicos de enfermedades como el CAT™, CRQ o SGRQ. La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (de sus siglas en inglés, HADS)<sup>(621)</sup> y el Cuestionario para Pacientes de Evaluación de Trastornos Mentales en Atención Primaria (de sus siglas en inglés, PRIME-MD)<sup>(622)</sup> han sido utilizados para mejorar la identificación y el tratamiento de pacientes con ansiedad y depresión.

## Educación, autogestión y cuidado integral

La “educación” del paciente a menudo toma la forma de proveedores que brindan información y consejos, y asume que el conocimiento conducirá a un cambio de comportamiento. Aunque mejorar el conocimiento del paciente es un paso importante hacia el cambio de comportamiento, las sesiones didácticas grupales son insuficientes para promover las habilidades de autogestión y autocontrol de la enfermedad. Temas como dejar de fumar, uso correcto de dispositivos de inhalación, reconocimiento temprano de la exacerbación, toma de decisiones y acción, cuándo buscar ayuda, intervenciones quirúrgicas, consideración para la toma de decisiones anticipadas y otros, se tratarán mejor con intervenciones de autogestión. Es probable que la educación y la formación personalizadas y que tengan como objetivo mejorar la funcionalidad a largo plazo y los comportamientos de salud adecuados, beneficien más a los pacientes. Estos se abordan bajo autogestión.

### Educación

Los pacientes pueden tener sesiones educativas individuales y/o grupales. Durante las sesiones grupales, los pacientes participan en un aprendizaje activo y participativo del contenido del programa. Durante las interacciones uno a uno, se debe utilizar un estilo de comunicación motivacional, ya que este enfoque permite a los pacientes asumir una mayor responsabilidad por su salud y bienestar, donde los médicos y otros profesionales de la salud solo sirven como guías en el proceso de cambio de comportamiento.

Los temas considerados apropiados para un programa educativo incluyen: dejar de fumar; información básica sobre la EPOC; enfoque general de la terapia y aspectos específicos del tratamiento médico (medicamentos respiratorios y dispositivos de inhalación); estrategias para ayudar a minimizar la disnea; consejos sobre cuándo buscar ayuda; toma de decisiones durante las exacerbaciones; y directivas anticipadas y cuestiones relativas al final de la vida. La intensidad y el contenido de estos mensajes educativos variarán dependiendo de la gravedad de la enfermedad del paciente, aunque las contribuciones específicas de la educación a las mejoras observadas después de la rehabilitación pulmonar aún no están claras.<sup>(623)</sup> Implícita en esta descripción está la provisión de “apoyo/entrenamiento para la autogestión”, que se refiere a las estrategias, técnicas y habilidades utilizadas por los proveedores de atención médica para dotar a los pacientes del conocimiento, la confianza y las habilidades necesarias para autocontrolar su enfermedad de manera efectiva. Sin embargo, la evaluación individual del paciente y la evaluación de riesgos con respecto a las exacerbaciones, las necesidades, preferencias y objetivos personales del paciente deben informar el diseño personalizado del plan educativo de autogestión.

### Autogestión

La educación y el asesoramiento sobre autogestión por parte de los profesionales de la salud deben ser un componente importante del “modelo de atención de cuidados crónicos” dentro del contexto del sistema de prestación de atención médica.

Los objetivos de las intervenciones en autogestión son motivar, involucrar y apoyar a los pacientes para que adapten positivamente su(s) comportamiento(s) en salud y desarrollen habilidades para manejar mejor su enfermedad en el día a día.<sup>(624)</sup> Los médicos y proveedores de atención sanitaria deben ir más allá de los enfoques puramente educativos y de asesoramiento (didácticos) para ayudar a los pacientes a aprender y adoptar habilidades de autocuidado sostenibles. La base para permitir que los pacientes se conviertan en socios activos en su atención continua es desarrollar conocimientos y habilidades. Es importante reconocer que la educación del paciente por sí sola no cambia el comportamiento ni motiva a los pacientes, y no ha tenido ningún impacto en la mejora del rendimiento del ejercicio o la función pulmonar,<sup>(625,626)</sup> pero puede desempeñar un papel en la mejora de las habilidades, la capacidad para afrontar enfermedades y el estado de salud.<sup>(614)</sup>

### Cuidado integral

La EPOC es una enfermedad compleja que requiere la participación de múltiples proveedores de atención que deben trabajar juntos en estrecha colaboración. En principio, el uso de un programa estructurado formal que determine cómo se entrega cada componente debería hacer que la atención sea más eficiente y efectiva, pero la evidencia al respecto está dividida.

# Oxigenoterapia y soporte respiratorio

## Oxigenoterapia

Se ha visto que la administración de oxígeno a largo plazo (>15 horas por día) a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica aumenta la supervivencia en pacientes con hipoxemia grave en reposo.<sup>(627)</sup> La oxigenoterapia a largo plazo no prolonga el tiempo hasta la muerte o la primera hospitalización ni proporciona beneficio sostenido para cualquiera de los resultados medidos en pacientes con EPOC estable y desaturación de oxígeno arterial moderada en reposo o inducida por el ejercicio.<sup>(628)</sup> La disnea puede aliviarse en pacientes con EPOC que son levemente hipoxémicos o no hipoxémicos pero que no califican para oxigenoterapia en el domicilio, cuando se administra oxígeno durante el ejercicio; sin embargo, los estudios no han mostrado una mejora de la disnea en la vida diaria y ningún beneficio en la calidad de vida relacionada con la salud (**Figura 3.14**).<sup>(628-630)</sup> Hay estudios contradictorios, aunque la mayoría no demuestra cambios.<sup>(631)</sup>

Aunque viajar en avión es seguro para la mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica que reciben oxigenoterapia a largo plazo,<sup>(632)</sup> lo ideal es que los pacientes mantengan una PaO<sub>2</sub> en vuelo de al menos 6,7 kPa (50 mmHg).

## Oxigenoterapia y soporte respiratorio en la EPOC estable

Figura 3.14

### Oxigenoterapia

- La administración de oxígeno a largo plazo aumenta la supervivencia en los pacientes con una hipoxemia arterial crónica grave en reposo (**Evidencia A**)
- En pacientes con EPOC estable y desaturación arterial moderada en reposo o inducida con el ejercicio, la prescripción de oxigenoterapia a largo plazo no aumenta el tiempo transcurrido hasta la muerte o la primera hospitalización, ni aporta un beneficio sostenido en cuanto al estado de salud, la función pulmonar o la distancia recorrida en 6 minutos (**Evidencia A**)
- La oxigenación en reposo al nivel del mar no descarta la aparición de una hipoxemia grave al viajar en avión (**Evidencia C**)

### Soporte respiratorio

- La NPPV puede mejorar la supervivencia sin hospitalización en algunos pacientes seleccionados tras una hospitalización reciente, sobre todo en los que tienen una hipercapnia diurna pronunciada persistente (PaCO<sub>2</sub> ≥53 mmHg) (**Evidencia B**)
- En pacientes con hipercapnia crónica grave y antecedentes de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda, se puede considerar la ventilación no invasiva a largo plazo (**Evidencia B**)

Los estudios indican que esto se puede lograr en aquellos con hipoxemia moderada a grave al nivel del mar con oxígeno suplementario a 3 litros/min por cánula nasal o 31% mediante mascarilla Venturi.<sup>(633)</sup> Aquellos pacientes con una saturación de oxígeno en reposo >95% y saturación de oxígeno tras marcha de 6 minutos >84% pueden viajar sin necesidad de una evaluación adicional,<sup>(634)</sup> aunque es importante enfatizar que la oxigenación en reposo al nivel del mar no excluye el desarrollo de hipoxemia grave al viajar en avión.<sup>(632)</sup> Se debe considerar cuidadosamente cualquier comorbilidad que pueda afectar la entrega de oxígeno a los tejidos (p. ej., insuficiencia cardíaca, anemia). Además, caminar por el pasillo puede agravar profundamente la hipoxemia.<sup>(635)</sup>

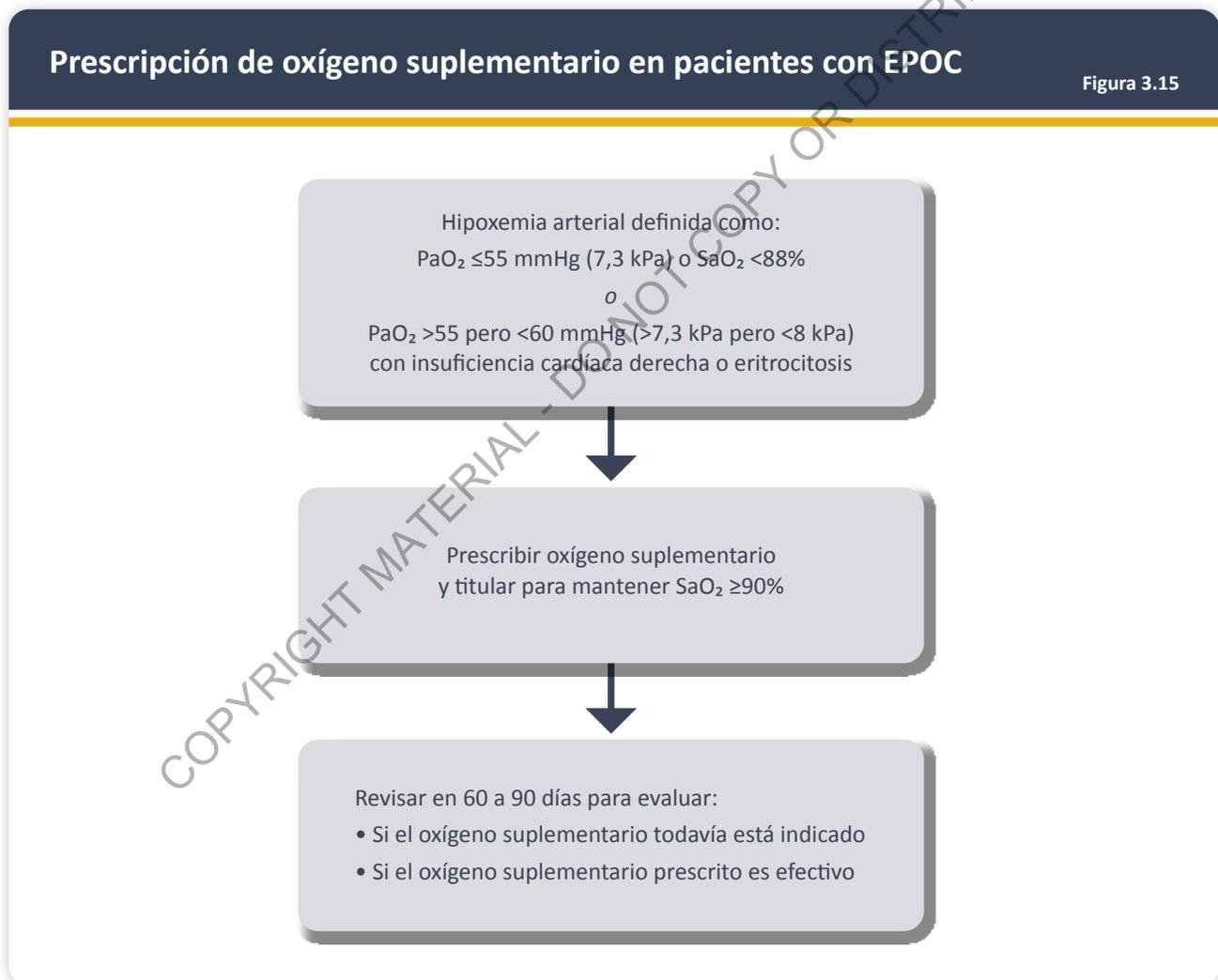
La oxigenoterapia a largo plazo (LTOT) está indicada en pacientes estables que tienen:

- ▶ PaO<sub>2</sub> igual o inferior a 55 mmHg (7,3 kPa) o SaO<sub>2</sub> igual o inferior al 88%, con o sin hipercapnia confirmada dos veces durante un período de tres semanas; o
- ▶ PaO<sub>2</sub> entre 55 mmHg (7,3 kPa) y 60 mmHg (8,0 kPa), o SaO<sub>2</sub> del 88%, si hay evidencia de hipertensión pulmonar, edema periférico que sugiera insuficiencia cardíaca congestiva o policitemia (hematocrito >55%).

Una vez iniciada la LTOT, el paciente debe ser reevaluado después de 60 a 90 días con mediciones repetidas de gases en sangre arterial (ABG) o saturación de oxígeno a aire ambiental o con el flujo de oxígeno que le fue prescrito para determinar si el oxígeno suplementario todavía está indicado o si el flujo de oxígeno prescrito es efectivo. En la siguiente **Figura 3.15** se muestra un algoritmo apropiado para la prescripción de oxígeno a pacientes con EPOC.

### Soporte respiratorio

La ventilación no invasiva (VNI) se utiliza principalmente en pacientes con EPOC estable muy grave.<sup>(636)</sup> La VNI se puede



considerar de alguna utilidad en aquellos con hipercapnia diurna pronunciada y hospitalización reciente, aunque una revisión sistemática no pudo respaldar ni refutar esto.<sup>(637)</sup> Por el contrario, en pacientes con EPOC y apnea obstructiva del sueño hay indicaciones claras para el uso de la presión positiva continua (CPAP).<sup>(638,639)</sup>

### **Durante exacerbaciones del EPOC**

La ventilación mecánica no invasiva con presión positiva (NPPV de *Noninvasive Positive-Pressure Ventilation*) es el estándar

de atención para disminuir la morbilidad y la mortalidad en pacientes hospitalizados con una exacerbación de la EPOC y la insuficiencia respiratoria aguda<sup>(640-643)</sup> (consulte también el **Capítulo 4**).

### **Paciente estable**

En pacientes con EPOC y apnea obstructiva del sueño existen claros beneficios asociados al uso de CPAP para mejorar tanto la supervivencia como el riesgo de ingresos hospitalarios.<sup>(638,639)</sup>

Aún no se ha determinado si se debe usar NPPV de forma crónica en el hogar para tratar a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica después de la hospitalización y si el resultado puede verse afectado por la hipercapnia persistente.<sup>(644)</sup> Un ECA prospectivo multicéntrico de pacientes con EPOC e hipercapnia persistente ( $\text{PaCO}_2 > 53$  mmHg) después de 2 a 4 semanas de alta hospitalaria debido a un episodio agudo de exacerbación, comparó los efectos de la VNI domiciliaria más oxígeno con los del oxígeno domiciliar solo en el tiempo hasta el reingreso o la muerte.<sup>(644)</sup> Los resultados mostraron que agregar VNI domiciliaria a la oxigenoterapia prolongó el tiempo hasta el reingreso o la muerte dentro de los 12 meses.<sup>(644)</sup> Una revisión sistemática y un metaanálisis de estos estudios confirman que la VNI disminuye la mortalidad y el riesgo de hospitalización. Los mejores subgrupos de candidatos (por historial de hospitalización reciente o  $\text{PaCO}_2$ ) aún no están claros.<sup>(643)</sup>

Dos estudios retrospectivos previos<sup>(645,646)</sup> y dos de tres ECA<sup>(644,647-650)</sup> informaron reducciones en las rehospitalizaciones y una mejor supervivencia con el uso de NPPV después de la hospitalización. Dos estudios observaron reducción en las tasas de mortalidad y hospitalización, mientras que otro no mostró ningún beneficio de la NPPV en la supervivencia.<sup>(648)</sup> Varios factores pueden explicar las discrepancias: diferencias en la selección de pacientes, estudios con poco poder estadístico, entornos de NPPV incapaces de lograr una ventilación adecuada y mala adherencia al tratamiento con NPPV.<sup>(651)</sup> La NPPV, cuando esté indicada, debe instituirse y monitorearse bajo la dirección de personal familiarizado con el proceso y los dispositivos utilizados.<sup>(652,653)</sup>

---

## **MONITOREO Y SEGUIMIENTO**

---

El seguimiento de rutina de los pacientes con EPOC es fundamental. La función pulmonar puede empeorar con el tiempo, incluso con la mejor atención disponible. Se deben monitorizar los síntomas, las exacerbaciones y las medidas objetivas de la obstrucción al flujo aéreo para determinar cuándo modificar el tratamiento e identificar cualquier complicación y/o comorbilidad que pueda desarrollarse.

### **Síntomas**

En cada visita se debe recopilar información sobre los síntomas desde la última visita, incluyendo tos y esputo, disnea, fatiga, limitación de la actividad y alteraciones del sueño. Se pueden utilizar cuestionarios como la prueba de evaluación de la EPOC (CAT™)<sup>(428)</sup>; las tendencias y los cambios son más valiosos que las medidas individuales.

### **Exacerbaciones**

Se debe controlar la frecuencia, gravedad, tipo y causas probables de todas las exacerbaciones<sup>(654)</sup>. Se debe anotar el volumen del esputo y la presencia o ausencia de purulencia del esputo. Es importante realizar una investigación específica sobre la respuesta a un tratamiento anterior, las visitas no programadas a los proveedores, las llamadas telefónicas para solicitar asistencia y el uso de instalaciones de atención de urgencia o emergencia. Las hospitalizaciones deben documentarse, incluyendo el lugar, la duración de la estadía y cualquier uso de cuidados intensivos o el uso de soporte ventilatorio mecánico.

### **Adherencia y uso apropiado de los tratamientos prescritos**

Esta es una actuación clave en el manejo crónico de los pacientes con EPOC que debería ser obligatoria en cada visita clínica. Los siguientes aspectos requieren una atención cuidadosa y personalizada:

- ▶ Dosis de medicamentos prescritos
- ▶ Adherencia al régimen
- ▶ Técnica de inhalación
- ▶ Efectividad del régimen actual
- ▶ Efectos adversos

Se deben recomendar modificaciones del tratamiento (**Figura 3.7**).

### **Estado de tabaquismo**

En cada visita, se debe determinar el estado actual del tabaquismo y la exposición al humo, seguido de la acción apropiada.

### **Mediciones**

La disminución del FEV1 puede ser determinada mediante una espirometría realizada al menos una vez al año para identificar aquellos pacientes con caída acelerada, aunque otros parámetros de la función pulmonar que reflejan la hiperinflación y la transferencia de gas también pueden ser informativos.

La capacidad funcional medida por una prueba de marcha cronometrada (distancia recorrida en la marcha de 6 minutos o prueba de marcha en lanzadera) proporciona información adicional con respecto al pronóstico.<sup>(655,656)</sup> La medición de la oxigenación en reposo en una muestra de gasometría arterial puede ayudar a identificar a los pacientes que se beneficiarán de los suplementos de oxígeno para mejorar los síntomas y la supervivencia en pacientes con hipoxemia grave en reposo.

### **Imágenes**

Si existe un claro empeoramiento de los síntomas, puede estar indicada la obtención de imágenes. Cuando las exacerbaciones se caracterizan repetidamente por esputo purulento, se debe investigar la posibilidad de presencia de bronquiectasias.

### **Comorbilidades**

Se deben registrar los síntomas que puedan indicar el desarrollo o el empeoramiento de una comorbilidad, como cáncer de pulmón, apnea obstructiva del sueño, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, osteoporosis o depresión/ansiedad, etc. Si alguno está presente, deberá seguirse un diagnóstico adecuado (consulte también el **Capítulo 5**).

## **Telemedicina y monitoreo remoto**

La pandemia de COVID-19 ha cambiado drásticamente la forma en que se brinda la atención ambulatoria en las prácticas de atención médica. La telemedicina puede ofrecer un puente hacia la atención, y ahora ofrece la oportunidad de considerar modelos de atención virtual e híbrida, virtual/en persona, con el objetivo de mejorar el acceso, los desenlaces y la asequibilidad de la atención médica. Sin embargo, incorporar la atención virtual en nuestra atención ambulatoria debe basarse en la evidencia.

A partir de una reciente revisión sistemática de Cochrane<sup>(657)</sup> sobre telemedicina para monitoreo y consultas remotas de pacientes con EPOC, se han revisado diferentes modelos basados en ECA:

- ▶ Monitoreo remoto (vinculado a un profesional sanitario) más atención habitual *versus* atención habitual sola (según lo informado por los investigadores).
- ▶ Consulta remota (p. ej., contacto en tiempo real con un profesional sanitario) más atención habitual *versus* atención habitual sola (p. ej., visita personal para un chequeo en un servicio de salud con un profesional de la salud, o según lo informado por los investigadores).

- Monitoreo remoto o consulta remota *versus* atención habitual (p. ej., cuando la teleasistencia médica ha reemplazado un elemento de la atención presencial habitual).

En la mayoría de los estudios (24 ECA) se incluyeron intervenciones de monitoreo remoto que requerían que los participantes transfirieran las mediciones mediante un dispositivo remoto para posterior revisión por parte de un profesional de la salud (asincrónica) comparadas con solo 5 ECA en los que se transfirieron datos y se permitió la revisión por parte de profesionales de la salud en tiempo real (sincrónica).<sup>(657)</sup> Los resultados de esta revisión sistemática demuestran la escasez de pruebas de la superioridad de estos modelos en comparación con la atención habitual, es decir, exacerbaciones, hospitalización, estado de salud y mortalidad. No hubo pruebas de daño, pero aún no está claro qué subgrupos de gravedad de la EPOC se beneficiarían, si es que alguno puede resultar perjudicado, de las intervenciones de telemedicina. Si las intervenciones de telemedicina pueden ser beneficiosas como un recurso de salud adicional dependiendo de las necesidades individuales basadas en la evaluación profesional, los efectos a largo plazo aún se desconocen.

---

## CUIDADOS DE APOYO, PALIATIVOS, TERMINALES Y DE CENTROS PARA PACIENTES TERMINALES

---

### Control de síntomas y cuidados paliativos

Los cuidados paliativos son un término amplio que abarca los abordajes para el control de los síntomas, así como el manejo de los pacientes terminales próximos a la muerte. El objetivo de los cuidados paliativos es prevenir y aliviar el sufrimiento y apoyar la mejor calidad de vida posible para los pacientes y sus familias, independientemente del estadio de la enfermedad o de la necesidad de otras terapias.<sup>(658)</sup> La EPOC es una enfermedad muy sintomática y tiene muchos elementos como fatiga, disnea, depresión, ansiedad e insomnio que requieren tratamientos paliativos basados en síntomas. Existe evidencia de que los pacientes con EPOC tienen menos probabilidades de recibir tales servicios en comparación con los pacientes con cáncer de pulmón.<sup>(659,660)</sup> Los cuidados paliativos amplían el tratamiento médico tradicional para aumentar el foco en los objetivos de mejorar la calidad de vida, optimizar la función y ayudar en la toma de decisiones relacionadas con la atención terminal y la prestación de apoyo emocional y espiritual a los pacientes y sus familias.<sup>(658)</sup> Los abordajes paliativos son esenciales en el contexto de la atención terminal, así como los cuidados paliativos (un modelo para la prestación de cuidados para pacientes con enfermedades terminales y en los que se prevé que tengan menos de 6 meses de vida). Cada vez más, los equipos de cuidados paliativos están disponibles para la consulta de los pacientes hospitalizados.<sup>(661)</sup> La disponibilidad de consultas de cuidados paliativos ambulatorios es menos común y se ha demostrado que mejora la calidad de vida, reduce los síntomas e incluso prolonga la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado.<sup>(660)</sup> Los puntos clave para los cuidados paliativos, terminales y de centros para pacientes terminales en la EPOC se resumen en la **Figura 3.16.**

### Terapia relevante para todos los pacientes con EPOC

Incluso cuando reciben una terapia médica óptima, muchos pacientes con EPOC continúan experimentando dificultad para respirar, alteración de la capacidad de ejercicio, fatiga y sufren pánico, ansiedad y depresión.<sup>(662)</sup> Algunos de estos síntomas pueden mejorarse mediante un uso más amplio de terapias paliativas que en el pasado a menudo se limitaban a situaciones terminales.

#### **Tratamiento paliativo de la disnea**

Aliviar la disnea durante las actividades de la vida diaria para disminuir la discapacidad, mejorar la calidad de vida y reducir el uso de recursos médicos es un objetivo principal de la atención de la EPOC. Se pueden considerar múltiples enfoques terapéuticos para abordar la variedad de mecanismos involucrados; están dominados por los broncodilatadores inhalados, la educación para la autogestión (donde los pacientes aprenden técnicas de respiración) y la rehabilitación pulmonar que incluye entrenamiento físico. Se debaten las funciones de la oxigenoterapia, la terapia nasal de alto flujo (HFNT) y la ventilación no invasiva (VNI) para paliar la disnea.<sup>(663)</sup>

## Cuidados paliativos, terminales y de centros para pacientes terminales en la EPOC

Figura 3.16

- Todos los médicos que atienden a pacientes con EPOC deben ser conscientes de la eficacia de los abordajes paliativos para el control de los síntomas y utilizarlos en su práctica (**Evidencia D**)
- El cuidado terminal debe incluir conversaciones con los pacientes y sus familias sobre sus puntos de vista acerca de la reanimación, las directivas anticipadas y las preferencias sobre el lugar de muerte (**Evidencia D**)
- Los opiáceos, la estimulación eléctrica neuromuscular (NMES), el oxígeno y los ventiladores que soplan aire en la cara pueden aliviar la disnea (**Evidencia C**)
- En pacientes desnutridos, la suplementación nutricional puede mejorar la fuerza de los músculos respiratorios y el estado general de salud (**Evidencia B**) ya que pueden mejorar la fuerza de los músculos respiratorios y el estado general de salud (**Evidencia B**)
- La fatiga se puede mejorar mediante la educación para el autocontrol, la rehabilitación pulmonar, el apoyo nutricional y las intervenciones mente-cuerpo (**Evidencia B**)

Los opiáceos,<sup>(664-666)</sup> la estimulación eléctrica neuromuscular (EENM),<sup>(666,667)</sup> la vibración de la pared torácica (VPT)<sup>(666)</sup> y los ventiladores que soplan aire en la cara<sup>(666,668,669)</sup> pueden aliviar la disnea. La morfina mejoró el estado de salud de los pacientes con EPOC.<sup>(317)</sup> En un estudio, la morfina de liberación inmediata extendió el tiempo de resistencia al ejercicio en más de la mitad de los pacientes con EPOC avanzada.<sup>(317)</sup> Sin embargo, en otro ECA, la morfina oral de liberación prolongada (8 mg/día o 16 mg/día durante una semana) no mejoró la disnea en comparación con placebo en pacientes con puntuaciones de 3 o 4 en la escala de disnea mMRC.<sup>(670)</sup> Se necesitan más investigaciones para determinar qué características del paciente predicen la respuesta.<sup>(671)</sup> La vía óptima de formulación y administración sigue en discusión.<sup>(666,672)</sup>

El oxígeno puede ofrecer algún beneficio incluso si el paciente no está hipoxémico ( $SpO_2 >92\%$ ) (**Figura 3.14**).<sup>(673)</sup> La rehabilitación pulmonar es eficaz y, en casos graves, la ventilación no invasiva también puede reducir la disnea diurna. La acupuntura y la acupresión son otros abordajes no farmacológicos en pacientes con EPOC avanzada que pueden mejorar la disnea y la calidad de vida.<sup>(674)</sup> La disnea refractaria se puede tratar de manera más eficaz con un servicio multidisciplinario integrado de cuidados paliativos y respiratorios.<sup>(675)</sup>

No existe evidencia de un efecto beneficioso de las benzodiazepinas<sup>(676)</sup> y no hay datos suficientes para recomendar estímulos auditivos de distracción (música), relajación, asesoramiento y apoyo, con o sin entrenamiento de relajación respiratoria o psicoterapia.<sup>(677)</sup>

### Soporte nutricional

Un IMC bajo y una masa libre de grasa baja, se asocian a peores resultados en personas con EPOC.<sup>(678)</sup> En pacientes desnutridos con EPOC, el suplemento nutricional promueve un aumento de peso significativo y conduce a mejoras significativas en la fuerza de los músculos respiratorios y la calidad de vida relacionada con la salud en general.<sup>(679)</sup> Se ha demostrado que el suplemento con antioxidantes nutricionales (vitamina C y E, zinc y selenio) mejora el déficit de antioxidantes, la fuerza del cuádriceps y la proteína total sérica, sin una mejora adicional en la resistencia del cuádriceps. Solo en pacientes desnutridos, la suplementación nutricional ha demostrado mejoras significativas en la prueba de marcha de 6 minutos, la fuerza de los músculos respiratorios y el estado de salud.<sup>(680)</sup> Una intervención nutricional de 12 meses en pacientes con atrofia muscular no tuvo ningún efecto sobre la capacidad física, pero sí fue significativamente mayor la actividad física.<sup>(681)</sup>

### Pánico, ansiedad y depresión

Las causas de los síntomas de depresión y ansiedad en las personas con EPOC son multifactoriales e incluyen factores conductuales, sociales y biológicos.<sup>(682)</sup> La rehabilitación pulmonar puede ayudar a reducir los síntomas de ansiedad. La eficacia de los antidepresivos en pacientes con EPOC no ha sido concluyente, posiblemente como resultado de problemas

metodológicos en los ensayos publicados. La terapia cognitivo-conductual y las intervenciones cuerpo-mente (p. ej., terapia basada en la conciencia plena como yoga y relajación) pueden reducir la ansiedad y la depresión; las intervenciones cuerpo-mente también mejoran los resultados físicos, como la función pulmonar, la disnea, la capacidad de ejercicio y la fatiga en personas con EPOC y problemas psicológicos.<sup>(683)</sup>

### **Fatiga**

La fatiga en las personas con EPOC se puede mejorar mediante educación para la autogestión, rehabilitación pulmonar, soporte nutricional e intervenciones cuerpo-mente.<sup>(684)</sup>

## **Atención terminal y cuidados paliativos**

En muchos pacientes, la trayectoria de la enfermedad en la EPOC se caracteriza por un deterioro gradual del estado de salud y un aumento de los síntomas, marcado por exacerbaciones agudas que se relacionan con un mayor riesgo de muerte.<sup>(685)</sup> Aunque las tasas de mortalidad después de la hospitalización por una exacerbación aguda de la EPOC están disminuyendo,<sup>(686)</sup> la mortalidad varía entre el 23%<sup>(687)</sup> y el 80%.<sup>(688)</sup> La insuficiencia respiratoria progresiva, las enfermedades cardiovasculares, los tumores malignos y otras enfermedades son la principal causa de muerte en las personas con EPOC hospitalizadas por una exacerbación.<sup>(688)</sup> En estudios cualitativos, además de describir la alta carga de síntomas, los pacientes con EPOC y sus familias describen la necesidad de comprender mejor su afección y el impacto psicológico de vivir y morir con EPOC.<sup>(689)</sup> Los cuidados paliativos son un término que incluye enfoques para el control de síntomas, así como el manejo de pacientes terminales próximos a la muerte. Los cuidados paliativos, terminales y la organización de centros para pacientes terminales son componentes importantes de la atención de los pacientes con EPOC avanzada.

La atención terminal también debe incluir conversaciones con los pacientes y sus familias acerca de sus puntos de vista sobre la reanimación, las instrucciones anticipadas y las preferencias del lugar de muerte.<sup>(690)</sup> A nivel individual, la predicción de la supervivencia a los 6 meses en pacientes con EPOC no es confiable y, por lo tanto, la discusión temprana de estos temas es importante junto con la introducción gradual del modelo de atención y apoyo.<sup>(691)</sup> La hospitalización puede ser un factor desencadenante para iniciar una discusión sobre la planificación anticipada de la atención. Los pacientes y sus familias viven con incertidumbre sobre el momento de la muerte y temen que la muerte resulte del empeoramiento de la disnea y la asfixia.<sup>(692)</sup> Una buena planificación anticipada de la atención puede reducir la ansiedad de los pacientes y sus familias al hablar sobre la muerte y ofrecer apoyo emocional. También puede garantizar que la atención sea coherente con sus deseos y evite abordajes invasivos innecesarios, no deseados y costosos.<sup>(693,694)</sup>

Para pacientes con enfermedad muy avanzada o terminal, los servicios de cuidados paliativos pueden proporcionar un beneficio adicional. Los servicios de hospicio a menudo se enfocan en pacientes con discapacidad grave o carga de síntomas y pueden proporcionar estos servicios dentro del hogar del paciente o en camas de hospicio en unidades dedicadas a hospicio u otras instituciones como hospitales u hogares de ancianos. Organizaciones como la Organización Nacional de Cuidados Paliativos y Hospicios<sup>(695)</sup> brindan orientación para seleccionar pacientes con enfermedades no cancerosas como la EPOC para el acceso a los servicios de cuidados paliativos (por ejemplo, disnea discapacitante en reposo que responde mal a los broncodilatadores y progresión de la enfermedad avanzada demostrada por el aumento de hospitalizaciones o visitas al departamento de emergencias).<sup>(659,660)</sup> En estas guías se analizan las dificultades para predecir con precisión el pronóstico de los pacientes con EPOC avanzada, pero se reconoce la conveniencia de brindar servicios de cuidados paliativos para algunos de estos pacientes.<sup>(658)</sup>

---

## **Intervenciones terapéuticas para reducir la mortalidad por EPOC**

---

La EPOC es la tercera causa de muerte en todo el mundo, provocando 3,23 millones de muertes en 2019. A medida que avanzamos hacia subgrupos de pacientes con EPOC para una terapia específica, es importante saber qué factores modificables

(rasgos tratables) están asociados a mortalidad. Un gran estudio de base de datos clínicos sobre la EPOC en atención primaria ha demostrado que la mayor magnitud del riesgo de mortalidad por todas las causas, la mortalidad relacionada con la EPOC y las ECV, se daba en individuos con mayor gravedad y frecuencia de exacerbaciones de la EPOC, grupos GOLD B y E, y en aquellos con FEV1 más bajo (particularmente GOLD 3 y 4).<sup>(696)</sup> Seguimos aprendiendo sobre los mecanismos que causan la muerte en pacientes con EPOC y ha sido difícil demostrar los beneficios de las modalidades terapéuticas sobre la mortalidad en los ECA, lo que requiere poblaciones grandes y/o una duración prolongada del seguimiento y/o poblaciones muy seleccionadas con un riesgo de muerte alto pero prevenible durante el seguimiento. Además, el bajo número de eventos dificulta el análisis de la mortalidad específica de la enfermedad (p. ej., respiratoria o cardiovascular) en la mayoría de los ensayos. La **Figura 3.17** más adelante presenta un resumen de las terapias farmacológicas y no farmacológicas con evidencia de eficacia en la reducción de la mortalidad de los pacientes con EPOC.

### **Terapia farmacológica**

Estudios previos como el estudio clínico TORCH<sup>(697)</sup> y el estudio SUMMIT<sup>(698)</sup> no lograron demostrar la eficacia de la combinación LABA+GCI para reducir la mortalidad (desenlace primario) de los pacientes con EPOC en comparación con el placebo. Estos ensayos no requerían antecedentes de exacerbaciones previas. El ensayo de tratamiento con LAMA más grande, UPLIFT, en el análisis de intención de tratar, es decir, 30 días después de la finalización del período de estudio, no demostró una reducción en la mortalidad (desenlace secundario) en comparación con placebo. La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio utilizaron un GCI.

Recientemente, surgieron evidencias de dos grandes estudios clínicos aleatorizados, IMPACT<sup>(448)</sup> y ETHOS,<sup>(566)</sup> sobre la reducción de la mortalidad por todas las causas con combinaciones triples inhaladas de dosis fija (LABA+LAMA+GCI) en comparación con la terapia de broncodilatación de acción prolongada inhalada dual. En estos ensayos se incluyeron pacientes sintomáticos (CAT  $\geq 10$ ) con antecedentes de exacerbaciones frecuentes ( $\geq 2$  exacerbaciones moderadas) y/o graves ( $\geq 1$  exacerbación que requirió ingreso hospitalario) (**Figura 3.17**).

### **Terapia no farmacológica**

**Dejar de fumar.** En el *Lung Health Study*, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que incluyó pacientes con EPOC asintomáticos o levemente sintomáticos tratados con un programa de intervención para dejar de fumar de 10 semanas y seguidos hasta 14,5 años, la tasa de mortalidad general se redujo en el grupo de intervención para dejar de fumar en comparación con el grupo de atención habitual.<sup>(699)</sup>

**Rehabilitación pulmonar (RP).** Una revisión sistemática de ECA informó de una reducción en la mortalidad de los pacientes a los que se les inició la RP durante la hospitalización o 4 semanas después del alta en comparación con los que no la tuvieron.<sup>(700-703)</sup> Estos resultados han sido corroborados por evidencia del mundo real, de una gran cohorte basada en la población de 190.000 pacientes hospitalizados por EPOC, en los que el inicio de la RP dentro de los 90 días posteriores al alta se asoció a una reducción significativa de la mortalidad.<sup>(704)</sup>

**Oxigenoterapia a largo plazo (LTOT).** El beneficio de supervivencia de la LTOT en la EPOC demostrado en dos estudios a principios de la década de 1980 sentó las bases para el tratamiento domiciliario a largo plazo de la hipoxemia. El *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT) ( $\geq 19$  horas de oxígeno continuo en comparación con  $\leq 13$  horas)<sup>(705)</sup> y el *Medical Research Council* (MRC) ( $\geq 15$  horas en comparación con no oxígeno),<sup>(706)</sup> dos ECA en pacientes con EPOC con PaO<sub>2</sub> en reposo  $\leq 55$  mmHg o  $< 60$  mmHg con *cor pulmonale* o policitemia secundaria, mostraron un beneficio en la supervivencia. No se encontró un beneficio significativo de la LTOT en pacientes con desaturación moderada.<sup>(707)</sup>

**Ventilación con presión positiva no invasiva (NPPV).** Metaanálisis recientes<sup>(643,708)</sup> han mostrado resultados positivos de la NPPV a largo plazo en pacientes con EPOC estable. Aunque los resultados de los ECA han sido inconsistentes en cuanto a supervivencia, los ensayos más amplios con la mortalidad como resultado principal, que reclutaron pacientes con hipercapnia marcada y aplicaron niveles más altos de IPAP, demostraron una reducción de la mortalidad.<sup>(648,709)</sup>

**Trasplante de pulmón y cirugía de reducción del volumen pulmonar (LVRS).** Debido a la ausencia de ensayos aleatorios, se han utilizado datos observacionales para estimar el beneficio de supervivencia del trasplante de pulmón, en relación con permanecer “sin trasplante”. El beneficio de supervivencia del trasplante varió según el grupo de enfermedades, con un beneficio esperado a los 2 años en 2 de cada 5 de los pacientes con EPOC trasplantados.<sup>(710)</sup>

Se ha demostrado que la LVRS prolonga la supervivencia en comparación con el tratamiento médico en un grupo muy selecto de pacientes con EPOC grave, con enfisema predominante del lóbulo superior y baja capacidad de ejercicio.<sup>(289)</sup> Entre los pacientes sin enfisema del lóbulo superior y alta capacidad de ejercicio, la mortalidad fue mayor en el grupo de cirugía que en el grupo de tratamiento médico.

En resumen, los datos disponibles sugieren que varios tratamientos farmacológicos y no farmacológicos pueden reducir la mortalidad. Análisis o estudios adicionales pueden ayudar a determinar si subgrupos específicos de pacientes demuestran un mayor beneficio de supervivencia.

## Evidencia que respalda una reducción en la mortalidad con terapia farmacológica y no farmacológica en pacientes con EPOC

Figura 3.17

Terapia	ECA*	Efecto del tratamiento en la mortalidad	Características del paciente
<b>Terapia farmacológica</b>			
LABA+LAMA+GCI <sup>1</sup>	Sí	Reducción del riesgo relativo de la triple terapia en inhalador único comparado con terapia dual con BDAP: IMPACT HR 0,72 (IC 95%: 0,53, 0,99) <sup>1a</sup> ETHOS HR 0,51 (IC 95%: 0,33, 0,80) <sup>1b</sup>	Personas sintomáticas con antecedentes de exacerbaciones frecuentes y/o graves
<b>Terapia no farmacológica</b>			
Dejar de fumar <sup>2</sup>	Sí	HR para grupo con cuidado habitual comparado con grupo de intervención (dejar de fumar) HR 1,18 (IC 95%: 1,02-1,37) <sup>2</sup>	Asintomático o levemente sintomático
Rehabilitación pulmonar <sup>3#</sup>	Sí	Ensayos antiguos: RR 0,28 (IC 95%: 0,10, 0,84) <sup>3a</sup> Ensayos recientes: RR 0,68 (IC 95%: 0,28, 1,67) <sup>3b</sup>	Hospitalizado por exacerbación de la EPOC (durante o ≤4 semanas posterior al alta)
Oxigenoterapia a largo plazo <sup>4</sup>	Sí	NOTT, >19 horas de oxígeno continuo vs. ≤13 horas: reducción 50% <sup>4a</sup> MRC: ≥15 horas vs. sin oxígeno: reducción 50% <sup>4b</sup>	PaO <sub>2</sub> ≤55 o <60 mmHg con cor pulmonale o policitemia secundaria
Ventilación con presión positiva no invasiva <sup>5</sup>	Sí	12% en NPPV (alto nivel IPAP) y 33% en control (HR 0,24; IC 95%: 0,11, 0,49) <sup>5</sup>	EPOC estable con marcada hipercapnia
Cirugía de reducción del volumen pulmonar <sup>6</sup>	Sí	0,07 muertes/personas-año (LVRS) vs. 0,15 muertes/personas-año (TU) RR para muerte 0,47 (p=0,005) <sup>6</sup>	Enfisema del lóbulo superior y baja capacidad de ejercicio

\*ECA con análisis preespecificado del resultado de mortalidad (resultado principal y secundario); #resultados no conclusivos probablemente debido a diferencias en la rehabilitación pulmonar a lo largo de un amplio rango de pacientes y escenarios.

1. Ensayos IMPACT (Lipson et al. 2020) y ETHOS (Martinez et al. 2021); 2. Lung Health Study (Anthonisen et al. 2005); 3. a) Puhan et al. (2011) y b) Puhan et al. 2016; 4. a) NOTT (NOTT, 1980) y b) MRC (MRC, 1981); 5. Ensayo de Kohlein (Kohlein et al. 2014); 6. Ensayo NETT (Fishman et al. 2003)

BDAP, broncodilatador de acción prolongada; GCI, corticosteroides inhalados; IPAP, presión positiva inspiratoria; LABA, agonista β<sub>2</sub> de acción prolongada; LAMA, antimuscarínico de acción prolongada; NPPV, ventilación con presión positiva no invasiva; LVRS, cirugía de reducción del volumen pulmonar; TU, tratamiento usual.

---

# Revisión de la evidencia: Terapia farmacológica

---

## Terapia farmacológica para dejar de fumar

Los tratamientos farmacológicos para dejar de fumar incluyen medicamentos de control destinados a lograr la abstinencia a largo plazo (parche de nicotina, bupropión y vareniclina) y aquellos que alivian rápidamente los síntomas agudos de abstinencia (nicotina de acción corta).

### **Productos que reemplazan la nicotina**

La terapia de reemplazo de nicotina (goma de mascar de nicotina, inhalador, aerosol nasal, parche transdérmico, tableta sublingual o pastilla) aumenta de manera confiable las tasas de abstinencia de fumar a largo plazo<sup>(533,535,537,711,712)</sup> y es significativamente más efectiva que el placebo. La terapia de reemplazo de nicotina a menudo causa irritación en el sitio a través del cual se administra y puede causar palpitaciones y dolor en el pecho no isquémico, por lo que las contraindicaciones médicas para la terapia de reemplazo de nicotina incluyen infarto de miocardio reciente o accidente cerebrovascular.<sup>(537,713,714)</sup> La contraindicación para la terapia de reemplazo de nicotina después de síndrome coronario agudo sigue sin estar clara y la evidencia sugiere que este tratamiento debe iniciarse >2 semanas después de un evento cardiovascular.<sup>(715)</sup> Masticar de forma continua goma de mascar de nicotina produce secreciones que se tragan en lugar de absorber a través de la mucosa bucal, lo que resulta en poca absorción y es potencialmente causa de náuseas.

### **Vapeo/cigarillos electrónicos**

Existe la percepción de que vapear con cigarillos electrónicos (cigarillos electrónicos, vaporizadores) es más seguro que fumar y, por lo tanto, una terapia de reemplazo de nicotina eficaz para dejar de fumar. La eficacia del vapeo para dejar de fumar sigue siendo controversial.<sup>(716-720)</sup> Los cigarillos electrónicos brindan una inhalación de nicotina vaporizada y dosificable y su uso ha aumentado como una alternativa a los cigarillos para aquellos que desean dejar de fumar, pero también como una tendencia creciente para los jóvenes que nunca antes habían fumado. Los cigarillos electrónicos pueden contener no solo nicotina, sino también otras sustancias químicas, como glicina vegetal, propilenglicol, diversos agentes saborizantes, carbonilos volátiles, diacetilo, especies reactivas de oxígeno, furonas y metales. Se desconocen en gran medida los efectos a largo plazo sobre la salud de los fumadores en general, pero más importante aún, de las poblaciones de alto riesgo como la EPOC.

Lo que se conoce son informes de casos individuales o series sobre los efectos agudos de los cigarillos electrónicos, incluyendo la lesión pulmonar asociada con el vapeo. Se ha informado de que la lesión pulmonar aguda grave, la neumonía eosinofílica, la hemorragia alveolar, la bronquiolitis respiratoria y otras formas de anomalías pulmonares se han relacionado con el uso de cigarillos electrónicos y, en ocasiones, con la muerte.<sup>(721-724)</sup> Los Centros para el Control de Enfermedades de EE. UU. (CDC), la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA), el estado y otros socios clínicos y de salud pública investigaron un brote de lesiones pulmonares asociadas al uso de productos de cigarillos electrónicos o vapeo (EVALI). Al 18 de febrero de 2020, un total de 2807 casos de enfermedad pulmonar y 68 muertes se habían asociado al uso de productos de cigarillos electrónicos (dispositivos, líquidos, cápsulas de recarga y/o cartuchos).<sup>(724)</sup> Se informó que los pacientes habían tenido una mejoría clínica con la terapia con glucocorticoides sistémicos y la mayoría recibió ciclos prolongados.<sup>(723)</sup> Los datos de laboratorio han demostrado que el acetato de vitamina E, un aditivo en algunos cigarillos electrónicos que contienen THC, estuvo fuertemente relacionado con el brote de EVALI.<sup>(725)</sup> Tras la identificación del acetato de vitamina E como causa principal de EVALI, ha habido una disminución en los nuevos casos.

La inflamación neutrofílica de las vías respiratorias, la reactividad de las vías respiratorias, la paresia ciliar y el aumento de la hipersecreción de moco que se observan en modelos animales y en estudios *in vitro* de las vías respiratorias en humanos son similares a los cambios inducidos por el humo del cigarillo y las características reconocidas de la EPOC.<sup>(726-730)</sup> Estos datos se resumen en una revisión de Gotts y cols.,<sup>(731)</sup> aunque es probable que pasen muchos años antes de que se manifiesten los riesgos a largo plazo del vapeo, incluidos los riesgos de cáncer, particularmente en personas con EPOC o de si se trata de un factor de riesgo independiente para desarrollar EPOC.<sup>(721-724)</sup> En un gran estudio prospectivo de cohortes, se observó un mayor riesgo de enfermedades respiratorias entre los usuarios actuales y anteriores de cigarillos electrónicos,

incluso cuando se ajustó por el uso de cigarrillos y otros productos de tabaco combustible, las características demográficas y las condiciones de salud crónicas.<sup>(732)</sup> Existe evidencia adicional de que en los adultos mayores con riesgo de padecer EPOC o con EPOC, los usuarios de cigarrillos electrónicos tienen una mayor dependencia de la nicotina, peores resultados de salud relacionados con los pulmones (más bronquitis crónica y exacerbaciones) y son menos propensos a reducir o dejar de fumar cigarrillos convencionales.<sup>(733)</sup>

Un metaanálisis de cinco ECA ha sugerido que los cigarrillos electrónicos son superiores a la terapia de reemplazo de nicotina para lograr una abstinencia continua de fumar tabaco durante 6 meses.<sup>(734)</sup> Sin embargo, basándose en la evidencia disponible y la falta de conocimiento sobre los efectos a largo plazo de los cigarrillos electrónicos en la salud respiratoria, no es posible recomendar esta intervención para dejar de fumar en pacientes con EPOC.

### **Productos farmacológicos**

Los resultados de un metaanálisis que comparó la farmacoterapia de control simple (terapia de reemplazo de nicotina, bupropión, nortriptilina y vareniclina) con placebo en fumadores con EPOC mostraron que todos los grupos de farmacoterapia (excepto nortriptilina) aumentaron las posibilidades de dejar de fumar en comparación con placebo.<sup>(527)</sup> Las tasas de abstinencia prolongada en los grupos de farmacoterapia oscilaron entre el 14% y el 27%, y en el grupo de placebo, entre el 5% y el 9%.<sup>(527)</sup>

Un estudio en pacientes con EPOC mostró tasas de abstinencia continua más altas durante las semanas 9 a 24 con vareniclina (58,3%) y bupropión (55,6%) en comparación con parche de nicotina (38,2%).<sup>(735)</sup> La vareniclina y el bupropión mostraron una eficacia similar; sin embargo, el grupo que recibió vareniclina fumó más cigarrillos por día en comparación con el grupo que recibió bupropión.<sup>(735)</sup>

### **Terapia farmacológica para el tratamiento de la EPOC estable**

Actualmente, la terapia farmacológica de la EPOC se centra en los síntomas y las exacerbaciones. La disminución del FEV1 se ha considerado un sustituto del curso natural de la enfermedad. En este contexto, se han realizado estudios para evaluar si la terapia farmacológica puede tener un impacto en el cambio del FEV1 a lo largo del tiempo. Los ensayos clínicos individuales no han sido lo suficientemente concluyentes como para demostrar que la terapia farmacológica puede reducir la tasa de disminución del FEV1.<sup>(736-740)</sup> Sin embargo, una revisión sistemática que combina datos de 9 estudios demostró una reducción en la tasa de disminución del FEV1 de 5,0 ml/año en los brazos de tratamiento activo en comparación con los brazos de placebo.<sup>(741)</sup> La diferencia entre los brazos de tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada y los brazos de placebo fue de 4,9 ml/año. La diferencia entre los brazos de tratamiento que contenían corticosteroides inhalados y los brazos de placebo fue de 7,3 ml/año. Aunque debemos ser conscientes del potencial beneficio de la terapia farmacológica para reducir la tasa de deterioro de la función pulmonar, se necesita más investigación para saber qué pacientes tienen probabilidades de beneficiarse.

Las clases de medicamentos comúnmente utilizados para tratar la EPOC se muestran en la **Figura 3.18**. La elección dentro de cada clase depende de la disponibilidad y el costo de la medicación, y de la respuesta clínica equilibrada con los efectos secundarios. Cada régimen de tratamiento debe individualizarse ya que la relación entre la gravedad de los síntomas, la obstrucción al flujo aéreo y la gravedad de las exacerbaciones puede diferir entre los pacientes. La OMS ha definido un conjunto mínimo de intervenciones para el manejo de la EPOC estable en atención primaria.<sup>(742)</sup>

### **Broncodilatadores**

Los broncodilatadores son medicamentos que mejoran el FEV1 y/o modifican otras variables espirométricas (**Figura 3.19**). Actúan alterando el tono del músculo liso de las vías aéreas y las mejoras en el flujo espiratorio reflejan el ensanchamiento de las vías aéreas más que los cambios en la retracción elástica pulmonar. Los broncodilatadores tienden a reducir la hiperinflación en reposo y la dinámica durante el ejercicio<sup>(282,743)</sup> mejorando la tolerancia al ejercicio. El alcance de estos cambios, especialmente en pacientes con EPOC grave y muy grave, no son fáciles de predecir a partir de los cambios del FEV1 medido en reposo.<sup>(744,745)</sup>

# Medicación de mantenimiento de uso frecuente en la EPOC\*

Figura 3.18

Nombre genérico del fármaco	Tipo de inhalador	OPCIONES DE ADMINISTRACIÓN			Duración de acción
		Nebulizador	Oral	Inyección	
<b>Agonistas <math>\beta_2</math></b>					
<b>De acción corta (SABA)</b>					
Fenoterol	MDI	✓	Comprimidos, jarabe		4-6 horas
Levalbuterol	MDI	✓			6-8 horas
Salbutamol (albuterol)	MDI y DPI	✓	Comprimidos, jarabe, comprimidos de liberación prolongada	✓	4-6 horas 12 horas (liberación prolongada)
Terbutalina	DPI		Comprimidos	✓	4-6 horas
<b>De acción prolongada (LABA)</b>					
Arformoterol		✓			12 horas
Formoterol	DPI	✓			12 horas
Idacaterol	DPI				24 horas
Olodaterol	SMI				24 horas
Salmeterol	MDI y DPI				12 horas
<b>Anticolinérgicos</b>					
<b>De acción corta (SAMA)</b>					
Bromuro de ipratropio	MDI	✓			6-8 horas
Bromuro de oxitropio	MDI				7-9 horas
<b>De acción prolongada (LAMA)</b>					
Bromuro de aclidinio	DPI				MDI 12 horas
Bromuro de glicopirronio	DPI		Solución	✓	12-24 horas
Tiotropio	DPI, SMI, MDI				24 horas
Umeclidinio	DPI				24 horas
Glicopirrolato		✓			12 horas
Revefenacín		✓			24 horas
<b>Combinación de un agonista <math>\beta_2</math> de acción corta y un anticolinérgico en un solo dispositivo (SABA+LAMA)</b>					
Fenoterol/ipratropio	SMI	✓			6-8 horas
Salbutamol/ipratropio	SMI, MDI	✓			6-8 horas
<b>Combinación de un agonista <math>\beta_2</math> de acción prolongada y un anticolinérgico en un solo dispositivo (LABA+LAMA)</b>					
Formoterol/aclidinio	DPI				12 horas
Formoterol/glicopirronio	MDI				12 horas
Indacaterol/glicopirronio	DPI				12-24 horas
Vilanterol/umeclidinio	DPI				24 horas
Olodaterol/tiotropio	SMI				24 horas
<b>Metilxantinas</b>					
Aminofilina			Solución	✓	Variable, hasta 24 horas
Teofilina (SR)			Comprimidos	✓	Variable, hasta 24 horas
<b>Combinación de un agonista <math>\beta_2</math> de acción prolongada y corticosteroides en un solo dispositivo (LABA+GCI)</b>					
Formoterol/beclometasona	MDI, DPI				12 horas
Formoterol/budesonida	MDI, DPI				12 horas
Formoterol/mometasona	MDI				12 horas
Salmeterol/propionato de fluticasona	MDI, DPI				12 horas
Vilanterol/furoato de fluticasona	DPI				24 horas
<b>Triple combinación en un solo dispositivo (LABA+LAMA+GCI)</b>					
Fluticasona/umeclidinio/vilanterol	DPI				24 horas
Beclometasona/formoterol/glicopirronio	MDI, DPI				12 horas
Budesonida/formoterol/glicopirrolato	MDI				12 horas
<b>Inhibidores de fosfodiesterasa-4</b>					
Roflumilast			Comprimidos		24 horas
<b>Agentes mucolíticos</b>					
Erdosteína			Comprimidos		12 horas
Carbocisteína <sup>†</sup>			Comprimidos		
N-acetilcisteína <sup>†</sup>			Comprimidos		

\*No todas las medicaciones están disponibles en todos los países. En algunos países podrían estar disponibles otras formulaciones y dosis. <sup>†</sup>Los regímenes de dosis están siendo discutidos. MDI: inhalador presurizado de dosis medida; DPI: inhalador de polvo seco; SMI: inhalador de vapor suave. Tener en cuenta que glicopirrolato y glicopirronio son el mismo compuesto.

Las curvas de dosis-respuesta del broncodilatador (cambio en el FEV1) son relativamente planas con todas las clases de broncodilatadores.<sup>(746-752)</sup> El aumento de la dosis de un agonista beta<sub>2</sub> o un anticolinérgico en un orden de magnitud, especialmente cuando se administra con un nebulizador, parece proporcionar un beneficio subjetivo en los episodios agudos<sup>(753)</sup> pero no necesariamente es útil en la enfermedad estable.<sup>(754)</sup> Los medicamentos broncodilatadores en la EPOC se administran con mayor frecuencia de manera regular para prevenir o reducir los síntomas. La toxicidad también está relacionada con la dosis (**Figura 3.18**). Por lo general, no se recomienda el uso regular de broncodilatadores de acción corta.

## Broncodilatadores en la EPOC estable

Figura 3.19

- En la EPOC, los broncodilatadores inhalados desempeñan un papel central en el control de los síntomas y se administran de manera regular para prevenir o reducir los síntomas (**Evidencia A**)
- Se recomiendan los broncodilatadores inhalados por encima de los broncodilatadores orales (**Evidencia A**)
- El uso regular y según demanda de SABA y SAMA mejora el FEV1 y los síntomas (**Evidencia A**)
- Las combinaciones de SABA y SAMA son superiores comparados a los componentes individuales por separado para mejorar el FEV1 y los síntomas (**Evidencia A**)
- Se prefiere a los LABA y LAMA por encima de los agentes de acción corta, excepto para pacientes con disnea ocasional (**Evidencia A**), y para el alivio inmediato de los síntomas en pacientes que ya reciben terapia de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada.
- Los LABA y los LAMA producen una mejoría significativa de la función pulmonar, la disnea y el estado de salud y reducen la frecuencia de exacerbaciones (**Evidencia A**)
- Los LAMA tienen un efecto superior al de los LABA en la reducción de las exacerbaciones (**Evidencia A**) y las hospitalizaciones (**Evidencia B**)
- Cuando se inicia el tratamiento con broncodilatadores, la elección preferida es una combinación de un LABA y un LAMA. En pacientes con disnea persistente tratados con un único broncodilatador de acción prolongada, se debe escalar el tratamiento a dos (**Evidencia A**)
- El tratamiento combinado con un LABA + LAMA mejora el FEV1 y reduce los síntomas en comparación con la monoterapia (**Evidencia A**)
- El tratamiento combinado con LABA + LAMA reduce las exacerbaciones en comparación con la monoterapia (**Evidencia B**)
- Las combinaciones pueden ser administradas como tratamientos de inhalador único o inhaladores múltiples. La terapia con un inhalador único puede ser más conveniente que con inhaladores múltiples.
- La teofilina ejerce un pequeño efecto broncodilatador en la EPOC estable (**Evidencia A**), y esto se asocia con un modesto beneficio sobre los síntomas (**Evidencia B**)

### Agonistas beta<sub>2</sub>

La acción principal de los agonistas beta<sub>2</sub> consiste en relajar el músculo liso de las vías aéreas mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos beta<sub>2</sub>, lo cual aumenta el nivel de AMP cíclico y produce un antagonismo funcional frente a la broncoconstricción. Existen agonistas beta<sub>2</sub> de acción corta (SABA) y agonistas beta<sub>2</sub> de acción prolongada (LABA). El efecto de los SABA normalmente desaparece en 4 a 6 horas.<sup>(748,749)</sup> El uso regular y según sea necesario de SABA mejora el FEV1 y los síntomas.<sup>(755)</sup> Los LABA muestran una duración de acción de 12 horas o más y no excluyen un beneficio adicional de la terapia SABA según necesidad.<sup>(756)</sup>

El formoterol y el salmeterol son LABA administrados dos veces al día que proporcionan una mejoría significativa del FEV1 y los volúmenes pulmonares, la disnea, el estado de salud, la frecuencia de exacerbaciones y el número de hospitalizaciones,<sup>(757)</sup>

pero carecen de efecto sobre la mortalidad o la caída de la función pulmonar. El indacaterol es un LABA administrado una vez al día que mejora la dificultad respiratoria,<sup>(758,759)</sup> el estado de salud<sup>(759)</sup> y la frecuencia de exacerbaciones.<sup>(759)</sup> Algunos pacientes experimentan tos después de la inhalación de indacaterol. El oladaterol y el vilanterol son otros LABA administrados una vez al día que mejoran la función pulmonar y los síntomas respiratorios.<sup>(760,761)</sup>

### **Efectos adversos**

La estimulación de los receptores adrenérgicos beta<sub>2</sub> puede producir taquicardia sinusal en reposo y existe la posibilidad de que desencadene alteraciones del ritmo en pacientes susceptibles. El temblor somático exagerado resulta preocupante en algunos pacientes de edad avanzada tratados con dosis altas de agonistas beta<sub>2</sub>, independientemente de la vía de administración. Aunque puede ocurrir hipopotasemia, especialmente cuando el tratamiento se combina con diuréticos tiazídicos,<sup>(762)</sup> y el consumo de oxígeno puede aumentar en condiciones de reposo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica,<sup>(763)</sup> estos efectos metabólicos disminuyen con el tiempo (es decir, muestran taquifilaxia). Pueden ocurrir caídas leves en la presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) después de la administración de SABA y LABA<sup>(764)</sup> pero la importancia clínica de estos cambios es incierta. A pesar de las preocupaciones relacionadas con el uso de agonistas beta<sub>2</sub> en el tratamiento del asma, no se ha informado de ninguna asociación entre el uso de agonistas beta<sub>2</sub> y la pérdida de la función pulmonar o aumento de la mortalidad en la EPOC.<sup>(757,765,766)</sup>

### **Fármacos antimuscarínicos**

Los fármacos antimuscarínicos bloquean los efectos broncoconstrictores de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos M3 que se expresan en el músculo liso de las vías aéreas.<sup>(767)</sup> Los antimuscarínicos de acción corta (SAMA), es decir, ipratropio y oxitropio, también bloquean el receptor neuronal inhibitor M2, que potencialmente puede causar broncoconstricción inducida vagalmente.<sup>(768)</sup> Los antagonistas antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA), como tiotropio, aclidinio, bromuro de glicopirronio (también conocido como glicopirrolato) y umeclidinio, tienen una unión prolongada a los receptores muscarínicos M3, con una disociación más rápida de los receptores muscarínicos M2, prolongando así la duración del efecto broncodilatador.<sup>(767)</sup>

Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados concluyó que el ipratropio, un antagonista muscarínico de acción corta, por sí solo proporcionaba pequeños beneficios por encima de los producidos por los agonistas beta<sub>2</sub> de acción corta en términos de función pulmonar, estado de salud y necesidad de esteroides orales.<sup>(769)</sup> Entre los LAMA, algunos se administran una vez al día (tiotropio y umeclidinio), otros dos veces al día (aclidinio) y algunos están aprobados para una dosis diaria en algunos países y dos veces al día en otros (glucopirrolato).<sup>(767,770)</sup> Los tratamientos con LAMA (tiotropio) mejoran los síntomas, incluyendo tos y expectoración, y el estado de salud.<sup>(767,771,772)</sup> También mejoran la efectividad de la rehabilitación pulmonar<sup>(773,774)</sup> y reducen la frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones relacionadas.<sup>(771)</sup> Los ensayos clínicos han mostrado un mayor efecto sobre la frecuencia de exacerbaciones con el tratamiento con LAMA (tiotropio) en comparación con el tratamiento con LABA.<sup>(775,776)</sup>

### **Efectos adversos**

Los fármacos anticolinérgicos inhalados se absorben mal y ello limita los efectos sistémicos molestos que se observan con la atropina.<sup>(767,777)</sup> Un uso amplio de esta clase de fármacos en una gran variedad de dosis y contextos clínicos ha demostrado que son muy seguros. El principal efecto secundario es la sequedad de boca.<sup>(768,778)</sup> Aunque se han informado síntomas urinarios ocasionales, no hay datos que demuestren una relación causal verdadera.<sup>(779)</sup> Algunos pacientes que usan ipratropio informan un sabor metálico amargo. Se ha reportado un pequeño aumento inesperado en los eventos cardiovasculares en pacientes con EPOC tratados regularmente con bromuro de ipratropio.<sup>(780,781)</sup> En un amplio ensayo clínico a largo plazo en pacientes con EPOC, el tiotropio asociado a otras terapias estándar no tuvo ningún efecto sobre el riesgo cardiovascular.<sup>(740)</sup> Si bien hubo algunas preocupaciones iniciales con respecto a la seguridad de la administración de tiotropio a través del inhalador Respimat<sup>®</sup>,<sup>(782)</sup> los hallazgos de un amplio ensayo no mostraron diferencias en la mortalidad o frecuencia de exacerbación al comparar el tiotropio en un inhalador de polvo seco y el inhalador Respimat<sup>®</sup>.<sup>(783)</sup> Hay menos datos de seguridad disponibles para los otros LAMA, pero la frecuencia de efectos secundarios anticolinérgicos para los medicamentos de esta clase parece ser baja y generalmente similar. El uso de soluciones con mascarilla puede precipitar glaucoma agudo, probablemente como resultado directo del contacto entre la solución y el ojo.<sup>(784-786)</sup>

## Metilxantinas

Continúa habiendo una controversia respecto a los efectos exactos de los derivados de la xantina. Pueden actuar como inhibidores no selectivos de la fosfodiesterasa, pero también se ha informado que tienen una serie de acciones no broncodilatadoras, cuya importancia se cuestiona.<sup>(787-789)</sup> No se dispone de datos en EPOC sobre la duración de acción de las preparaciones de xantina convencionales, o incluso de liberación lenta.

La teofilina, que es la metilxantina más comúnmente utilizada, es metabolizada por oxidasas de función mixta del citocromo P450. La eliminación del fármaco disminuye con la edad. Muchas otras variables fisiológicas y fármacos modifican el metabolismo de la teofilina. Se ha informado de una mejor función de los músculos inspiratorios en pacientes tratados con metilxantinas,<sup>(787)</sup> pero no está claro si esto refleja una reducción en el atrapamiento aéreo o un efecto primario en los músculos esqueléticos respiratorios. Todos los estudios que han demostrado la eficacia de la teofilina en la EPOC se realizaron con preparaciones de liberación prolongada.

Existe evidencia que indica un efecto broncodilatador modesto en comparación con placebo en la EPOC estable.<sup>(790)</sup> La adición de teofilina al salmeterol produce una mejoría del FEV1 y de la dificultad respiratoria superior a la que se observa con el salmeterol solo.<sup>(791,792)</sup> Estudios anteriores informaron de evidencia contradictoria con respecto al efecto de la teofilina a dosis bajas sobre la frecuencia de exacerbación.<sup>(793,794)</sup> Un estudio que investigó la efectividad de agregar dosis bajas de teofilina a los GCI en pacientes con EPOC con mayor riesgo de exacerbación no mostró diferencias en comparación con placebo en el número de exacerbaciones de EPOC durante un periodo de un año.<sup>(795)</sup> Un amplio ensayo controlado con placebo no mostró ningún efecto de la teofilina oral sola o en combinación con prednisolona 5 mg al día sobre las exacerbaciones de la EPOC grave.<sup>(796)</sup>

### Efectos adversos

La toxicidad está relacionada con la dosis, y ello resulta especialmente problemático con los derivados de la xantina, debido a que su margen terapéutico es bajo y la mayor parte del efecto beneficioso se produce solo cuando se alcanzan dosis próximas a las tóxicas.<sup>(788,790)</sup> Las metilxantinas son inhibidores no específicos de todos los subconjuntos de enzimas fosfodiesterasas, lo que explica su amplia gama de efectos tóxicos. Los problemas incluyen arritmias auriculares y ventriculares (que pueden resultar fatales) y convulsiones de gran mal (que pueden ocurrir independientemente de los antecedentes epilépticos previos). Otros efectos secundarios incluyen dolor de cabeza, insomnio, náuseas y acidez estomacal, y estos pueden ocurrir dentro del rango terapéutico de los niveles séricos de teofilina. Estos medicamentos tienen interacciones significativas con medicamentos de uso común como la eritromicina (pero no la azitromicina), ciertos antibióticos de quinolona (ciprofloxacina, pero no ofloxacina), alopurinol, cimetidina (pero no ranitidina), inhibidores de la captación de serotonina (fluvoxamina) y el inhibidor de la 5-lipoxigenasa zileuton.

### Terapia broncodilatadora combinada

La combinación de broncodilatadores con diferentes mecanismos de acción y duraciones puede aumentar el grado de broncodilatación con un menor riesgo de efectos secundarios en comparación con el aumento de la dosis de un solo broncodilatador.<sup>(797,798)</sup> Las combinaciones de SABA y SAMA son superiores en comparación con cualquiera de los componentes individuales para mejorar el FEV1 y los síntomas.<sup>(799)</sup> El tratamiento con formoterol y tiotropio en inhaladores separados tiene un impacto mayor en el FEV1 que cualquiera de los componentes solos.<sup>(800)</sup> Existen numerosas combinaciones disponibles de un LABA y LAMA en un solo inhalador (**Figura 3.18**). Estas combinaciones mejoran la función pulmonar en comparación con placebo,<sup>(797)</sup> y esta mejora es también consistentemente mayor que los efectos de la monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada, aunque la magnitud de la mejora es menor que el efecto totalmente aditivo predicho por las respuestas a los componentes individuales.<sup>(801)</sup> Los inhaladores únicos mejoran la adherencia al tratamiento.<sup>(802)</sup> En los estudios donde el criterio de valoración principal son los resultados informados por el paciente (PRO, del inglés *patient reported outcomes*) o en análisis agrupados, la combinación de broncodilatadores tiene mayor impacto en los PRO en comparación con las monoterapias.<sup>(803-806)</sup> En un ensayo clínico, el tratamiento combinado con LABA+LAMA tuvo mayor beneficio en la calidad de vida en comparación con placebo o sus componentes broncodilatadores individuales en pacientes con una mayor carga de síntomas iniciales.<sup>(807)</sup> Un ensayo clínico mostró que LABA+LAMA mejoró

la función y los síntomas respiratorios en comparación con la monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada en pacientes sintomáticos con bajo riesgo de exacerbaciones y que no reciben corticosteroides inhalados.<sup>(562)</sup> La combinación LABA+LAMA demostró mejoras favorables en comparación con las monoterapias para la mayoría de los resultados, independientemente de la CVRS inicial.<sup>(808)</sup> Estos ensayos clínicos tratan con datos medios de grupo, pero las respuestas de síntomas a combinaciones de LABA+LAMA se evalúan mejor en pacientes individuales. También se ha mostrado que un régimen de LABA+LAMA a dosis más baja dos veces al día mejora los síntomas y el estado de salud en pacientes con EPOC<sup>(809)</sup> (**Figura 3.19**). Estos hallazgos se han mostrado en personas de diferentes grupos étnicos (asiáticos y europeos).<sup>(810)</sup>

La mayoría de los estudios con combinaciones de LABA+LAMA se han realizado en pacientes con baja frecuencia de exacerbaciones. Un estudio en pacientes con antecedentes de exacerbaciones indicó que una combinación de broncodilatadores de acción prolongada es más eficaz que la monoterapia con broncodilatadores de acción prolongada para prevenir las exacerbaciones.<sup>(811)</sup> Otro amplio estudio encontró que la combinación de un LABA con un LAMA no redujo tanto como se esperaba la frecuencia de exacerbaciones en comparación con un LAMA solo.<sup>(812)</sup> Otro estudio en pacientes con antecedentes de exacerbaciones confirmó que una combinación de LABA+LAMA disminuyó las exacerbaciones en mayor medida que una combinación de LABA+GCI.<sup>(813)</sup> Sin embargo, otro estudio en una población con alto riesgo de exacerbaciones ( $\geq 2$  exacerbaciones y/o una hospitalización en el año anterior) informó de que LABA+GCI disminuyó las exacerbaciones en mayor medida que la combinación de LABA+LAMA a recuentos elevados de eosinófilos en sangre periférica.<sup>(448)</sup> Un amplio estudio farmacoepidemiológico observacional encontró una efectividad similar de LABA+LAMA y LABA+GCI pero un riesgo significativamente mayor de neumonía en aquellos tratados con LABA+GCI.<sup>(814)</sup>

## Agentes antiinflamatorios

Hasta la fecha, las exacerbaciones (p. ej., frecuencia de exacerbaciones, pacientes con al menos una exacerbación, tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación) representan el principal criterio de valoración clínicamente relevante utilizado para la evaluación de la eficacia de los fármacos con efectos antiinflamatorios (**Figura 3.20**).

## Corticosteroides inhalados (GCI)

### Consideraciones generales

La evidencia *in vitro* sugiere que la inflamación asociada a la EPOC tiene una respuesta limitada a los corticosteroides. Además, algunos fármacos, incluidos los agonistas beta<sub>2</sub>, la teofilina o los macrólidos, pueden facilitar parcialmente la sensibilidad a los corticosteroides en la EPOC.<sup>(815,816)</sup> La relevancia clínica de este efecto aún no se ha establecido completamente.

Los datos *in vivo* sugieren que la relación dosis-respuesta y la seguridad a largo plazo (>3 años) de los GCI en pacientes con EPOC no están claras y requieren más investigación.<sup>(813)</sup> Dado que los efectos de los GCI en la EPOC pueden ser modulados por el uso concomitante de broncodilatadores de acción prolongada, estas dos opciones terapéuticas se analizan por separado.

Tanto los fumadores actuales como los exfumadores con EPOC se benefician del uso de GCI en términos de función pulmonar y frecuencia de exacerbación, aunque la magnitud del efecto es menor en los fumadores habituales o crónicos en comparación con los fumadores leves o exfumadores.<sup>(448,817)</sup>

### Eficacia de los GCI (solos)

La mayoría de los estudios ha encontrado que el tratamiento regular con GCI solos no modifica la disminución a largo plazo del FEV1 ni la mortalidad en pacientes con EPOC.<sup>(818)</sup> Los estudios y metaanálisis que evalúan el efecto del tratamiento regular con GCI solos sobre la mortalidad en pacientes con EPOC no han proporcionado evidencia concluyente de beneficio.<sup>(818)</sup> En el estudio TORCH, se observó una tendencia hacia una mayor mortalidad en los pacientes tratados con propionato de fluticasona solo en comparación con los que recibieron placebo o salmeterol más propionato de fluticasona en combinación.<sup>(697)</sup> Sin embargo, no se observó un aumento en la mortalidad en la EPOC en pacientes tratados con furoato de fluticasona en el ensayo *Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with High Cardiovascular Risk* (SUMMIT).<sup>(819)</sup> En la EPOC moderada, el furoato de fluticasona solo o en combinación con vilanterol se asoció a una disminución más lenta

del FEV1 en comparación con placebo o vilanterol solo en un promedio de 9 ml/año.<sup>(820)</sup> Varios estudios han investigado si existe una relación entre el tratamiento con GCI y el riesgo de cáncer de pulmón, con resultados contradictorios.<sup>(821)</sup>

## Terapia antiinflamatoria en la EPOC estable

Figura 3.20

<p><b>Corticosteroides inhalados</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El tratamiento regular con GCI aumenta el riesgo de neumonía especialmente en aquellos con enfermedad grave (<b>Evidencia A</b>)</li> <li>Un GCI combinado con un LABA es más efectivo que los componentes individuales para mejorar la función pulmonar y el estado de salud y reducir las exacerbaciones en pacientes con exacerbaciones frecuentes y EPOC de moderada a muy grave (<b>Evidencia A</b>)</li> <li>No alentamos el uso de la combinación LABA+GCI en la EPOC. En caso de existir indicación para el uso de un GCI, la combinación LABA+LAMA+GCI ha mostrado ser superior a LABA+GCI y, por tanto, es la elección preferida</li> <li>La triple terapia inhalada de LABA + LAMA + GCI mejora la función pulmonar, los síntomas y el estado de salud, y reduce las exacerbaciones, en comparación con LABA + GCI, LABA + LAMA o LAMA en monoterapia (<b>Evidencia A</b>). Datos recientes sugieren un efecto beneficioso de la triple terapia inhalada frente a las combinaciones de dosis fijas de LABA + LAMA sobre la mortalidad en pacientes con EPOC sintomática con antecedentes de exacerbaciones frecuentes y/o graves</li> <li>Si el paciente con EPOC tiene manifestaciones de asma, el tratamiento siempre deberá contener GCI</li> <li>Independientemente del uso de GCI, existe evidencia de que los recuentos de eosinófilos en sangre &lt;2% aumentan el riesgo de neumonía (<b>Evidencia C</b>)</li> <li>Las combinaciones pueden ser administradas como terapia en inhalador único o múltiples. La terapia en inhalador único puede ser más conveniente y efectiva que la terapia en inhaladores múltiples</li> </ul>
<p><b>Glucocorticoides orales</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El uso a largo plazo de glucocorticoides orales tiene numerosos efectos secundarios (<b>Evidencia A</b>) sin evidencia de beneficios (<b>Evidencia C</b>)</li> </ul>
<p><b>Inhibidores de PDE4</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En los pacientes con bronquitis crónica, EPOC grave a muy grave y antecedentes de exacerbaciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>Roflumilast mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones moderadas y graves (<b>Evidencia A</b>)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Antibióticos</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El tratamiento a largo plazo con azitromicina y eritromicina reduce las exacerbaciones a lo largo de un año (<b>Evidencia A</b>)</li> <li>De manera preferente, pero no únicamente en exfumadores con exacerbaciones a pesar de terapia apropiada, puede considerarse la azitromicina (<b>Evidencia B</b>)</li> <li>El tratamiento con azitromicina se asocia con aumento de la incidencia de resistencia bacteriana (<b>Evidencia A</b>) y a un deterioro en las pruebas de audición (<b>Evidencia B</b>)</li> </ul>
<p><b>Mucorreguladores y agentes antioxidantes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El tratamiento regular con mucolíticos como la erdosteína, carbocisteína y NAC reduce el riesgo de exacerbaciones en poblaciones seleccionadas (<b>Evidencia B</b>)</li> <li>Los mucolíticos antioxidantes solo se recomiendan en pacientes seleccionados (<b>Evidencia A</b>)</li> </ul>
<p><b>Otros agentes antiinflamatorios</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La terapia con estatinas no se recomienda para la prevención de exacerbaciones (<b>Evidencia A</b>)</li> <li>La simvastatina no previene las exacerbaciones en los pacientes con EPOC que tienen un mayor riesgo de exacerbaciones y en los que no hay indicaciones para el uso de un tratamiento con estatinas (<b>Evidencia A</b>). Sin embargo, hay estudios observacionales que sugieren que las estatinas pueden tener efectos positivos sobre algunos de los resultados clínicos en los pacientes con EPOC a los que se administran por indicaciones cardiovasculares o metabólicas (<b>Evidencia C</b>)</li> <li>No se han evaluado adecuadamente los antileucotrienos en pacientes con EPOC</li> </ul>

### **GCI en combinación con terapia broncodilatadora de acción prolongada**

En pacientes con EPOC de moderada a muy grave y exacerbaciones, un GCI combinado con un LABA es más eficaz que cualquiera de los componentes por sí solos para mejorar la función pulmonar, el estado de salud y reducir las exacerbaciones.<sup>(822,823)</sup> Los ensayos clínicos que se basaron en la mortalidad por todas las causas como resultado principal no han podido demostrar un efecto estadísticamente significativo de la terapia combinada sobre la supervivencia.<sup>(697,819)</sup>

La mayoría de los estudios que encontraron un efecto beneficioso de la combinación de dosis fija (FDC) de LABA+GCI con respecto a LABA solo sobre la tasa de exacerbación, reclutaron pacientes con antecedentes de al menos una exacerbación en el año anterior.<sup>(822)</sup> Un estudio controlado aleatorizado (ECA) pragmático realizado en un entorno de atención primaria en el Reino Unido comparó una combinación de LABA+GCI con la atención habitual. Los resultados mostraron una reducción del 8,4% en las exacerbaciones de moderadas a graves (resultado principal) y una mejora significativa en la puntuación CAT™, sin diferencias en la tasa de consultas médicas o neumonías. Sin embargo, basar las recomendaciones en estos resultados es difícil debido a la heterogeneidad de los tratamientos informados en el grupo de atención habitual, la mayor tasa de cambios de tratamiento en el grupo que recibió la combinación de interés LABA+GCI y los patrones de práctica médica únicos en la región del Reino Unido donde se realizó el estudio.<sup>(824)</sup>

### **Recuento de eosinófilos en sangre**

Varios estudios han mostrado que los recuentos de eosinófilos en sangre predicen la magnitud del efecto del GCI (añadido al tratamiento con broncodilatadores de mantenimiento regular) para prevenir futuras exacerbaciones.<sup>(443-448)</sup> Existe una relación continua entre el recuento de eosinófilos en sangre y los efectos del GCI; se observan pequeños y/o ningún efecto con recuentos de eosinófilos más bajos, con efectos incrementales observados con recuentos de eosinófilos más altos.<sup>(453)</sup> El modelo de datos indica que los regímenes que contienen GCI tienen poco o ningún efecto con un recuento de eosinófilos en sangre <100 células/ $\mu$ l,<sup>(443)</sup> por lo que este umbral se puede usar para identificar pacientes con una probabilidad baja de beneficio del tratamiento con GCI. Además, los niveles bajos de eosinófilos en sangre y esputo se asocian a mayor presencia de proteobacterias,<sup>(825-827)</sup> en particular *Haemophilus*, y aumento de las infecciones bacterianas y neumonía.<sup>(828)</sup> Por lo tanto, los recuentos más bajos de eosinófilos en sangre pueden identificar a las personas con perfiles de microbioma asociados a mayor riesgo de empeoramiento clínico debido a especies bacterianas patógenas. El umbral de un recuento de eosinófilos en sangre >300 células/ $\mu$ l identifica la parte superior de la relación continua entre eosinófilos y GCI, y puede usarse para identificar a los pacientes con la mayor probabilidad de beneficio del tratamiento con GCI.

Las fuentes de evidencia incluyen: 1) Análisis *post-hoc* que comparan LABA+GCI *versus* LABA<sup>(443,444,446)</sup>; 2) análisis preespecificados que comparan la triple terapia *versus* LABA+LAMA o LAMA<sup>(445,447,448)</sup>; y 3) otros análisis que comparan LABA+GCI *versus* LABA+LAMA<sup>(829)</sup> o que estudian la retirada de GCI.<sup>(573,574,830)</sup>

El efecto del tratamiento de los regímenes que contienen GCI (LABA+LAMA+GCI y LABA+GCI frente a LABA+LAMA) es mayor en pacientes con alto riesgo de exacerbación ( $\geq 2$  exacerbaciones y/o una hospitalización en el año anterior).<sup>(445,448,813)</sup> Por lo tanto, el uso de los recuentos de eosinófilos en sangre para predecir los efectos de los GCI siempre debe combinarse con la evaluación clínica del riesgo de exacerbación (como lo indica la historia previa de exacerbaciones). Otros factores (tabaquismo, origen étnico, ubicación geográfica) podrían influir en la relación entre el efecto de los GCI y el recuento de eosinófilos en sangre, pero aún queda por explorar.

Los factores a considerar al iniciar el tratamiento con GCI en combinación con uno o dos broncodilatadores de acción prolongada se muestran en la **Figura 3.21**.<sup>(519)</sup>

### **Efectos adversos**

Existe evidencia de alta calidad procedente de ECA de que el uso de GCI modifica el microbioma de las vías respiratorias<sup>(831)</sup> y se asocia a mayor prevalencia de candidiasis oral, voz ronca, hematomas en la piel y neumonía.<sup>(818)</sup> Este riesgo excesivo se ha confirmado en estudios de GCI que utilizan furoato de fluticasona, incluso a dosis bajas.<sup>(832)</sup> Los pacientes con mayor riesgo de neumonía incluyen aquellos que actualmente fuman, tienen  $\geq 55$  años, tienen antecedentes de exacerbaciones previas o neumonía, un índice de masa corporal (IMC) <25 kg/m<sup>2</sup>, un grado deficiente de disnea MRC y/o obstrucción grave

al flujo aéreo.<sup>(833,834)</sup> Independientemente del uso de GCI, existe evidencia de que un recuento de eosinófilos en sangre <2% aumenta el riesgo de desarrollar neumonía.<sup>(835)</sup> En estudios de pacientes con EPOC moderada, los GCI solos o en combinación con un LABA no aumentaron el riesgo de neumonía.<sup>(819,834)</sup>

Los datos de los ECA han arrojado resultados variados con respecto al riesgo de disminución de la densidad ósea y fracturas con el tratamiento con GCI, lo que puede deberse a diferencias en los diseños de los estudios y/o diferencias entre los compuestos de GCI.<sup>(738,832,836-838)</sup> Los resultados de los estudios observacionales sugieren que el tratamiento con GCI también podría estar asociado a un mayor riesgo de diabetes/mal control de la diabetes,<sup>(839)</sup> cataratas,<sup>(840)</sup> e infección por micobacterias.<sup>(841)</sup> Se ha encontrado un mayor riesgo de tuberculosis tanto en estudios observacionales como en un metaanálisis de ECA.<sup>(842-844)</sup> En ausencia de datos de ECA sobre estos temas, no es posible obtener conclusiones firmes.<sup>(845)</sup> El uso de GCI y la incidencia cáncer de pulmón se analiza en el **Capítulo 5**.

## Factores a considerar cuando se inicia tratamiento con GCI

Figura 3.21

### Factores a considerar cuando se añade GCI a broncodilatadores de acción prolongada:

(Tener en cuenta que el contexto es diferente cuando se considera la retirada de los GCI)

#### RECOMENDACIÓN FUERTE PARA SU USO

Antecedentes de hospitalización(es) debido a exacerbaciones de la EPOC<sup>#</sup>  
 ≥2 exacerbaciones moderadas de EPOC al año<sup>#</sup>  
 Recuento de eosinófilos ≥300 células/μl  
 Antecedentes de asma o asma concomitante

#### RECOMENDACIÓN PARA SU USO

Una exacerbación moderada de EPOC al año<sup>#</sup>  
 Recuento de eosinófilos de 100 a <300 células/μl

#### EN CONTRA DE SU USO

Eventos repetidos de neumonía  
 Recuento de eosinófilos <100 células/μl  
 Antecedentes de infección por micobacterias

<sup>#</sup>a pesar de una terapia de mantenimiento apropiada con broncodilatador de acción prolongada (ver Figura 4 y Tabla 3.4 del informe GOLD completo para recomendaciones);

\*tener en cuenta que el recuento de eosinófilos en sangre debe verse como un *continuum*; los valores indicados representan puntos de corte aproximados; es probable que los recuentos de eosinófilos fluctúen.

Adaptado y reproducido con el permiso de ©ERS 2019: European Respiratory Journal 52(6)1801219; DOI:10.1183/13993003.01219-2018. Publicado el 13 de diciembre de 2018

### Desescalada de GCI

Los datos de los estudios de desescalada proporcionan resultados controversiales con respecto a las consecuencias sobre la función pulmonar, los síntomas y las exacerbaciones.<sup>(846-850)</sup> Algunos estudios han mostrado un aumento de las exacerbaciones y/o síntomas después de la retirada de GCI, mientras que otros no. Ha habido evidencia de una disminución modesta en el FEV1 (aproximadamente 40 ml) con la retirada de GCI,<sup>(850)</sup> que podría estar asociada a un aumento del nivel de eosinófilos circulantes de base.<sup>(830)</sup> Un estudio que examinó la retirada de GCI en un contexto de tratamiento con doble broncodilatación demostró que tanto la pérdida de FEV1 como un aumento en la frecuencia de exacerbaciones asociadas a la retirada de GCI fueron mayores entre los pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre ≥300 células/μl en el basal.<sup>(573)</sup> Las diferencias entre los estudios pueden relacionarse con diferencias en la metodología, incluyendo el uso de medicación(es) con fármacos broncodilatadores de acción prolongada que pueden minimizar cualquier efecto de la retirada de GCI.

## Triple terapia (LABA+LAMA+GCI)

El aumento en el tratamiento inhalado de un broncodilatador hasta llegar a la triple terapia, puede ocurrir mediante varias estrategias<sup>(851)</sup> y en general se ha demostrado que mejora la función pulmonar, los resultados informados por el paciente y reduce las exacerbaciones en comparación con LAMA solo, LABA+LAMA y LABA+GCI.<sup>(445,447,448,852-859)</sup> Un análisis *post-hoc* de uno de los ECA que evaluaron los efectos de LABA+LAMA+GCI mostró que la terapia triple mejoró los resultados clínicos *versus* la doble terapia independientemente del estado de tabaquismo.<sup>(860)</sup>

Un análisis *post-hoc* de tres ensayos clínicos de triple terapia en pacientes con EPOC con obstrucción grave al flujo aéreo y antecedentes de exacerbaciones mostró una tendencia no significativa a una menor mortalidad (evaluada como un resultado de seguridad) con la triple terapia inhalada en comparación con terapia sin GCI.<sup>(861)</sup> Dos grandes ensayos controlados aleatorizados de un año (llamados IMPACT y ETHOS) que fueron revisados previamente en esta sección (ver “Intervenciones terapéuticas para reducir la mortalidad por EPOC”) proporcionan nueva evidencia sobre la reducción de la mortalidad con triples combinaciones inhaladas de dosis fija en comparación con la broncodilatación doble.<sup>(566,862)</sup>

## Glucocorticoides orales

Los glucocorticoides orales tienen numerosos efectos secundarios, incluyendo la miopatía<sup>(863)</sup> que produce debilidad muscular, disminución de la capacidad funcional e insuficiencia respiratoria en personas con EPOC muy grave. Se ha demostrado que los glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de las exacerbaciones agudas en pacientes hospitalizados o durante las visitas a al departamento de emergencias reducen la tasa de fracasos del tratamiento, la tasa de recaída y mejoran la función pulmonar y la disnea.<sup>(864)</sup> Por el contrario, los estudios prospectivos sobre los efectos a largo plazo de los glucocorticoides orales en la EPOC estable son limitados.<sup>(865,866)</sup> Por lo tanto, aunque los glucocorticoides orales desempeñan un papel en el tratamiento agudo de las exacerbaciones, no se recomiendan en el tratamiento diario crónico de la EPOC debido a la falta de beneficio en comparación con una alta tasa de complicaciones sistémicas.

## Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4)

La acción principal de los inhibidores de PDE4 es reducir la inflamación inhibiendo la degradación del AMP cíclico intracelular.<sup>(867)</sup> El roflumilast es un medicamento oral sin actividad broncodilatadora directa que se administra una vez al día. El roflumilast reduce las exacerbaciones moderadas y graves tratadas con corticosteroides sistémicos en pacientes con bronquitis crónica, EPOC grave o muy grave y antecedentes de exacerbaciones.<sup>(868)</sup> Los efectos sobre la función pulmonar también se observan cuando se añade roflumilast a broncodilatadores de acción prolongada,<sup>(869)</sup> y en pacientes que no están controlados con combinaciones de dosis fija de LABA+GCI.<sup>(568)</sup> Los efectos beneficiosos de roflumilast son mayores en pacientes con antecedentes de hospitalización debido a exacerbación aguda.<sup>(570,572)</sup> No se ha realizado ningún estudio que compare directamente roflumilast con un corticosteroide inhalado.

### Efectos adversos

Roflumilast presenta más efectos adversos que los medicamentos inhalados para la EPOC.<sup>(870)</sup> Los más frecuentes son diarrea, náuseas, disminución del apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, trastornos del sueño y dolor de cabeza. Los efectos adversos han llevado a un aumento de las tasas de retirada de los ensayos clínicos. Los efectos adversos parecen ocurrir temprano, son reversibles y disminuyen con el tiempo con la continuación del tratamiento. En estudios controlados se ha observado una pérdida de peso inexplicada (promedio de 2 kg), por lo que se ha evitado el tratamiento con roflumilast en pacientes con bajo peso. El roflumilast también debe usarse con precaución en pacientes con depresión.

## Antibióticos

En estudios más antiguos, el uso profiláctico continuo de antibióticos no tuvo ningún efecto sobre la frecuencia de las exacerbaciones en la EPOC<sup>(871,872)</sup> y un estudio que examinó la eficacia de la quimioprofilaxis realizada en los meses de invierno durante un periodo de 5 años concluyó que no hubo ningún beneficio.<sup>(873)</sup> Estudios posteriores han demostrado que el uso regular de algunos antibióticos puede reducir la frecuencia de exacerbaciones.<sup>(874,875)</sup>

La azitromicina (250 mg/día o 500 mg tres veces por semana) o la eritromicina (250 mg dos veces al día) durante un año en pacientes propensos a exacerbaciones redujeron el riesgo de exacerbaciones en comparación con el tratamiento habitual.<sup>(571,876,877)</sup> El uso de azitromicina se asoció a mayor incidencia de resistencia bacteriana, prolongación del intervalo QTc y deterioro de las pruebas de audición.<sup>(571)</sup> Un análisis *post-hoc* sugiere un beneficio menor en fumadores activos.<sup>(572)</sup> No hay datos que demuestren la eficacia o seguridad de tratamiento crónico con azitromicina más allá de un año de tratamiento.

La terapia con pulsos de moxifloxacina (400 mg/día durante 5 días cada 8 semanas) en pacientes con bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes no tuvo un efecto beneficioso sobre la frecuencia de exacerbaciones en general.<sup>(878)</sup> La doxiciclina a largo plazo no redujo las exacerbaciones, aunque podría haber subgrupos que sí responden.<sup>(879)</sup>

### **Mucolíticos (mucocinéticos, mucorreguladores) y agentes antioxidantes (N-acetilcisteína, carbocisteína, erdoesteína)**

En pacientes con EPOC que no reciben GCI, el tratamiento regular con mucolíticos como carbocisteína y N-acetilcisteína (NAC) puede reducir las exacerbaciones y mejorar modestamente el estado de salud.<sup>(880-883)</sup> Por el contrario, se ha demostrado que la erdoesteína puede tener un efecto significativo sobre las exacerbaciones (leves) independientemente del tratamiento concomitante con GCI. Debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, la dosificación del tratamiento y los tratamientos concomitantes, los datos actualmente disponibles no permiten identificar con precisión la población diana potencial para los agentes antioxidantes en la EPOC.<sup>(884)</sup>

### **Otros fármacos con potencial para reducir las exacerbaciones**

Cuatro grandes estudios de fase 3 han investigado la eficacia del anticuerpo monoclonal anti-IL-5 mepolizumab<sup>(885)</sup> y el anticuerpo anti-receptor de IL-5- $\alpha$  benralizumab<sup>(886)</sup> en pacientes con EPOC grave, exacerbaciones recurrentes y evidencia de inflamación eosinofílica en sangre periférica a pesar de recibir terapia inhalada de alta intensidad. Los estudios mostraron una reducción del 15-20% en la frecuencia de exacerbaciones graves, pero el efecto no siempre fue estadísticamente significativo y fue variable entre los estudios y las dosis. No hubo ningún efecto sobre el FEV1 o las puntuaciones de calidad de vida y no hubo una relación consistente entre la respuesta al tratamiento y el recuento de eosinófilos en sangre periférica. Un análisis *post-hoc* del ensayo de mepolizumab mostró un mayor beneficio y una evidencia más clara de un efecto del tratamiento relacionado con los eosinófilos en sangre sobre las exacerbaciones tratadas con corticosteroides orales, lo que aumenta la posibilidad de que este tratamiento pueda encontrar un papel en un subgrupo muy seleccionado de pacientes con EPOC eosinofílica y que requieren corticosteroides orales con frecuencia. Se requieren más estudios para investigar esta posibilidad.

Un ECA demostró que el tratamiento con el anticuerpo monoclonal alfa anti-receptor de IL-4 humanizado dupilumab redujo las exacerbaciones y mejoró el FEV1, así como los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EPOC, bronquitis crónica, un recuento basal de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu$ l y antecedentes de exacerbaciones relevantes. Estos hallazgos son potencialmente importantes y la práctica clínica está cambiando, pero requieren confirmación en estudios adicionales.<sup>(887)</sup>

El nedocromil y los modificadores de leucotrienos no han sido evaluados adecuadamente en pacientes con EPOC y la evidencia disponible no respalda su uso.<sup>(888,889)</sup>

No hubo evidencia de beneficio, y sí alguna evidencia de daño, incluyendo malignidad y neumonía, después del tratamiento con un anticuerpo anti-TNF-alfa (infliximab) en la EPOC de moderada a grave.<sup>(890)</sup>

Un metaanálisis Cochrane reciente no mostró evidencia suficiente para respaldar el uso de inmunoestimulantes.<sup>(891)</sup>

Un ECA del bloqueador selectivo del receptor  $\beta$ 1 metoprolol en pacientes con EPOC moderada o grave, que no tenían una indicación establecida para el uso de betabloqueantes, mostró que no retrasó el tiempo hasta la primera exacerbación de

la EPOC en comparación con el grupo placebo y la hospitalización por exacerbación fue más común entre los pacientes tratados con metoprolol.<sup>(892)</sup> No hay evidencia de que los betabloqueantes deban usarse en pacientes con EPOC que no tienen una indicación cardiovascular para su uso.

La simvastatina no previno las exacerbaciones en pacientes con EPOC que no tenían indicación metabólica o cardiovascular para el tratamiento con estatinas.<sup>(893)</sup> Se ha reportado una asociación entre el uso de estatinas y una disminución de las exacerbaciones y la mortalidad en estudios observacionales de pacientes con EPOC que las recibieron durante indicaciones cardiovasculares y metabólicas.<sup>(894)</sup>

No hay evidencia de que la suplementación con vitamina D tenga un impacto positivo sobre las exacerbaciones en pacientes no seleccionados.<sup>(895)</sup> En un metaanálisis, la suplementación con vitamina D redujo la frecuencia de exacerbación en pacientes con niveles basales bajos de vitamina D,<sup>(896)</sup> pero un estudio más reciente no ha demostrado ningún efecto.<sup>(897)</sup>

---

## Adherencia a las medicaciones inhaladas para la EPOC

---

La adherencia se define como el proceso mediante el cual una persona toma su medicación según lo prescrito por un proveedor de atención médica.<sup>(898)</sup> La adherencia a la terapia es un tema desafiante en cualquier condición crónica, incluida la EPOC.

La falta de adherencia a la medicación para la EPOC se ha asociado a control deficiente de los síntomas, mayor riesgo de exacerbación, mayor utilización y costos de atención médica, disminución de la calidad de vida relacionada con la salud y mayor riesgo de mortalidad.<sup>(899-909)</sup>

Aunque la terapia inhalada es un componente clave en el tratamiento de la EPOC, la adherencia a la medicación inhalada es generalmente baja, incluso en la enfermedad muy grave. Una revisión sistemática<sup>(910)</sup> informó de tasas de incumplimiento de la medicación para la EPOC del 22% al 93%, y más de la mitad de los estudios incluidos informaron de incumplimiento en >50% de los sujetos.<sup>(910)</sup> La mayoría de los estudios incluidos se realizaron en países de ingresos altos y muchos utilizaron datos de reclamo de medicación para evaluar la adherencia.<sup>(910)</sup> La falta de adherencia a la medicación para la EPOC autoinformada varía entre el 28% y el 74% (media de 50,9) en países de ingresos altos<sup>(901,910,911)</sup> y entre el 46% y el 93% (media de 61,7) en países de bajo y mediano ingreso.<sup>(912-915)</sup> Sin embargo, cuando se comparan con los datos obtenidos a través del monitoreo electrónico, los estudios han demostrado consistentemente que los autoinformes son inexactos ya que las personas generalmente informan de un uso mayor de medicamentos.<sup>(916,917)</sup>

La adherencia es un concepto complejo, influenciado por múltiples factores que incluyen factores sociales/ambientales, relacionados con la persona y relacionados con el tratamiento.<sup>(918)</sup> Estudios han explorado las variables asociadas a la adherencia a la medicación en personas con EPOC.<sup>(910,912)</sup> Factores como la presencia de comorbilidades, en particular depresión, tabaquismo, nivel de escolaridad, gravedad de la enfermedad y factores del régimen farmacológico como la complejidad de la dosis, la polifarmacia y los efectos secundarios de la terapia, son los principales factores asociados a baja adherencia.<sup>(909,910,912,913,919,920)</sup> Además, se ha demostrado que los factores socioeconómicos, como el desempleo, el estatus de bajos ingresos, el estatus migratorio, vivir solo y la escasa disponibilidad de medicamentos<sup>(60)</sup> influyen negativamente en la adherencia a los medicamentos inhalados y están relacionados con la no utilización de medicamentos.<sup>(919,921,922)</sup>

Aunque las preferencias de los pacientes pueden variar, las estrategias de prescripción que podrían ayudar a mejorar la adherencia a menudo incluyen la selección de dispositivos con una técnica de inhalación similar (en el caso de múltiples inhaladores) y terapia combinada.<sup>(589,923)</sup>

Los factores del proveedor de atención médica y del cuidador también pueden contribuir a la percepción de la enfermedad, la atención médica, la medicación y, en última instancia, la adherencia. Se ha demostrado que una mejor

comprensión de la enfermedad y la terapia con medicamentos, así como una mayor confianza en los profesionales de la salud y las intervenciones farmacológicas mejoran la adherencia a los medicamentos para la EPOC.<sup>(611,910)</sup> La educación para la autogestión puede ayudar a una persona a comprender su enfermedad y los beneficios del uso adecuado de los medicamentos. Prescribir componentes conductuales que se adapten a las barreras individuales de cada persona (p. ej., mantener los medicamentos en un solo lugar, autocontrol de los síntomas, recordatorios de medicamentos, etc.) es más efectivo para cambiar el comportamiento que ofrecer sugerencias generales. Un estudio que evaluó las intervenciones destinadas a mejorar la adherencia a la terapia farmacológica mostró que las intervenciones de componentes múltiples con componentes educativos, motivacionales o conductuales administrados por profesionales de la salud pueden mejorar la adherencia.<sup>(657)</sup> Se ha demostrado que involucrar a una persona en el establecimiento de un plan de tratamiento individualizado mejora la adherencia.<sup>(924)</sup> Se necesita más investigación sobre la adherencia a la medicación en la EPOC para comprender mejor la eficacia de las diferentes estrategias de cambio de comportamiento de salud y educación para la autogestión.

## Otros tratamientos farmacológicos

En la **Figura 3.22** se resumen otros tratamientos farmacológicos para la EPOC.

Otros tratamientos farmacológicos		Figura 3.22
Tratamiento sustitutivo de alfa-1 antitripsina	<ul style="list-style-type: none"> <li>El tratamiento sustitutivo por vía intravenosa puede retardar la progresión del enfisema <b>(Evidencia B)</b>.</li> </ul>	
Antitusígenos	<ul style="list-style-type: none"> <li>No hay una evidencia concluyente respecto al papel favorable de los antitusígenos en los pacientes con EPOC <b>(Evidencia C)</b>.</li> </ul>	
Vasodilatadores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los vasodilatadores no mejoran los resultados clínicos y pueden empeorar la oxigenación <b>(Evidencia B)</b>.</li> </ul>	
Opioides	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se pueden considerar opioides orales y parenterales de acción prolongada en dosis bajas para el tratamiento de la disnea en pacientes con EPOC con enfermedad grave <b>(Evidencia B)</b>.</li> </ul>	
Terapia para la hipertensión pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los medicamentos aprobados para la hipertensión pulmonar primaria no se recomiendan para pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC <b>(Evidencia B)</b>.</li> </ul>	

### Tratamiento sustitutivo de alfa-1 antitripsina

La estrategia lógica para minimizar el desarrollo y la progresión de la enfermedad pulmonar en pacientes con DAAT es la potenciación de alfa-1-antitripsina. Esta terapia ha estado disponible en muchos países, aunque no en todos, desde la década de 1980. Debido a que la DAAT es poco común, se han realizado pocos ensayos clínicos para evaluar la eficacia con resultados espirométricos convencionales. Sin embargo, una gran cantidad de estudios observacionales sugieren una reducción en la progresión de la caída del FEV1 en pacientes tratados *versus* no tratados<sup>(925)</sup> y que esta reducción es más efectiva para pacientes con FEV1 35-49% del esperado.<sup>(926)</sup> Se ha sugerido que los que nunca han fumado o los exfumadores con un FEV1 del 35-60% del esperado son los más adecuados para la terapia aumentativa de DAAT **(Evidencia B)**.

Los datos de los registros y ensayos clínicos disponibles se han centrado casi exclusivamente en pacientes con el genotipo ZZ (ZZ-DAAT/PiZZ). No se han explorado los riesgos para otros genotipos en ensayos clínicos, aunque los sujetos con genotipos Z/nulo o nulo/nulo tienen niveles aún más bajos de AAT en plasma y generalmente se evalúan para terapia aumentativa. No se considera que otros genotipos estén en riesgo o probablemente se beneficien de la terapia aumentativa. Estudios recientes han sugerido un mayor riesgo de desarrollar EPOC leve en heterocigotos para el gen Z<sup>(106,107)</sup> aunque, a diferencia de ZZ, ninguno desarrolla EPOC en ausencia de tabaquismo, por lo que se cree que dejar de fumar previene la progresión y, por lo tanto, la potenciación no es necesaria ni apropiada.

Los estudios que utilizan parámetros sensibles de la progresión del enfisema determinados por tomografías computarizadas han proporcionado evidencia de un efecto sobre la preservación del tejido pulmonar en comparación con placebo.<sup>(927-929)</sup> Según el último ensayo, las indicaciones de la terapia se han ampliado para incluir “aquellos pacientes con evidencia de enfermedad pulmonar progresiva a pesar de otra terapia óptima”. Sin embargo, no todos los pacientes con DAAT desarrollan o persisten con una progresión espirométrica rápida, especialmente después de dejar de fumar.<sup>(930)</sup> Dado que el propósito de la terapia aumentativa es preservar la función y la estructura pulmonar, parece lógico reservar una terapia tan costosa para aquellos con evidencia de continuidad y progresión rápida después de dejar de fumar.<sup>(930)</sup>

La indicación para el tratamiento sustitutivo de AAT es el enfisema, aunque no existen criterios fijos para el diagnóstico o la confirmación. Las pruebas de la eficacia de la terapia aumentativa varían según el resultado estudiado.<sup>(931)</sup> Se recomendó la terapia aumentativa intravenosa para personas con deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT) y un FEV1  $\leq 65\%$  del predicho según estudios observacionales anteriores. Sin embargo, el último estudio basado en la tomografía computarizada como resultado recomendó que todos los pacientes con evidencia de enfermedad pulmonar progresiva sean considerados como aquellos con enfermedad pulmonar relacionada con DAAT, y un FEV1  $> 65\%$ . Se recomienda la discusión individual teniendo en cuenta el costo de la terapia y la falta de evidencia para la obtención de grandes beneficios.<sup>(932)</sup> La principal limitación de esta terapia es el elevado costo y la falta de disponibilidad en muchos países.

### **Antitusígenos**

La función de los antitusígenos en los pacientes con EPOC no es concluyente.<sup>(933)</sup>

### **Vasodilatadores**

Los vasodilatadores no han sido evaluados adecuadamente en pacientes con EPOC con hipertensión pulmonar grave/desproporcionada. El óxido nítrico inhalado puede empeorar el intercambio gaseoso debido a la regulación hipóxica alterada del equilibrio ventilación-perfusión y está contraindicado en la EPOC estable.<sup>(934)</sup> Los estudios han demostrado que el sildenafil no mejora los resultados de la rehabilitación en pacientes con EPOC y aumenta moderadamente la presión de la arteria pulmonar.<sup>(935)</sup> El tadalafilo no parece mejorar la capacidad de ejercicio o el estado de salud en pacientes con EPOC con hipertensión pulmonar leve.<sup>(936)</sup>

## **Manejo de la hipersecreción de moco**

Los objetivos del tratamiento para pacientes con bronquitis crónica (BC) incluyen: 1) reducir la sobreproducción de moco; 2) disminuir la hipersecreción de moco al reducir la inflamación; 3) facilitar la eliminación de moco al aumentar el transporte ciliar; 4) disminuir la viscosidad del moco y 5) facilitar los mecanismos de la tos. Dejar de fumar puede mejorar la tos al mejorar la función mucociliar y disminuir la hiperplasia de células caliciformes.<sup>(937)</sup> Dejar de fumar puede disminuir la lesión de las vías respiratorias al limitar los mecanismos inmunitarios que causan la inflamación persistente y la expresión génica anormal de las células epiteliales.<sup>(938)</sup>

Los tratamientos de eliminación del moco que promueven el movimiento mecánico a través de las vías respiratorias, como la terapia de presión espiratoria positiva oscilante (OPEP), pueden mejorar la movilización de moco, los síntomas y calidad de vida en personas con EPOC que producen esputo diariamente o la mayoría de los días.<sup>(939,940)</sup> El uso de solución salina hipertónica nebulizada para controlar el moco abundante se ha utilizado en la enfermedad pulmonar obstructiva y la fibrosis quística con efectos beneficiosos. Sin embargo, en pacientes con EPOC, los estudios actuales son limitados y los resultados son inconsistentes.<sup>(941-945)</sup>

Los antagonistas muscarínicos de acción prolongada, predominantemente tiotropio y aclidinio, pueden disminuir la producción de esputo y disminuir la tos en pacientes con EPOC de moderada a grave.<sup>(946-949)</sup> La terapia triple con doble broncodilatación de acción prolongada combinada con esteroides inhalados puede ser eficaz para reducir las exacerbaciones, mejorar la función pulmonar y la calidad de vida independientemente de la presencia de hipersecreción de moco.

El uso de mucolíticos se asoció a una reducción de 0,03 exacerbaciones por participante por mes en comparación con placebo, es decir, alrededor de 0,36 por año o una exacerbación cada tres años. Se observó una heterogeneidad muy alta para este resultado, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.<sup>(881)</sup> No obstante, en los participantes con bronquitis crónica o EPOC, tenemos una confianza moderada en que el tratamiento con mucolíticos puede producir una pequeña reducción de las exacerbaciones agudas y un pequeño efecto en la calidad de vida general.<sup>(881)</sup> La DNasa humana recombinante también ha mostrado una falta de beneficio en pacientes con EPOC y secreción mucopurulenta.<sup>(950,951)</sup> Se están desarrollando nuevas clases de agentes mucolíticos.<sup>(952)</sup> En un pequeño estudio doble ciego controlado con placebo, los pacientes aleatorizados para recibir el potenciador de CFTR icentafator tuvieron mejoras en el FEV1 y la colonización bacteriana del esputo en comparación con el placebo.<sup>(953)</sup> Se han propuesto nuevas intervenciones broncoscópicas para reducir la hipersecreción de moco al eliminar la hiperplasia de células caliciformes de las vías respiratorias y las glándulas submucosas. El criopulverizador medido con nitrógeno líquido, la reoplastia y la denervación pulmonar dirigida están actualmente en evaluación.<sup>(954-957)</sup>

---

## Revisión de la evidencia: Terapia no farmacológica

---

### Autogestión

Un proceso reciente de Delphi ha dado como resultado una definición conceptual para las intervenciones de autogestión de la EPOC: “Una intervención de autogestión de la EPOC es estructurada pero personalizada y, a menudo, incluye varios componentes, con el objetivo de motivar, involucrar y apoyar a los pacientes para que adapten positivamente su(s) comportamiento(s) en salud y desarrollen habilidades para manejar mejor su enfermedad.”<sup>(624)</sup> El proceso requiere de interacciones iterativas entre los pacientes y los profesionales de la salud que son competentes en la realización de intervenciones de autogestión. Las técnicas de cambio de comportamiento se utilizan para provocar la motivación, confianza y competencia del paciente. Se utilizan enfoques sensibles a la alfabetización para mejorar la comprensión.<sup>(624)</sup>

Las revisiones sistemáticas han proporcionado evidencia de que las intervenciones de autogestión mejoran los resultados en la EPOC. Una revisión Cochrane de 2022 informó de que las intervenciones para personas con EPOC se asocian a mejoras en la CVRS, menor probabilidad de ingresos hospitalarios relacionados con las vías respiratorias y ningún riesgo excesivo de mortalidad relacionada con las vías respiratorias y por todas las causas.<sup>(958)</sup> Esto fortalece la opinión de que es poco probable que las intervenciones de autogestión causen daño. Previamente existía la preocupación de que los beneficios para la salud de los programas de autogestión en la EPOC pudieran verse contrarrestados por un aumento de la mortalidad.<sup>(959,960)</sup> Sin embargo, una revisión Cochrane anterior y otro metaanálisis no informaron de un impacto de las intervenciones de autogestión en la mortalidad general, y aunque la revisión Cochrane sí encontró una mayor tasa de mortalidad relacionada con las vías respiratorias, pequeña pero estadísticamente significativa, en el grupo de intervención de autogestión en comparación con la atención habitual, los autores de la revisión afirmaron que los resultados deben interpretarse con cautela, ya que la clasificación errónea en la causa de muerte es común, el efecto general estuvo dominado por dos estudios y no se observó ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas en el análisis global. Además, dos estudios independientes bien diseñados, COMET<sup>(961)</sup> y PIC-COPD,<sup>(962)</sup> han demostrado el potencial de reducción de la mortalidad del manejo integrado de casos con intervenciones de autogestión. El programa en estos dos estudios puede haber promovido un tratamiento apropiado más temprano para las exacerbaciones, lo que podría haber prevenido algunas complicaciones fatales. Estos datos, junto con la revisión Cochrane publicada más recientemente, refuerzan una vez más la opinión de que es poco probable que las intervenciones de autogestión causen daño.<sup>(958)</sup>

Un ECA ha demostrado que la implementación de un programa integral de 3 meses para mejorar la autogestión a largo plazo de los *pacientes recientemente dados de alta del hospital* con exacerbación de la EPOC resultó en tasas casi dos veces más altas de hospitalizaciones y visitas de emergencia relacionadas con la EPOC durante 6 meses. Estos datos indican que las estrategias de autogestión en pacientes hospitalizados recientemente pueden conducir a una mayor utilización de los servicios de atención médica en comparación con la atención habitual.<sup>(963)</sup>

Sigue habiendo problemas con la heterogeneidad entre las intervenciones, la coherencia de su aplicación, las características específicas de la intervención, las poblaciones de pacientes, los tiempos de seguimiento y las medidas de resultado que dificultan la generalización en la vida real. También es un desafío formular recomendaciones claras con respecto a la forma y el contenido más efectivos de una intervención de autogestión en la EPOC dada la variedad de heterogeneidad entre los estudios y la falta de definiciones precisas de los componentes de autogestión (p. ej., habilidades enseñadas) y medidas de fidelidad. La definición conceptual reciente debería ayudar a corregir estas deficiencias. Por ejemplo, en la definición se menciona que: “El proceso requiere interacciones iterativas entre los pacientes y los profesionales de la salud que son competentes en la realización de intervenciones de autogestión”. Tener un entrenamiento de salud adecuado es importante para mejorar las habilidades de autogestión. En los pacientes con EPOC ingresados por una exacerbación, un estudio notificó el efecto positivo de la asesoría en salud, que comienza en el momento del alta hospitalaria, sobre la reducción del riesgo de reingreso y visitas al departamento de emergencias.<sup>(964)</sup> Además, este estudio aleatorizado indicó que el asesoramiento sobre salud impartido por un terapeuta respiratorio o una enfermera puede mejorar las habilidades de autogestión, como lo demuestran las mejoras significativas en las puntuaciones de dominio del Cuestionario de Enfermedades Respiratorias Crónicas.<sup>(965)</sup>

## Programas de atención integral

La EPOC es una enfermedad compleja que requiere la participación de múltiples proveedores de atención que deben trabajar juntos en estrecha colaboración. En principio, el uso de un programa estructurado formal que determine cómo se proporciona cada componente debería hacer que la atención sea más eficiente y efectiva, pero la evidencia de esto está dividida. Un metaanálisis de ensayos pequeños concluyó que un programa de atención integrada mejoró varios resultados clínicos, pero no la mortalidad.<sup>(966)</sup> Por el contrario, esto no fue confirmado en un amplio estudio multicéntrico en atención primaria dentro de un sistema de atención bien organizado.<sup>(967)</sup> Además, proporcionar intervenciones integradas por telemedicina no mostró un efecto significativo.<sup>(968,969)</sup> La conclusión pragmática es que la atención bien organizada es importante, pero es posible que no haya ninguna ventaja en estructurarla estrechamente en un programa formalizado. Además, la atención integrada debe individualizarse según la etapa de la enfermedad y la alfabetización en salud de la persona.

## Actividad física

La rehabilitación pulmonar, incluida la comunitaria y domiciliaria, es una estrategia con evidencias claras de beneficios. Sin embargo, el desafío es promover la actividad física y mantenerla. Existe evidencia de que la actividad física está disminuida en los pacientes con EPOC.<sup>(970)</sup> Esto conduce a una espiral descendente de inactividad que predispone a los pacientes a una calidad de vida reducida, mayor frecuencia de hospitalización y mortalidad.<sup>(971-973)</sup> Como tal, ha habido enorme interés en implementar intervenciones dirigidas al comportamiento con el objetivo de mejorar la actividad física<sup>(974)</sup> y estas deben ser alentadas.<sup>(971)</sup> Las intervenciones basadas en tecnología tienen el potencial de proporcionar medios convenientes y accesibles para mejorar la autoeficacia del ejercicio y para educar y motivar a las personas en sus esfuerzos por realizar cambios saludables en su estilo de vida.<sup>(975)</sup> El uso de una intervención mediada por internet puede beneficiar a los pacientes con EPOC con baja autoeficacia inicial para aumentar la actividad física.<sup>(976)</sup> Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha brindan poca orientación, son inconsistentes en las técnicas y carecen de los detalles necesarios (por ejemplo, tipo, cantidad, momento y método de administración; herramientas utilizadas; métodos de aseguramiento de la calidad) para replicar el estudio o adaptar las intervenciones para la atención clínica. Un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la efectividad a largo plazo de una intervención de entrenamiento de actividad física basada en la comunidad en pacientes con antecedentes de exacerbación de EPOC no mostró beneficios en el uso de cuidados agudos o la supervivencia.<sup>(977)</sup> Otro estudio de intervención de actividad física basado en podómetro (podómetro solo o podómetro

más un sitio web con comentarios) mostró una asociación entre la intervención y la reducción del riesgo de exacerbaciones durante 12 a 15 meses de seguimiento.<sup>(978)</sup> También se ha demostrado que las intervenciones no farmacológicas, como la respiración con los labios fruncidos y la respiración diafragmática, mejoran la función pulmonar y aumentan la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC.<sup>(979)</sup>

## Ejercicios de entrenamiento

Un metaanálisis de ECA encontró que el entrenamiento con ejercicios solo, o con la adición de asesoramiento sobre actividad, mejoró significativamente los niveles de actividad física en pacientes con EPOC.<sup>(980)</sup> La combinación de entrenamiento con carga constante o a intervalos con entrenamiento de fuerza proporcionan mejores resultados que cualquier método solo.<sup>(981)</sup>

Siempre que sea posible, se prefiere el entrenamiento con ejercicios de resistencia al 60-80% del trabajo máximo limitado por síntomas o la frecuencia cardíaca,<sup>(982)</sup> o con una puntuación de disnea en la escala de Borg o fatiga de 4 a 6 (moderada a grave).<sup>(983)</sup> El entrenamiento de resistencia se puede lograr mediante programas de ejercicio continuo o por intervalos. Este último implica que el paciente realice el mismo trabajo total pero dividido en períodos más breves de ejercicio de alta intensidad, una estrategia útil cuando el rendimiento está limitado por otras comorbilidades.<sup>(984,985)</sup>

En algunas culturas, se ha demostrado que otras alternativas, como la práctica del *Tai Chi*, que enfatiza el uso de la 'mente' o la concentración para el control de la respiración y el movimiento circular del cuerpo, mejoran la capacidad de ejercicio en comparación con la atención habitual en pacientes con EPOC.<sup>(986)</sup> Sin embargo, en este metaanálisis, los efectos del *Tai Chi* en la reducción del nivel de disnea y la mejora de la calidad de vida siguen sin ser concluyentes. Se justifican estudios futuros que aborden estos temas y los protocolos más beneficiosos para la práctica del *Tai Chi*.

El entrenamiento con ejercicios se puede mejorar optimizando los broncodilatadores,<sup>(774)</sup> ya que tanto LAMA como LABA han mostrado una reducción de la hiperinflación dinámica y en reposo. Estos cambios contribuyen a mejorar los efectos del entrenamiento.<sup>(282,987)</sup> Agregar entrenamiento de fuerza al entrenamiento aeróbico es efectivo para mejorar la fuerza, pero no mejora el estado de salud ni la tolerancia al ejercicio.<sup>(988)</sup> El entrenamiento de las extremidades superiores mejora la fuerza y la resistencia del brazo, y la capacidad funcional para las actividades de las extremidades superiores.<sup>(989)</sup> La capacidad de ejercicio también puede mejorarse mediante el entrenamiento vibratorio de todo el cuerpo.<sup>(990)</sup>

El entrenamiento de los músculos inspiratorios aumenta la fuerza de los músculos inspiratorios,<sup>(991)</sup> pero esto no se traduce consistentemente en un mayor rendimiento, mejoría de la disnea o de la calidad de vida relacionada con la salud cuando se agrega a un programa integral de rehabilitación pulmonar.<sup>(992-994)</sup>

## Rehabilitación pulmonar

Los beneficios de la rehabilitación pulmonar para los pacientes con EPOC son considerables (**Figura 3.23**) y se ha demostrado que la rehabilitación es la estrategia terapéutica más eficaz para mejorar la disnea, el estado de salud y la tolerancia al ejercicio.<sup>(995)</sup> La rehabilitación pulmonar es apropiada para la mayoría de los pacientes con EPOC; se ha demostrado una mejora de la capacidad de ejercicio funcional y la calidad de vida relacionada con la salud en todos los estados de gravedad de la EPOC, aunque la evidencia es especialmente sólida en pacientes con enfermedad de moderada a grave. Incluso los pacientes con insuficiencia hipercápnica crónica muestran beneficios.<sup>(996,997)</sup>

Se puede observar desaturación de oxígeno inducida por el ejercicio en una minoría significativa de pacientes con EPOC y se ha asociado a deterioro de la calidad de vida, riesgo de exacerbación y mortalidad.<sup>(998)</sup> Un amplio ECA no sugirió una mejoría clínica con la oxigenoterapia a largo plazo para pacientes sin hipoxemia en reposo pero sí con desaturación por esfuerzo.<sup>(999)</sup> Durante la rehabilitación pulmonar, es una práctica común complementar el oxígeno durante el entrenamiento con el objetivo de facilitar una mayor intensidad del ejercicio. En una revisión sistemática de 2007 hubo escaso apoyo en relación con la suplementación con oxígeno durante el entrenamiento de ejercicios para personas con EPOC,<sup>(1000)</sup> pero la mayoría de las pruebas se vieron limitadas por la baja calidad del estudio. Un amplio ECA,<sup>(631)</sup> ciego para participantes, entrenadores y

evaluadores, demostró que los pacientes con EPOC que entrenaron con oxígeno suplementario o aire medicinal habían mejorado significativamente la capacidad de ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud; no se observó mayor beneficio con el oxígeno. La incidencia y gravedad de los eventos adversos fueron similares en ambos grupos. En pacientes con EPOC grave que reciben oxigenoterapia a largo plazo (LTOT) en los que el entrenamiento físico se realiza con sistemas de oxigenación, ha aumentado el interés en utilizar una herramienta alternativa, a saber, mezclas administradas por vía nasal de aire y oxígeno humidificadas a velocidades de flujo de 20-60 l/min (HFNT). Las HFNT pueden reducir la carga muscular respiratoria y frecuencia respiratoria, al tiempo que aumentan el tiempo espiratorio.<sup>(1001)</sup> En un ECA, la administración de HFNT durante las sesiones de entrenamiento, en comparación con el oxígeno habitual, no se relacionó con una mayor mejora en el tiempo de resistencia, el resultado primario, o en el estado de salud.<sup>(1002)</sup> Sin embargo, se observó una mayor mejoría en la prueba de marcha de 6 minutos (6MWD) con las HFNT. Un ensayo pequeño similar sugirió una mayor distancia de marcha.<sup>(1003)</sup> La proporción de pacientes que alcanzaron la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) en el tiempo de resistencia y en la 6MWD también fue significativamente mayor con las HFNT. Finalmente, no hubo diferencias significativas entre las dos terapias en la satisfacción de los pacientes. Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia de este tratamiento.

## Rehabilitación pulmonar, autogestión y asistencia integral en la EPOC

Figura 3.23

### Rehabilitación pulmonar

- Se indica rehabilitación en todos los pacientes con síntomas relevantes y/o un alto riesgo de exacerbaciones **(Evidencia A)**.
- La rehabilitación pulmonar mejora la disnea, el estado de salud y la tolerancia al ejercicio en los pacientes estables **(Evidencia A)**.
- La rehabilitación pulmonar reduce las hospitalizaciones en los pacientes que han tenido una exacerbación reciente ( $\leq 4$  semanas tras la hospitalización previa) **(Evidencia B)**.
- La rehabilitación pulmonar lleva a una reducción en los síntomas de ansiedad y depresión **(Evidencia A)**.

### Educación y autogestión

- La educación es necesaria para cambiar el conocimiento que tiene el paciente pero no existe evidencia de que su uso por sí solo cambie el comportamiento del paciente **(Evidencia C)**.
- Una intervención de autogestión con comunicación con un profesional de la salud mejora el estado de salud y reduce las hospitalizaciones y las visitas al departamento de emergencias **(Evidencia B)**.

### Programas de asistencia integrada

- Hasta el momento no se ha demostrado que la asistencia integrada y la telemedicina tengan un efecto beneficioso **(Evidencia B)**.

### Actividad física

- La actividad física es un fuerte predictor de mortalidad **(Evidencia A)**. Se debe recomendar a las personas con EPOC a aumentar su nivel de actividad física, aunque todavía no sabemos cómo garantizar mejor la probabilidad de éxito

Existen datos limitados de amplios ECA con respecto a la efectividad de la rehabilitación pulmonar después de la hospitalización por una exacerbación aguda de la EPOC. En una revisión sistemática que incluyó 13 ECA, se notificó una reducción de la mortalidad y el número de reingresos entre los pacientes a los que se les inició rehabilitación pulmonar durante la hospitalización o dentro de las 4 semanas posteriores al alta.<sup>(701)</sup> Los efectos a largo plazo sobre la mortalidad no fueron estadísticamente significativos, pero mejoró la calidad de vida relacionada con la salud y la capacidad de ejercicio pareció mantenerse durante al menos 12 meses. Estos resultados han sido corroborados por evidencia del mundo real, en

una gran cohorte poblacional de más de 190.000 pacientes hospitalizados por EPOC en los EE. UU., en quienes el inicio de la rehabilitación pulmonar dentro de los 90 días posteriores al alta, aunque es poco común, se asoció significativamente a un riesgo menor de mortalidad<sup>(704)</sup> y menos reingresos hospitalarios al año.<sup>(1004)</sup> En un estudio se informó que iniciar la rehabilitación pulmonar antes del alta del paciente puede comprometer la supervivencia a través de mecanismos desconocidos.<sup>(1005)</sup> La rehabilitación pulmonar se clasifica como una de las estrategias de tratamiento más rentables.<sup>(615)</sup>

Existen múltiples desafíos con la rehabilitación pulmonar. La derivación de pacientes que podrían beneficiarse, la aceptación y la finalización de la rehabilitación pulmonar suele ser limitada, en parte debido al desconocimiento del proveedor y a la falta de conciencia de los pacientes sobre la disponibilidad o los beneficios. La duración recomendada de la rehabilitación pulmonar (mínimo de 6 semanas) también podría ser una limitación en muchos países debido a las limitaciones de financiación de las compañías de seguros y/o los fondos nacionales de salud. La rehabilitación pulmonar con realidad virtual podría ser una alternativa combinada o no con el entrenamiento físico tradicional; esto puede ser de particular interés en países donde la duración de los programas de rehabilitación pulmonar se limita a menos de 4 semanas.<sup>(1006)</sup> Otro desafío es fomentar la actividad física sostenida a largo plazo. Si bien el enfoque puede necesitar ser personalizado, la intervención de la actividad física en el estilo de vida conductual ha mostrado resultados prometedores, es decir, en el potencial para disminuir el sedentarismo y aumentar la actividad física en pacientes con EPOC de moderada a grave.<sup>(1007)</sup> Una barrera importante para la participación total es el acceso, que está particularmente limitado por la geografía, la cultura, las finanzas, el transporte y otras logísticas.<sup>(614,656,662,1008)</sup>

La rehabilitación pulmonar se puede realizar en una variedad de sitios.<sup>(614)</sup> Ensayos controlados aleatorizados han demostrado que los programas basados en la comunidad y en el hogar son tan efectivos como los programas basados en hospitales,<sup>(1009,1010)</sup> siempre que la frecuencia e intensidad sean equivalentes.<sup>(1011)</sup> En países donde hay limitaciones económicas o en aquellos con desafíos porque los pacientes viven en regiones rurales o remotas, se podrían considerar programas basados en el hogar que brindan entrenamiento físico utilizando una bicicleta estacionaria<sup>(1009)</sup> o un programa de marcha<sup>(1010)</sup> como alternativa a los programas tradicionales de formación en rehabilitación hospitalaria. También hay pruebas de que los programas de rehabilitación pulmonar estandarizados en el hogar mejoran la disnea en los pacientes con EPOC.<sup>(1012)</sup> Sin embargo, en la vida real, la rehabilitación pulmonar tradicional con supervisión sigue siendo el estándar de atención y la opción de primera línea, y es probable que el ejercicio en el hogar sea una alternativa menos eficaz para los pacientes con EPOC que no pueden asistir a la rehabilitación pulmonar.<sup>(1013)</sup> Otro desafío es que los beneficios de la rehabilitación tienden a disminuir con el tiempo. No hay pruebas suficientes, con hallazgos de investigación contradictorios en los 11 ECA disponibles, para recomendar la continuación de los programas de ejercicio de menor intensidad o menor frecuencia con el objetivo de mantener el beneficio a largo plazo. Sin embargo, si tales programas están disponibles, deben enfocarse en el comportamiento de salud teniendo en cuenta preferencias, necesidades y objetivos personales del paciente.<sup>(618,1014)</sup> La rehabilitación pulmonar puede ayudar a reducir los síntomas de ansiedad y depresión.<sup>(1015)</sup>

## Telerehabilitación

La rehabilitación pulmonar (RP) hospitalaria o ambulatoria en la EPOC es eficaz para mejorar varios resultados clínicamente relevantes.<sup>(995,1016)</sup> Existen pruebas claras de que los componentes centrales de la RP, incluyendo el entrenamiento físico, combinado con la educación específica de la enfermedad y las intervenciones de autogestión<sup>(614,995)</sup> pueden beneficiar a casi todos los pacientes con EPOC.<sup>(1017-1019)</sup>

Sin embargo, se encuentran muchos desafíos en la prestación de RP, que incluyen barreras sistémicas que son parte integral de algunos sistemas de atención médica, lo que conduce a una escasez de programas e instalaciones de RP en persona. En muchas regiones, los programas que existen tienden a estar ubicados en áreas urbanas. Por lo tanto, asistir a RP es un desafío para muchos pacientes con EPOC. Incluso para aquellos pacientes que residen en áreas urbanas, la disponibilidad de transporte frecuente que se requiere para la RP ambulatoria aún puede ser un desafío.

Se ha propuesto la telerehabilitación como una alternativa a los abordajes tradicionales. Esto se ha vuelto aún más relevante en la era de la pandemia de COVID-19, donde la RP en persona no ha sido factible y los modelos de prestación tuvieron

que adaptarse. Sin embargo, es importante distinguir entre modelos de telerehabilitación basados en evidencia y modelos adaptados a la pandemia. La mayor parte de la evidencia disponible con respecto a la telerehabilitación fue analizada en una reciente revisión de Cochrane.<sup>(1020)</sup>

A través de múltiples ensayos realizados en grupos e individuos con una gran variedad de plataformas de prestación de telerehabilitación (videoconferencia, solo teléfono, sitio web con soporte telefónico, aplicación móvil con feedback, “hub” centralizado para que las personas se reúnan), los resultados informados sugieren que la telerehabilitación es segura y tiene beneficios similares a los de la RP realizada en centros para una variedad de resultados. Los modelos basados en evidencia de la revisión de Cochrane se publicaron antes de la pandemia de COVID-19 y todos han incluido una prueba de ejercicio en persona en el centro antes del comienzo, con el fin de evaluar el grado total de desaturación durante el entrenamiento con el ejercicio<sup>(1021)</sup> y prescribir con precisión la capacidad de ejercicio.<sup>(1022)</sup>

Promover la actividad física también es fundamental entre las recomendaciones que se deben dar a todo paciente con EPOC, independientemente de la gravedad de la enfermedad. Promover la actividad física mediante aplicaciones para teléfonos inteligentes está ganando popularidad, aunque actualmente faltan datos sobre su eficacia.<sup>(1023)</sup>

En el campo de la telerehabilitación, la base de evidencias aún está evolucionando y aún no se han establecido las mejores prácticas en este momento debido a la falta de: i) estandarización de la plataforma de prestación, por ejemplo, no hay un mejor modo único de prestación de telerehabilitación; ii) pruebas realizadas de forma remota que permitan una prescripción precisa del ejercicio; iii) información sobre variaciones adecuadas en los componentes y el momento de las intervenciones (por ejemplo, no hay datos disponibles sobre la rehabilitación posterior a la exacerbación); y iv) evidencia sobre la duración del beneficio (más allá de RP inmediatamente posterior). Además, no está claro qué tipos de pacientes se reclutaron para estos estudios o su nivel de familiaridad con la tecnología utilizada. Para garantizar que la RP sea accesible para todos, debemos comprender las barreras que pueden ser exclusivas de la telerehabilitación.

## Soporte nutricional

En pacientes con EPOC, la pérdida de peso y la desnutrición se desarrollan a medida que avanza la enfermedad e indican mal pronóstico. La desnutrición en la EPOC se relaciona con deterioro de la función pulmonar, aumento de las hospitalizaciones, mala tolerancia al ejercicio, empeoramiento de la calidad de vida y aumento de la mortalidad.<sup>(334,1024-1028)</sup> Se ha reportado la presencia de desnutrición en el 30-60% de los pacientes hospitalizados con EPOC,<sup>(1029)</sup> y hasta el 50% de los pacientes con EPOC pesan menos del 90% del peso corporal ideal.<sup>(1030)</sup> La pérdida de peso ocurre cuando el gasto de energía excede el suministro de energía; en pacientes con EPOC, la disminución del apetito y de la ingesta oral a menudo coinciden con niveles sistémicos elevados de citocinas proinflamatorias y de la hormona supresora del apetito, leptina.<sup>(1031,1032)</sup> La gravedad de la obstrucción al flujo aéreo se correlaciona con la presencia de desnutrición<sup>(68)</sup> debido a que la ineficiencia ventilatoria aumenta las necesidades energéticas diarias.<sup>(1034)</sup> El desequilibrio de la disminución de la ingesta oral y el aumento del gasto energético pueden provocar un balance negativo de nitrógeno y disminución de la masa y función de los músculos esqueléticos.<sup>(1035-1037)</sup>

La repleción nutricional en pacientes con EPOC debe ir acompañada de optimización de la función pulmonar, ejercicio regular y mejora de la oxigenación tisular. Se ha informado de que el asesoramiento dietético y los suplementos orales mejoran el peso corporal, la calidad de vida, la fuerza de los músculos respiratorios y la distancia recorrida en la marcha de 6 minutos.<sup>(679,1029)</sup> Sin embargo, no se ha demostrado de manera consistente que el soporte nutricional mejore la función pulmonar.<sup>(679,1038-1040)</sup> El tratamiento multimodal que incorpora rehabilitación con soporte nutricional y suplementos de proteínas puede mejorar la masa libre de grasa, el IMC y el rendimiento en el ejercicio.<sup>(1041)</sup> Entre los pacientes hospitalizados y desnutridos con EPOC, un suplemento enriquecido con proteínas redujo la mortalidad y mejoró la fuerza de agarre, el peso corporal y los biomarcadores nutricionales a los 90 días después del alta hospitalaria.<sup>(1042)</sup>

# TERAPIAS INTERVENCIONISTAS Y QUIRÚRGICAS PARA LA EPOC

La EPOC se asocia con cambios estructurales en las vías respiratorias y el parénquima pulmonar que proporcionan objetivos potenciales para los tratamientos intervencionistas y quirúrgicos para aliviar la disnea, reducir la tos y la producción de mucosidad y mejorar la calidad de vida (Figura 3.24).

## Descripción general de las intervenciones quirúrgicas y broncoscópicas actuales y propuestas para personas con EPOC

Figura 3.24

Síntomas	Producción crónica de moco	Exacerbaciones	Disnea
Trastornos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bronquitis crónica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bronquitis aguda y crónica</li> <li>Bulla</li> <li>Enfisema</li> <li>Traqueobroncomalacia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bulla</li> <li>Enfisema</li> <li>Traqueobroncomalacia</li> </ul>
Intervenciones quirúrgicas y broncoscópicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Criopulverización de nitrógeno</li> <li>Reoplastia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Denervación pulmonar dirigida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bullectomía gigante</li> <li>Cólocación de <i>stents</i> en las vías respiratorias grandes</li> <li>EBV</li> <li>Espirial</li> <li>Ablación térmica con vapor</li> <li>Selladores pulmonares</li> <li>LVRS</li> <li>Trasplante de pulmón</li> </ul>

Las terapias relacionadas con la estructura pulmonar para la EPOC incluyen tratamientos de las vías respiratorias y predominantemente para el enfisema. El fenotipado de los pacientes con pruebas clínicas, fisiológicas y de imagen es fundamental para seleccionar a los candidatos apropiados y evaluar los beneficios, el momento y el tipo de intervención que se realizará. La colaboración multidisciplinaria de las disciplinas de neumología, cirugía torácica e imágenes es necesaria para garantizar resultados de calidad.

Los tratamientos predominantes de las vías respiratorias son actualmente objeto de ensayos clínicos de fase III; los tratamientos para el enfisema incluyen bullectomía, cirugía de reducción del volumen pulmonar, reducción pulmonar broncoscópica y, en casos seleccionados, trasplante de pulmón. Cada una de estas terapias se revisa a continuación.

Los tratamientos quirúrgicos e intervencionistas para pacientes con enfisema dependen de la gravedad de los síntomas del paciente a pesar del tratamiento médico optimizado, las anomalías estructurales específicas y las características del pulmón observadas en las imágenes de TAC, la presencia de condiciones comórbidas pulmonares y no pulmonares, la evaluación fisiológica y el equilibrio entre beneficios y riesgos para el paciente individual.

## Tratamientos quirúrgicos pulmonares para pacientes con enfisema

### Bullectomía

La bullectomía gigante es un procedimiento poco frecuente, pero efectivo, para la resección quirúrgica de la bulla que ocupa más de un tercio del hemitórax y comprime el tejido pulmonar viable adyacente. Se ha reportado disminución en la disnea y mejoras en la capacidad funcional pulmonar, los músculos respiratorios y el corazón, así como la tolerancia al ejercicio.<sup>(1043-1045)</sup> La instilación de sangre o trombina puede ser efectiva en aquellos que no son aptos para la resección.<sup>(1046-1048)</sup>

### **Cirugía de reducción del volumen pulmonar (LVRS)**

La hiperinflación pulmonar es uno de los principales contribuyentes al deterioro de la función respiratoria y se asocia a un aumento de las hospitalizaciones y la mortalidad. La hiperinflación aumenta la sensación de disnea y provoca una reducción del ejercicio debido al aumento de la elastancia de la pared torácica y la reducción de la mecánica respiratoria y cardíaca. La hiperinflación es más pronunciada en aquellos pacientes con EPOC que tienen un fenotipo predominantemente enfisematoso.

Con la LVRS, las porciones más enfisematosas de los pulmones se resecan para reducir la hiperinflación,<sup>(1049)</sup> y aumentar la densidad y la elasticidad pulmonar.<sup>(1050)</sup> Los cambios estructurales que resultan de LVRS pueden mejorar significativamente el flujo espiratorio, la función de los músculos respiratorios y la mecánica cardíaca<sup>(1051,1052)</sup> lo que da como resultado mejoras en el FEV1, la distancia recorrida y la calidad de vida.<sup>(1053-1056)</sup> La LVRS se puede realizar de forma unilateral o bilateral. En el Ensayo Nacional de Tratamiento del Enfisema (NETT), un ECA que incluyó a pacientes con enfisema grave, la LVRS bilateral mejoró la supervivencia en pacientes con enfisema del lóbulo superior y baja capacidad de ejercicio posterior a la rehabilitación.<sup>(289)</sup> En pacientes similares con alta capacidad de ejercicio posterior a la rehabilitación pulmonar, no se observaron diferencias en la supervivencia después de la LVRS, aunque mejoraron el estado de salud y la capacidad de ejercicio. Una reinterpretación de los datos de NETT a los 5 años posteriores al tratamiento mostró mejoras sostenidas en función pulmonar, ejercicio, dificultad para respirar y calidad de vida.<sup>(1057)</sup>

Se ha demostrado que la LVRS produce una mayor mortalidad que el tratamiento médico en pacientes con enfisema grave con FEV1  $\leq$ 20% y enfisema homogéneo en tomografía computarizada de alta resolución o una DLco  $\leq$ 20%.<sup>(1058)</sup> Además de una DLco más baja, también se ha demostrado que un FEV1 y un IMC más bajos aumentan la mortalidad.<sup>(1059)</sup> El BODE (índice de masa corporal, grado de obstrucción al flujo aéreo, nivel de disnea y capacidad de ejercicio) postoperatorio es un predictor de supervivencia después de la LVRS.<sup>(1060)</sup> Se han reportado resultados exitosos con LVRS en pacientes seleccionados con DLco gravemente deteriorada cuando la hiperinflación es grave y está asociada a cambios enfisematosos accesibles para la resección.<sup>(1061)</sup> La identificación de zonas en el pulmón que se pueden resear utilizando imágenes tomográficas computarizadas tridimensionales es beneficiosa para seleccionar las zonas reseables.<sup>(1062)</sup> Un análisis económico prospectivo en NETT indicó que la LVRS es costosa en relación con los programas de atención médica que no incluyen cirugía.<sup>(1063)</sup>

Después de NETT, centros de referencia con más experiencia en estos procedimientos han reportado mejoras fisiológicas y funcionales sustanciales con la LVRS, con morbilidad y mortalidad reducidas.<sup>(1064,1065)</sup> Sin embargo, el número de pacientes que se someten a LVRS sigue siendo bajo en todo el mundo.<sup>(1065,1066)</sup> Varios factores del paciente, como la dificultad para obtener referencias, la percepción de un aumento de las complicaciones quirúrgicas y la continuidad limitada de la atención, son las razones por las que el número de pacientes que se someten a LVRS sigue siendo bajo a pesar de estos posibles beneficios.<sup>(1067)</sup> Además, los médicos no hacen la referencia de pacientes para LVRS debido a la incertidumbre sobre las complicaciones asociadas o la falta de acceso a un equipo multidisciplinario para discutir pacientes candidatos.<sup>(1068)</sup> Para lograr resultados exitosos, un equipo multidisciplinario es clave para seleccionar pacientes potenciales con LVRS y coordinar la atención postoperatoria.<sup>(1069)</sup>

### **Trasplante de pulmón**

Más de 1000 pacientes con EPOC se someten a trasplante de pulmón anualmente, lo cual representa alrededor del 30,6% de todos los pacientes que se someten a trasplante.<sup>(1070)</sup> Desde la implementación del sistema de puntaje de asignación de pulmón (LAS), el número de pacientes que se someten a trasplante de pulmón por EPOC es superado por el número de pacientes que reciben un trasplante por enfermedades pulmonares intersticiales. Los pacientes con EPOC deben ser derivados para consideración de trasplante de pulmón cuando tienen enfermedad progresiva a pesar del tratamiento médico máximo, no son candidatos para cirugía de reducción del volumen pulmonar, tienen un índice BODE de 5 a 6, una PaCO<sub>2</sub> >50 mmHg (6,6 kPa) y/o PaO<sub>2</sub> <60 mmHg (8 kPa) y FEV1 <25%.<sup>(1071)</sup> Deben ser considerados para la inclusión en la lista de trasplante de pulmón cuando el índice BODE es >7, el FEV1 es <15 a 20% y han tenido tres o más exacerbaciones graves durante el año anterior, una exacerbación grave con insuficiencia respiratoria hipercápnica o tienen hipertensión pulmonar grave.<sup>(1071)</sup> En la última década, el trasplante de pulmón se ha realizado cada vez más en pacientes de mayor edad, mayor IMC, cirugía torácica previa, mal estado nutricional, evidencia previa de infección crónica, enfermedad cardiovascular o comorbilidad extrapulmonar.<sup>(1072)</sup>

El trasplante de pulmón en pacientes con EPOC se ha asociado predominantemente a una mejora en la calidad de vida, pero no a un aumento en la supervivencia, excepto en pacientes con EPOC con DAAT grave o aquellos con deterioro grave con puntajes BODE altos.<sup>(1043,1073-1079)</sup> La mediana de supervivencia posterior al trasplante de pulmón por EPOC es de 5,9 años.<sup>(1070)</sup> Más del 70% de los trasplantes de pulmón realizados en pacientes con EPOC son trasplantes de doble pulmón; el resto son trasplantes de un solo pulmón.<sup>(1080)</sup> El trasplante de pulmón bilateral conduce a una mayor supervivencia en pacientes con EPOC, especialmente en aquellos <60 años de edad.<sup>(1081,1082)</sup>

Se han propuesto dos complicaciones únicas del pulmón nativo para explicar la superioridad del doble trasplante de pulmón en pacientes con EPOC, hiperinflación del pulmón nativo y aparición de cáncer de pulmón en el pulmón nativo.<sup>(1083,1084)</sup> Se ha informado de una incidencia del 5,2-6,1% de cáncer de pulmón en pulmón nativo después de trasplante de pulmón único.<sup>(1083,1085)</sup> Se ha informado que entre el 15 y el 30% de las veces aparece hiperinflación del pulmón nativo después de trasplante de un solo pulmón por EPOC.<sup>(1086,1087)</sup> La ventilación con presión positiva en un paciente con EPOC con un pulmón nativo excesivamente distensible junto con una distensibilidad reducida en un aloinjerto edematoso puede dar como resultado una hiperinflación del pulmón nativo. Sin embargo, algunos estudios no han demostrado ningún impacto del trasplante de un solo pulmón en la morbilidad posterior al trasplante, e incluso han mostrado una mejora de la supervivencia después del trasplante de un solo pulmón en pacientes con EPOC.<sup>(1086,1088,1089)</sup>

En general, el trasplante de pulmón tiene una disponibilidad limitada debido a la escasez de donantes de órganos y el costo, por lo tanto, el trasplante de pulmón simple *versus* doble se equilibra entre los factores individuales del paciente y las demandas sociales para aumentar el grupo de donantes para los receptores elegibles.<sup>(1090)</sup> Las complicaciones más observadas en los pacientes con EPOC tras el trasplante de pulmón son rechazo agudo, bronquiolitis obliterante, infecciones oportunistas y enfermedad linfoproliferativa.<sup>(1091)</sup>

## Intervenciones broncoscópicas en la EPOC

- ▶ En pacientes seleccionados con enfisema heterogéneo u homogéneo e hiperinflación significativa refractaria a la atención médica, se pueden considerar modos quirúrgicos o broncoscópicos de reducción del volumen pulmonar (p. ej., válvulas endobronquiales unidireccionales, espirales pulmonares o ablación térmica).<sup>(1092)</sup> Algunas de estas terapias (ablación con vapor y espirales pulmonares) no están ampliamente disponibles para la atención clínica en muchos países.
- ▶ En pacientes con una bulla grande, se puede considerar la bullectomía quirúrgica.
- ▶ En pacientes con EPOC muy grave y sin contraindicaciones relevantes se puede considerar el trasplante de pulmón.

### **Intervenciones broncoscópicas para reducir la hiperinflación en el enfisema grave**

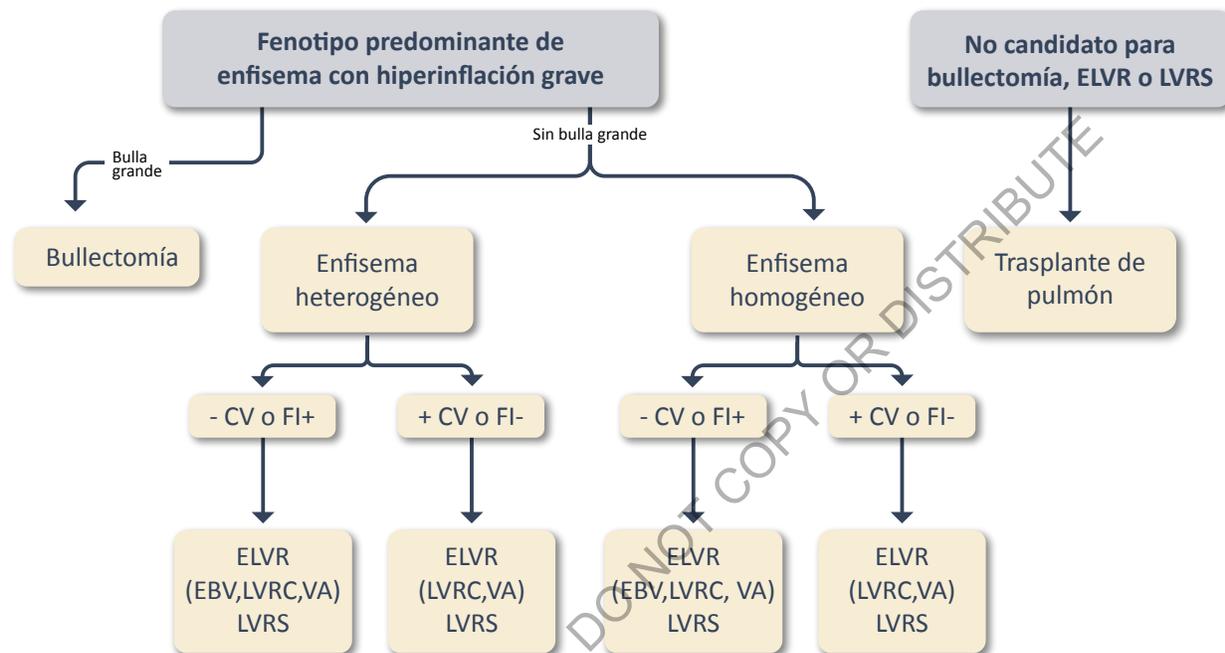
Debido a la morbilidad y la mortalidad asociadas a la LVRS, se han examinado abordajes broncoscópicos menos invasivos para la reducción de volumen pulmonar.<sup>(1093)</sup> Estos incluyen una variedad de diferentes procedimientos broncoscópicos para realizar la reducción del volumen pulmonar (es decir, reducción endoscópica del volumen pulmonar, ELVR), incluyendo *stents* de derivación de las vías respiratorias, válvulas endobronquiales de una vía (EBV), *stents* autoactivables, selladores y técnicas de ablación térmica.<sup>(1093)</sup> Aunque estas técnicas difieren notablemente entre sí, son similares en su objetivo de disminuir el volumen torácico para mejorar la mecánica de los pulmones, la pared torácica y los músculos respiratorios.

La elección de la reducción del volumen pulmonar broncoscópica (válvula endobronquial, colocación de *stents* o ablación térmica) o resección quirúrgica (cirugía de reducción del volumen pulmonar, LVRS) para tratar la hiperinflación en un paciente enfisematoso depende de varios factores. Estos incluyen: la extensión y el patrón del enfisema identificado en la Tomografía de Tórax de Alta Resolución (TACAR); la presencia de ventilación colateral interlobar medida por la integridad de la fisura en la TACAR o la evaluación fisiológica (oclusión endoscópica del balón y evaluación del flujo); disponibilidad regional de las diversas terapias para la atención clínica, competencia local en la realización de los procedimientos; y preferencias del paciente y del proveedor. Las técnicas broncoscópicas dependen de la presencia de una fisura intacta entre

el lóbulo tratado y el no tratado para que la EBV tenga éxito, pero no para las otras técnicas. La terapia de ablación con vapor es la única terapia de reducción del volumen pulmonar reportada que se realiza con éxito a nivel segmentario en lugar de lobular.<sup>(1094)</sup> La **Figura 3.25** proporciona una descripción general de las diversas opciones quirúrgicas y de broncoscopia para pacientes con enfisema.

## Terapias quirúrgicas y bronoscopias en el enfisema avanzado

Figura 3.25



Nota: no todas las terapias están clínicamente disponibles en todos los países. Se desconocen los resultados a largo plazo de la ELVR o comparaciones directas con el LVRS.

Definición de las abreviaturas: CV, ventilación colateral determinada por Chartis; EBV, válvula endobronquial; ELVR, reducción endoscópica del volumen pulmonar; FI+, integridad de la fisura >90% por TACAR; FI-, integridad de la fisura <90% por TACAR; LVRC, resorte para reducción del volumen pulmonar; LVRS, cirugía de reducción del volumen pulmonar; VA, ablación con vapor. Modificado de Vogelmeier, AJRCCM, 2017.

### Válvulas endobronquiales unidireccionales (EBV)

Las EBV son la terapia mejor estudiada de todas las técnicas de ELVR. Los ECA mostraron aumentos significativos en el FEV1 y la distancia recorrida en 6 minutos, así como en el estado de salud en sujetos seleccionados por la ausencia de ventilación colateral interlobular en comparación con el grupo de control a los 6 y 12 meses.<sup>(291,501)</sup> Los efectos adversos en el grupo de tratamiento de la válvula endobronquial incluyeron neumotórax, extracción o reemplazo de la válvula.<sup>(501)</sup> Se observó neumotórax en el 26,6% de los sujetos tratados con la válvula endobronquial, generalmente dentro de las primeras 72 horas del procedimiento (76%).<sup>(291,1095,1096)</sup> Pero los beneficios también se han demostrado en un estudio en pacientes con enfisema heterogéneo en comparación con aquellos con enfisema homogéneo.<sup>(501)</sup>

El neumotórax de inicio temprano en el grupo tratado con EBV probablemente se deba a cambios estructurales del pulmón por la reducción aguda del volumen en el lóbulo enfisematoso por la terapia valvular que desencadena una rápida expansión ipsilateral del lóbulo no tratado. Este efecto se ha reconocido como un indicador de la oclusión exitosa del lóbulo en pacientes con fisuras intactas o ausencia de ventilación colateral.<sup>(290)</sup> Las adherencias pleurales también pueden ser un factor que contribuye al desarrollo de un neumotórax.<sup>(1097)</sup> La aparición de neumotórax destaca la necesidad de que los médicos que realizan este procedimiento tengan experiencia en el manejo de las complicaciones del procedimiento.<sup>(290)</sup>

Sin embargo, después del período posterior al procedimiento, los pacientes tratados con EBV en comparación con la atención habitual tienden a tener un menor número de exacerbaciones y episodios de insuficiencia respiratoria. Una comparación de los beneficios del tratamiento y las complicaciones asociadas a EBV con respecto a la LVRS muestra beneficios comparables con el tratamiento con válvulas endobronquiales pero con menos complicaciones.<sup>(291)</sup> Además, la ELVR tiene efectos beneficiosos similares ya sea que se realice en los lóbulos superiores o inferiores.<sup>(290,291)</sup>

La mejora en la supervivencia ha sido asociada a atelectasia posterior al procedimiento del lóbulo tratado después de EBV.<sup>(1098-1100)</sup> También se ha informado de una mejor supervivencia en pacientes con hiperinflación grave sometidos a EBV en comparación con una población equiparada que no sometida a ELVR.<sup>(1101)</sup>

Cuando se puede escoger el tratamiento médico para pacientes con enfisema grave, la mayoría elige tratamientos con EBV sobre LVRS o terapia medial continua.<sup>(1102)</sup> La ELVR con EBV está clínicamente disponible y aprobada en muchos países para el tratamiento de pacientes con fisuras intactas o que carecen de ventilación colateral.<sup>(291,1103,1104)</sup>

Las siguientes técnicas broncoscópicas de reducción del volumen pulmonar no dependen de la presencia de fisuras intactas ni de la ausencia de ventilación colateral.

### **Stents para bypass de las vías respiratorias**

Los *stents* para *bypass* de las vías respiratorias son conductos transbronquiales que se crean a través de las paredes de las vías respiratorias centrales hacia el parénquima enfisematoso para facilitar el vaciado del gas atrapado. En un ensayo clínico controlado aleatorizado prospectivo, los pacientes tuvieron mejoras a corto plazo, pero no se encontraron mejoras duraderas en la función pulmonar, la 6MWD o la calidad de vida.<sup>(1105)</sup>

### **Selladores**

Un estudio multicéntrico que examinaba los efectos de un sellador pulmonar para crear una reducción pulmonar fue interrumpido prematuramente; si bien el estudio informó de beneficios significativos en algunos parámetros fisiológicos, la intervención se asoció a morbilidad y mortalidad significativas.<sup>(1106)</sup>

### **Ablación con vapor**

En un ECA prospectivo, la ablación con vapor térmico dirigida de más segmentos enfisematosos enfermos para producir fibrosis y atelectasia resultó en mejoras clínica y estadísticamente significativas en la función pulmonar y el estado de salud a los 6 meses. La exacerbación de la EPOC fue el evento adverso grave más común. La durabilidad de estos cambios se informó posteriormente a los 12 meses de seguimiento.<sup>(1094,1107)</sup> Esta terapia tiene una disponibilidad clínica limitada.

### **Stents autoactivables**

Los ensayos multicéntricos han examinado los espirales de nitinol implantados en el pulmón en comparación con la atención habitual sobre los cambios en la prueba de marcha de 6 minutos, la función pulmonar y el estado de salud en pacientes con enfisema homogéneo y heterogéneo avanzado. Los estudios demostraron un aumento en la distancia de marcha de 6 minutos con el tratamiento con espirales en comparación con el control, así como mejoras menores en el FEV1 y la calidad de vida medida por el Cuestionario Respiratorio de St George.<sup>(1108-1110)</sup> Los pacientes con un volumen residual inicial >200% del valor de referencia, una puntuación de enfisema >20% de las zonas de baja atenuación y ausencia de enfermedad de las vías respiratorias, tienen más probabilidades de tener mejoras clínicamente significativas en la función pulmonar y la calidad de vida.<sup>(1111)</sup>

Las principales complicaciones incluyeron neumonía, neumotórax, hemoptisis y exacerbaciones de la EPOC que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo del *stent*.<sup>(1109)</sup> Esta terapia tiene una disponibilidad clínica limitada.

Se necesitan datos adicionales para definir la técnica óptima del volumen pulmonar broncoscópico para producir una reducción del volumen pulmonar broncoscópico en pacientes que carecen de integridad de la fisura o presentan ventilación colateral, y perfeccionar el procedimiento para reducir las complicaciones y mejorar los resultados clínicos a largo plazo.<sup>(1109)</sup>

### **LVRS o ELVR en secuencia antes o después del trasplante de pulmón**

Debido a que la EPOC es una enfermedad progresiva, la LVRS o ELVR pueden ir seguidas de un trasplante de pulmón. Por el contrario, los pacientes que se someten a un trasplante de un solo pulmón pueden someterse posteriormente a LVRS o ELVR para tratar el pulmón nativo hiperinflado. En pacientes hiperinflados con enfisema avanzado, la LVRS o la ELVR podrían ser tratamientos efectivos para retrasar la necesidad de un trasplante de pulmón u optimizar la condición de los pacientes que eventualmente pueden necesitar un trasplante de pulmón.<sup>(1112-1114)</sup> En algunos pacientes después de un trasplante de un solo pulmón, el rendimiento de la LVRS o la ELVR para disminuir la hiperinflación del pulmón nativo puede mejorar la función pulmonar y el estado funcional.<sup>(1115-1120)</sup> La incidencia de sangrado postoperatorio que requiere reexploración y disfunción renal que requiere diálisis o el uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) puede ser mayor en pacientes sometidos a trasplante de pulmón después de la LVRS.<sup>(1121,1122)</sup> Se ha reportado que una ELVR previa no tiene impacto en la morbilidad o la supervivencia posterior al trasplante de pulmón, pero sí puede afectar la colonización microbiana.<sup>(1122,1123)</sup>

### **Tratamientos predominantes de las vías respiratorias**

Las anomalías que afectan predominantemente a las vías respiratorias, como el colapso dinámico excesivo de las vías respiratorias grandes (traqueobroncomalacia), la bronquitis crónica y las exacerbaciones frecuentes y graves que no responden al tratamiento médico óptimo plantean importantes desafíos clínicos.

### **Colapso dinámico excesivo de las vías respiratorias (EDAC)**

El EDAC o traqueobroncomalacia (TBM) es un trastorno de las vías respiratorias grandes en el que se produce un colapso anormal con la espiración. Los síntomas comunes son disnea, tos y sibilancias con incapacidad para expectorar flema. En un análisis transversal en fumadores, la presencia de un colapso dinámico excesivo de las vías respiratorias observado en las imágenes de TAC fue del 5% y se asoció a peor calidad de vida y exacerbaciones más frecuentes y graves.<sup>(1124)</sup> La colocación de *stents* en las vías respiratorias y la traqueoplastia pueden ser beneficiosas en pacientes seleccionados.<sup>(1125,1126)</sup>

La bronquitis crónica es un contribuyente común y significativo al empeoramiento de los síntomas de tos y producción de esputo del paciente y causa un empeoramiento de la calidad de vida y una mayor mortalidad. Ninguna intervención médica específica alivia significativa y consistentemente la bronquitis crónica. Se han propuesto intervenciones nuevas para reducir la hipersecreción mucosa al eliminar la hiperplasia de células caliciformes de las vías respiratorias y las glándulas submucosas.

### **Criopulverización de nitrógeno**

La criopulverización medida con nitrógeno líquido se administra a las vías respiratorias centrales y elimina el epitelio a una profundidad de 0,1 a 0,5 mm.<sup>(954)</sup> Después del tratamiento, se produce una regeneración rápida del epitelio normal sin dejar cicatrices y puede tratar potencialmente la bronquitis crónica.<sup>(1127)</sup>

Otro tratamiento novedoso para la bronquitis crónica es la reoplastia.<sup>(1128)</sup> La reoplastia administra ráfagas cortas de energía eléctrica de alta frecuencia al epitelio de las vías respiratorias, dirigidas a los tejidos submucosos y las células caliciformes para facilitar su reemplazo por tejido más saludable. Los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en curso están evaluando la eficacia de estas terapias.<sup>(1129,1130)</sup>

### **Denervación pulmonar**

La denervación pulmonar dirigida es otra terapia que actualmente se encuentra en estudio en un ensayo clínico de fase III para determinar su impacto en las exacerbaciones frecuentes moderadas o graves en pacientes con EPOC que ya están en tratamiento respiratorio inhalado máximo.<sup>(1131,1132)</sup> La terapia pretende interrumpir la transmisión del nervio parasimpático hacia y desde los pulmones. En pacientes con EPOC, el tono parasimpático basal está elevado y aumenta los niveles de acetilcolina, la producción de moco y la contracción de las vías respiratorias. El tratamiento utiliza un catéter refrigerado por agua con energía de radiofrecuencia para interrumpir la transmisión nerviosa parasimpática mientras protege la superficie de las vías respiratorias.<sup>(956,957,1132,1133)</sup>

Los puntos clave para la terapia intervencionista en la EPOC estable se resumen en la **Figura 3.26**.

Terapia intervencionista en la EPOC estable	
<b>Cirugía de reducción del volumen pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La cirugía de reducción del volumen pulmonar mejora la supervivencia en los pacientes con un enfisema grave de lóbulo superior y con una baja capacidad de ejercicio tras la rehabilitación (<b>Evidencia A</b>)</li> </ul>
<b>Bullectomía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes seleccionados, la bullectomía se asocia a una disminución de la disnea y una mejora de la función pulmonar y tolerancia al ejercicio (<b>Evidencia C</b>)</li> </ul>
<b>Trasplante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes adecuadamente seleccionados, con una EPOC muy grave, se ha demostrado que el trasplante de pulmón mejora la calidad de vida y la capacidad funcional (<b>Evidencia C</b>)</li> <li>En pacientes con EPOC grave (enfermedad progresiva, puntuación BODE de 7 a 10 y no candidatos para reducción del volumen pulmonar), se puede considerar la derivación al trasplante de pulmón con al menos uno de los siguientes: (1) antecedentes de hospitalización por exacerbación asociada a hipercapnia aguda (<math>PCO_2 &gt; 50</math> mmHg); (2) hipertensión pulmonar y/o <i>cor pulmonale</i>, a pesar de oxigenoterapia; o (3) <math>FEV1 &lt; 20\%</math> y <math>DL_{CO} &lt; 20\%</math> o distribución homogénea del enfisema (<b>Evidencia C</b>)</li> </ul>
<b>Intervenciones broncoscópicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes seleccionados con un enfisema avanzado, las intervenciones broncoscópicas reducen el volumen pulmonar al final de la espiración y mejoran la tolerancia al ejercicio, el estado de salud y la función pulmonar a los 6-12 meses tras el tratamiento. Válvulas endobronquiales (<b>Evidencia A</b>); espirales (<i>coils</i>) pulmonares (<b>Evidencia B</b>); ablación con vapor (<b>Evidencia B</b>)</li> </ul>
<b>Intervenciones broncoscópicas en estudio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Actualmente se están realizando ensayos de fase III para determinar la eficacia de los tratamientos para pacientes con exacerbaciones refractarias y bronquitis crónica utilizando criopulverización, reoplastia y tecnología de denervación pulmonar dirigida</li> </ul>

## CIRUGÍA EN EL PACIENTE CON EPOC

### Cirugía general

Las complicaciones pulmonares postoperatorias son tan importantes y comunes como las complicaciones cardíacas postoperatorias y, en consecuencia, son un componente clave del aumento del riesgo que representa la cirugía en los pacientes con EPOC.<sup>(1134)</sup> Los factores clave que pueden contribuir al riesgo incluyen tabaquismo activo, mal estado general de salud, edad, obesidad y gravedad de la EPOC. Una definición integral de complicaciones pulmonares postoperatorias debe incluir solo las complicaciones respiratorias pulmonares importantes, a saber, infecciones pulmonares, atelectasia o mayor obstrucción al flujo aéreo, que pueden provocar insuficiencia respiratoria aguda y agravamiento de la EPOC.<sup>(1135-1137)</sup>

El aumento del riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias en pacientes con EPOC puede variar con la gravedad de la EPOC, aunque el sitio quirúrgico es el factor de predicción más importante y el riesgo aumenta a medida que la incisión se acerca al diafragma.<sup>(1137)</sup> La mayoría de los reportes concluyen que la anestesia epidural o raquídea tiene un menor riesgo que la anestesia general, aunque los resultados no son totalmente uniformes. Algunos estudios realizados en pacientes sometidos a procedimientos broncoscópicos simulados informaron de una frecuencia de exacerbación aguda de

hasta 8,4%.<sup>(1105)</sup> Estos datos indican que la intubación o la manipulación de las vías respiratorias pueden aumentar el riesgo de exacerbación en pacientes con EPOC.

Para prevenir complicaciones pulmonares postoperatorias, los pacientes con EPOC clínicamente estable sintomáticos y/o con capacidad de ejercicio limitada deben recibir tratamiento médico óptimo antes de la cirugía. La presencia de condiciones comórbidas, especialmente alteraciones cardíacas, debe evaluarse y tratarse sistémicamente antes de cualquier intervención quirúrgica importante.

### **Resección pulmonar**

Para la resección pulmonar, los factores de riesgo individuales deben identificarse mediante una anamnesis cuidadosa que incluya examen físico, radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar. Aunque el valor de las pruebas de función pulmonar sigue siendo controversial, existe consenso en que todos los pacientes con EPOC candidatos a la resección pulmonar deben someterse a una batería completa de pruebas, que incluyen espirometría con respuesta broncodilatadora, volúmenes pulmonares estáticos, capacidad de difusión y gases en sangre arterial en reposo.<sup>(1138,1139)</sup> Los pacientes con EPOC con alto riesgo de complicaciones quirúrgicas debido a una función pulmonar deficiente deben someterse a evaluaciones adicionales, por ejemplo, pruebas de distribución regional de perfusión y capacidad de ejercicio.<sup>(1138,1139)</sup>

El riesgo de complicaciones postoperatorias de la resección pulmonar parece estar aumentado en pacientes con función pulmonar postoperatorias disminuida (FEV1 o DLco <30-40% del esperado) o capacidad de ejercicio ( $VO_2$  pico <10 ml/kg/min o 35% del esperado). La decisión final de continuar con la cirugía debe tomarse después de discutirla con el cirujano, el especialista pulmonar, el médico de atención primaria y el paciente. La cirugía debe posponerse si hay una exacerbación.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

# CAPÍTULO 4: MANEJO DE LAS EXACERBACIONES

## PUNTOS CLAVE:

- Una exacerbación de la EPOC se define como un evento caracterizado por disnea y/o tos y expectoración que empeoran durante < 14 días. Las exacerbaciones de la EPOC a menudo se asocian a un aumento de la inflamación local y sistémica causada por infección de las vías respiratorias, efectos del medio ambiente u otras condiciones que afecten a los pulmones.
- Dado que los síntomas no son específicos en la exacerbación de EPOC, se deben considerar los diagnósticos diferenciales, en particular neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva y embolia pulmonar.
- Los objetivos del tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC son minimizar el impacto negativo de la exacerbación actual y prevenir eventos posteriores.
- Los agonistas beta<sub>2</sub> inhalados de acción corta, con o sin anticolinérgicos de acción corta, se recomiendan como broncodilatadores iniciales para tratar una exacerbación.
- La terapia de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada debe iniciarse lo antes posible.
- En pacientes con exacerbaciones frecuentes y niveles elevados de eosinófilos en sangre, se debe considerar la adición de corticosteroides inhalados al régimen de doble broncodilatador.
- En pacientes con exacerbaciones graves, los corticosteroides sistémicos pueden mejorar la función pulmonar (FEV1), oxigenación y acortar el tiempo de recuperación, incluyendo la duración de la hospitalización.
- La duración de la terapia no debe ser de más de 5 días.
- Los antibióticos, cuando están indicados, pueden acortar el tiempo de recuperación, reducir el riesgo de una recaída temprana, el fracaso del tratamiento y la duración de la hospitalización. La duración de la terapia debe ser de 5 días.
- No se recomiendan las metilxantinas debido al aumento de los efectos secundarios.
- La ventilación mecánica no invasiva debe ser el primer modo de ventilación utilizado en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda que no tengan contraindicación porque mejora el intercambio de gases, reduce el trabajo respiratorio, necesidad de intubación, disminuye el tiempo de hospitalización y disminuye mortalidad.
- El tiempo de recuperación de la exacerbación varía, tarda de 4 a 6 semanas en recuperarse y algunos pacientes no logran volver al estado funcional anterior a la exacerbación. Después de una exacerbación, se deben iniciar las medidas apropiadas para la prevención de la exacerbación (ver **Capítulo 3**).

## DEFINICIÓN

Una exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (AEPOC) se define como un evento caracterizado por aumento de la disnea y/o tos y esputo que empeora en <14 días, que puede estar acompañado de taquipnea y/o taquicardia y a menudo se asocia a aumento local y sistémico de inflamación causada por infección, aspectos del ambiente u otro daño a las vías respiratorias.<sup>(304)</sup>

## Consideraciones

Las exacerbaciones de la EPOC son eventos importantes en el tratamiento de la EPOC porque tienen un impacto negativo en el estado de salud, las tasas de hospitalización y reingreso, y la progresión de la enfermedad.<sup>(435,436)</sup> Las exacerbaciones de la EPOC generalmente se asocian a mayor inflamación de las vías respiratorias, aumento de producción de moco y marcado atrapamiento aéreo. Estos cambios contribuyen al aumento de la disnea, que es el síntoma clave de una exacerbación. Otros síntomas incluyen un aumento de purulencia y volumen del esputo, junto con un aumento de tos y sibilancias.<sup>(1140,1141)</sup> Los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de sufrir otros eventos agudos, en particular insuficiencia cardíaca descompensada,<sup>(1142,1143)</sup> neumonía,<sup>(1144,1145)</sup> embolia pulmonar<sup>(1146,1147)</sup> que también pueden simular o agravar una exacerbación de la EPOC. Por lo tanto, mientras que el empeoramiento de la disnea, particularmente si se asocia a tos y expectoración purulenta, y ningún otro síntoma o signo en un paciente con EPOC puede ser diagnosticado como EPOC, otros pacientes pueden tener un empeoramiento de los síntomas respiratorios, particularmente disnea, sin presentar las características clásicas de AEPOC, lo que debe impulsar a considerar otras causas de los síntomas. En algunos pacientes, uno o más de estos diagnósticos pueden contribuir a las presentaciones clínicas y deben abordarse adecuadamente (**Figura 4.1**).

### Otras condiciones a considerar en pacientes con sospecha de exacerbación de EPOC

Figura 4.1

*Más frecuentes*

#### Neumonía

- Confirmar con radiografía de tórax

#### Embolia pulmonar

- Evaluación de probabilidad clínica (hemoptisis, cirugía, fractura, antecedentes de cáncer, TVP)
- Dímero D
- Angiografía por tomografía computarizada para embolia pulmonar

#### Insuficiencia cardíaca

- Radiografía de tórax
- Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (pro-BNP) y BNP
- Ecocardiografía

#### Neumotórax, derrame pleural

- Radiografía de tórax
- Ecografía de tórax

#### Infarto de miocardio y/o arritmias cardíacas (fibrilación/flúter auricular)

- Electrocardiografía
- Troponina

*Menos frecuentes*

Actualmente, las exacerbaciones se clasifican en:

- ▶ Leves (tratadas solo con broncodilatadores de acción corta, SABA)

- ▶ Moderadas (tratadas con SABA y corticosteroides orales ± antibióticos) o
- ▶ Graves (el paciente requiere hospitalización o tiene que acudir al departamento de emergencias). Las exacerbaciones graves pueden asociarse también a una insuficiencia respiratoria aguda.

La clasificación actual de la gravedad de una EPOC, basada en el uso de los recursos sanitarios, es una limitación importante de la definición actual. Debido a la variabilidad global en los recursos disponibles para tratar a los pacientes y las costumbres locales que afectan los criterios para las visitas al hospital y las admisiones, existe una variabilidad sustancial en los resultados informados de la EPOC.<sup>(1148)</sup> La **Figura 4.2** muestra un enfoque clínico propuesto basado en la mejor evidencia disponible.<sup>(304)</sup>

## Diagnóstico y evaluación

Figura 4.2

<b>1.</b>	Completar una evaluación clínica completa para detectar evidencia de EPOC y posibles enfermedades concomitantes respiratorias y no respiratorias, incluyendo causas alternativas de los síntomas y signos del paciente: principalmente neumonía, insuficiencia cardíaca y embolia pulmonar.
<b>2.</b>	<p><b>Evaluar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Síntomas, gravedad de la disnea que puede determinarse mediante una EVA y documentación de la presencia de tos.</li> <li>b. Signos (taquipnea, taquicardia), volumen y color del esputo, y dificultad respiratoria (uso de músculos accesorios).</li> </ul>
<b>3.</b>	Evaluar la gravedad mediante el uso de estudios adicionales apropiadas, como oximetría de pulso, evaluación de laboratorio, PCR, gases en sangre arterial.
<b>4.</b>	Establecer la causa del evento (viral, bacteriana, ambiental, otra).

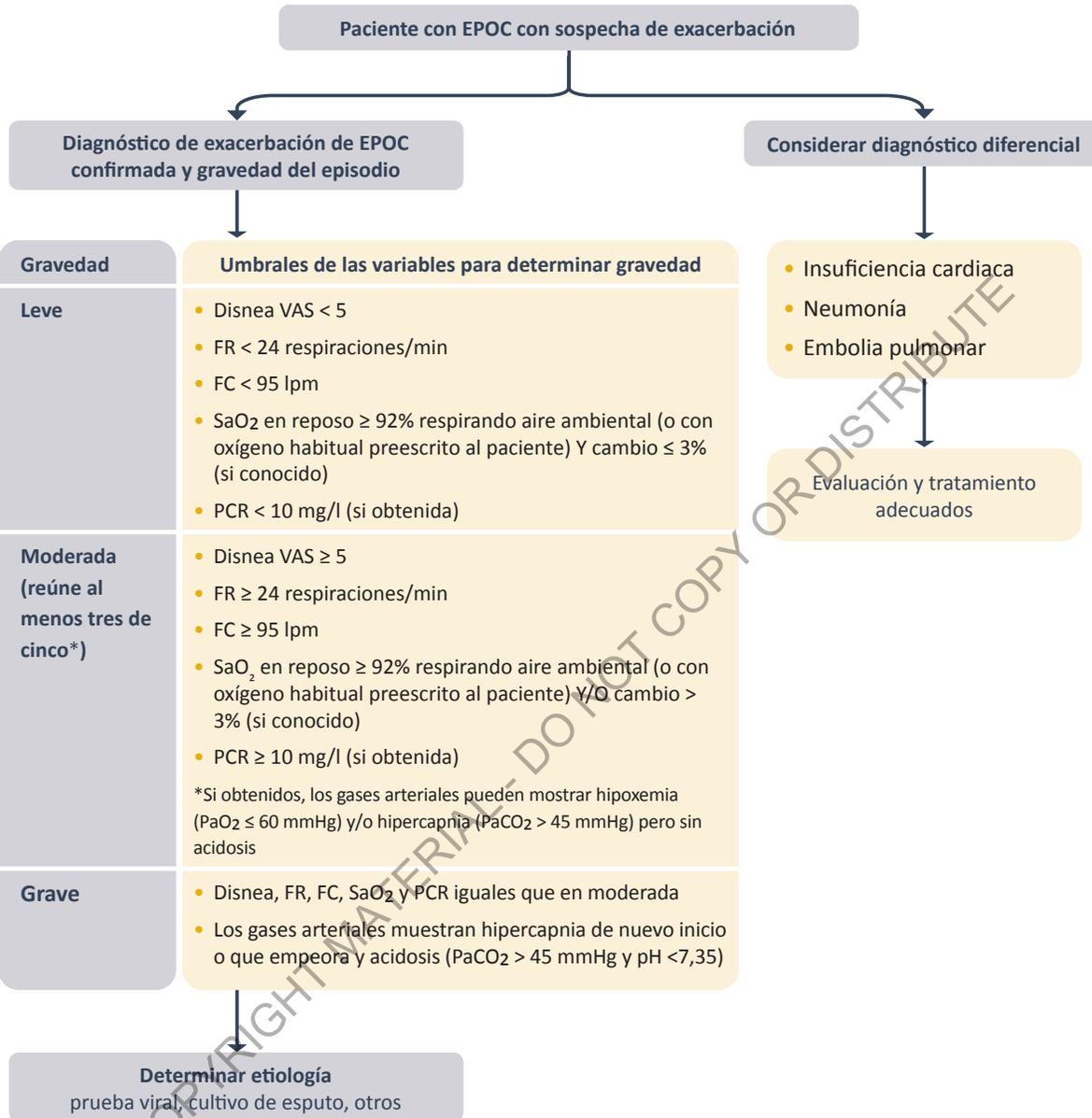
Definición de abreviaturas: EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PCR = proteína C reactiva; EVA = escala visual analógica

Se ha propuesto que estas variables clínicas fáciles de obtener pueden ayudar a definir la gravedad de las exacerbaciones en el punto de contacto (propuesta ROME).<sup>(304)</sup> Utilizando esta propuesta ROME, las exacerbaciones agudas en pacientes hospitalizados se pueden subclasificar en eventos leves, moderados y graves con diferencias en la mortalidad.<sup>(1149,1150)</sup> Sobre la base de una revisión exhaustiva de la literatura disponible y utilizando un enfoque Delphi para acordar los umbrales variables, la clasificación de gravedad se resume en la **Figura 4.3**.

En el entorno de la atención primaria, donde los laboratorios pueden no estar disponibles, la gravedad se puede determinar con la intensidad de disnea (usando una escala de disnea de 0 a 10 de VAS, donde cero significa que al paciente no le falta el aire en absoluto y 10 la peor dificultad para respirar que ha experimentado), frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y nivel de saturación de oxígeno. Cuando esté disponible, se recomienda el nivel de proteína C reactiva (PCR) en sangre. Para determinar la necesidad de asistencia respiratoria (normalmente en la sala de urgencias o en un hospital), se deben medir los gases en sangre arterial o venosa. Para pasar de un nivel leve a moderado, tres de las variables deben superar los umbrales establecidos. Se espera que la validación prospectiva ayude a definir mejor las exacerbaciones y su gravedad en el punto de contacto, y que la validación documentada pueda confirmar o ayudar a modificar los umbrales propuestos de las variables incluidas. Se propone que la investigación prospectiva puede ayudar a determinar un marcador más específico de lesión pulmonar que la PCR más genérica, tal y como ha ocurrido para otros eventos agudos.

# Clasificación de la gravedad de las exacerbaciones de la EPOC

Figura 4.3



Adaptado de: The ROME Proposal, Celli et al. (2021) Am J Respir Crit Care Med. 204(11): 1251-8.

Abreviaturas: FC, frecuencia cardíaca; FR, frecuencia respiratoria; PaO<sub>2</sub>, presión arterial de oxígeno; PCR, proteína C reactiva; SaO<sub>2</sub>, saturación de oxígeno; VAS, escala visual analógica para disnea.

Ahora se reconoce que muchas exacerbaciones no son reportadas a los profesionales de la salud para su tratamiento y, sin embargo, estos eventos, aunque a menudo tienen una duración más corta, también tienen un impacto significativo en el estado de salud.<sup>(1151,1152)</sup> Por lo tanto, los pacientes con EPOC deben recibir educación sobre la importancia de reportar los síntomas de exacerbación y cuándo buscar atención médica. La OMS ha definido un conjunto mínimo de intervenciones para el manejo de las exacerbaciones.<sup>(742)</sup>

Las exacerbaciones se desencadenan principalmente por infecciones virales respiratorias, aunque las infecciones bacterianas y los factores ambientales, como la contaminación del aire ambiental y el exceso de calor, también pueden

iniciar y/o amplificar estos eventos.<sup>(1153,1154)</sup> La exposición a corto plazo a partículas finas (PM2.5) y gruesas (PM10) se asocia a un aumento de las hospitalizaciones, visitas al departamento de urgencias y ambulatorias,<sup>(1154)</sup> así como una mayor mortalidad por exacerbaciones de la EPOC.<sup>(1153,1155,1156)</sup> Otro estudio también demostró que la exposición a corto plazo al dióxido de nitrógeno ambiental y a las PM2.5 se asociaba con exacerbaciones en pacientes con EPOC de leve a moderada.<sup>(101)</sup> Los virus más comunes aislados son el rinovirus humano (el causante del resfriado común), la influenza, la parainfluenza, el virus sincitial respiratorio y el metapneumovirus, que pueden detectarse hasta una semana después del inicio de la exacerbación.<sup>(1157,1158)</sup> Cuando se asocian a infecciones virales, las exacerbaciones suelen ser más graves, durar más y precipitar más hospitalizaciones, como se observa durante el invierno. Los hongos filamentosos, particularmente especies de *Aspergillus*, pueden identificarse en muestras de esputo de pacientes durante exacerbaciones moderadas o graves.<sup>(1159-1161)</sup> aunque su relevancia clínica sigue sin estar clara. La aspergilosis pulmonar invasiva es rara (1,3-3,9%)<sup>(1162)</sup> y más frecuente en pacientes con EPOC grave, uso reciente de antibióticos de amplio espectro, esteroides parenterales e hipoalbuminemia.<sup>(1163)</sup> La sensibilización a *Aspergillus* también es un marcador de mayor riesgo de exacerbaciones.<sup>(1164)</sup> El abordaje diagnóstico de la aspergilosis invasiva en este contexto sigue siendo un desafío.<sup>(1165)</sup>

Las exacerbaciones pueden estar asociadas a una mayor producción de esputo y, si son purulentas, lo más probable es que se deban a una infección bacteriana.<sup>(1141,1157,1166)</sup> Existe evidencia para respaldar el concepto de que los eosinófilos aumentan en vías respiratorias, pulmones y sangre en una proporción significativa de personas con EPOC.<sup>(1167-1169)</sup> La presencia de eosinofilia en el esputo se ha relacionado con la susceptibilidad a la infección viral.<sup>(1166)</sup> Se ha sugerido que las exacerbaciones asociadas a un aumento de los eosinófilos en el esputo o en la sangre pueden responder mejor a los esteroides sistémicos<sup>(1170)</sup> aunque se necesitan más ensayos prospectivos para probar esta hipótesis.<sup>(1170)</sup>

Durante una exacerbación de la EPOC, el aumento de los síntomas suele estar presente durante 7 a 10 días, pero algunos eventos pueden durar más. A las 8 semanas, hasta un 20% de los pacientes no habrá recuperado su estado previo a la exacerbación.<sup>(1171)</sup> Las exacerbaciones de la EPOC contribuyen a la progresión de la enfermedad,<sup>(1172)</sup> lo cual es más probable si la recuperación de las exacerbaciones es lenta.<sup>(1173)</sup> Las exacerbaciones también pueden presentarse como varios eventos en un tiempo reducido y, una vez que ocurren, aumenta la probabilidad de otro evento<sup>(439,1174)</sup> (ver **Capítulo 2**).

Algunos pacientes son más susceptibles a exacerbaciones frecuentes (definidas como dos o más exacerbaciones por año), estos pacientes tienen peor estado de salud y morbilidad que los pacientes con exacerbaciones menos frecuentes.<sup>(436)</sup> La razón exacta de la mayor susceptibilidad de un individuo a los síntomas de exacerbación sigue siendo en gran parte desconocida. Sin embargo, la percepción de disnea es mayor en los exacerbadores frecuentes que en los infrecuentes,<sup>(489)</sup> lo que sugiere que una percepción de dificultad para respirar puede contribuir a precipitar los síntomas respiratorios en lugar de factores únicamente fisiológicos. El predictor más fuerte de la frecuencia de exacerbaciones futuras de un paciente sigue siendo el número de exacerbaciones que ha tenido en el año anterior.<sup>(439)</sup> Se reconoce que estos pacientes forman un fenotipo moderadamente estable, aunque algunos estudios han demostrado que una proporción significativa cambia la frecuencia de las exacerbaciones, especialmente con el empeoramiento del FEV1.<sup>(1175)</sup>

Otros factores que se han asociado a mayor riesgo de exacerbaciones agudas y/o la gravedad incluyen aumento en la relación entre la dimensión de la sección transversal de la arteria pulmonar y la aorta (relación >1),<sup>(301)</sup> mayor porcentaje de enfisema o grosor de la pared de las vías respiratorias<sup>(1176)</sup> medido por tomografía computarizada de tórax y presencia de bronquitis crónica.<sup>(169,1177)</sup>

La vitamina D tiene un papel inmunomodulador y se ha implicado en la fisiopatología de las exacerbaciones. Como ocurre con otras enfermedades crónicas, los niveles de vitamina D son más bajos en personas con EPOC que en personas sanas. Algunos, pero no todos los estudios, han demostrado que la suplementación en personas con deficiencia grave da como resultado una reducción del 50% en los episodios y la hospitalización.<sup>(896,1178)</sup> Por lo tanto, se recomienda que todos los pacientes hospitalizados por exacerbaciones sean evaluados e investigados por deficiencia grave (<10 ng/ml o <25 nM) seguido de suplementos si es necesario.

# OPCIONES DE TRATAMIENTO

## Contexto de tratamiento

Los objetivos del tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC son minimizar el impacto negativo de la exacerbación actual y prevenir el desarrollo de eventos subsecuentes.<sup>(1179)</sup> Dependiendo de la gravedad de una exacerbación y/o la gravedad de la enfermedad subyacente, una exacerbación puede tratarse tanto de forma ambulatoria como en el hospital. Más del 80% de las exacerbaciones se tratan de forma ambulatoria con medicamentos que incluyen broncodilatadores, corticosteroides y antibiótico.<sup>(439,740,1180)</sup>

### Posibles indicaciones para evaluar la hospitalización\*

Figura 4.4

- Síntomas graves como el empeoramiento súbito de la disnea en reposo, frecuencia respiratoria elevada, disminución de la saturación de oxígeno, confusión, somnolencia
- Insuficiencia respiratoria aguda
- Aparición de nuevos signos físicos (por ejemplo, cianosis, edema periférico)
- Falta de respuesta al tratamiento médico inicial
- Presencia de comorbilidades graves (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, arritmias de nueva aparición, etc.)
- Apoyo domiciliario insuficiente

\*Es necesario considerar cuáles son los recursos locales.

Las indicaciones para valorar la necesidad de hospitalización durante una exacerbación de la EPOC se muestran en la **Figura 4.4**. Cuando los pacientes con una exacerbación de la EPOC acuden al departamento de emergencias, si están hipoxémicos se les debe proporcionar oxígeno suplementario y evaluar si hay aumento del trabajo respiratorio o la alteración del intercambio de gases que requieran la consideración de ventilación no invasiva. Si es así se debe considerar la posibilidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos o respiratorios del hospital. En casos menos graves, el paciente puede ser tratado en el departamento de emergencias o en la sala general del hospital. Además de la terapia farmacológica, el manejo hospitalario de las exacerbaciones incluye soporte respiratorio (oxigenoterapia, ventilación). El tratamiento de las exacerbaciones graves, pero que no ponen en peligro la vida, se describe en la **Figura 4.5**.

La presentación clínica de la exacerbación de la EPOC es heterogénea, por lo que recomendamos que en los **pacientes hospitalizados** la gravedad de la exacerbación se base en los signos clínicos y recomendamos la siguiente clasificación:<sup>(1181)</sup>

**Sin insuficiencia respiratoria:** Frecuencia respiratoria:  $\leq 24$  respiraciones por minuto; sin uso de los músculos respiratorios accesorios; no hay cambios en el estado mental; la hipoxemia mejora con la oxigenoterapia administrada mediante mascarilla Venturi con un 24-35% de oxígeno inspirado ( $FiO_2$ ); no hay aumento de la  $PaCO_2$ .

**Insuficiencia respiratoria aguda — sin peligro para la vida:** Frecuencia respiratoria:  $>24$  respiraciones por minuto; uso de los músculos respiratorios accesorios; no hay cambios en el estado mental; la hipoxemia mejora con la oxigenoterapia administrada mediante mascarilla Venturi con una  $FiO_2$  del  $\geq 35\%$ ; hipercapnia, es decir, aumento de la  $PaCO_2$  en comparación con el valor basal o elevación a 50-60 mmHg.

**Insuficiencia respiratoria aguda — con peligro para la vida:** Frecuencia respiratoria:  $>24$  respiraciones por minuto; uso de los músculos respiratorios accesorios; cambios agudos en el estado mental; la hipoxemia no mejora con la oxigenoterapia administrada mediante mascarilla Venturi con una  $FiO_2 >40\%$ ; hipercapnia, es decir, aumento de la  $PaCO_2$  en comparación con el valor basal o elevación a  $>60$  mmHg o presencia de acidosis ( $pH < 7,25$ ).

**Evaluar la gravedad de los síntomas, gasometría, radiografía de tórax.**

**Administrar oxigenoterapia, realizar determinaciones secuenciales de la gasometría arterial, gasometría de sangre venosa y pulsioximetría.**

**Broncodilatadores.**

- Aumentar las dosis y/o la frecuencia de administración de los broncodilatadores de acción corta.
- Combinar anticolinérgicos y agonistas  $\beta_2$  de acción corta.
- Contemplar el posible uso de broncodilatadores de acción prolongada cuando el paciente se estabiliza.
- Utilizar cámaras de inhalación o nebulizadores impulsados por aire cuando sea apropiado.

**Contemplar el posible uso de corticosteroides orales.**

**Contemplar el posible uso de antibióticos (por vía oral) cuando haya signos de infección bacteriana.**

**Contemplar el posible uso de ventilación no invasiva (VNI).**

**En todo momento:**

- Supervisar el equilibrio de líquidos.
- Contemplar el posible uso de heparina subcutánea o heparina de bajo peso molecular para la profilaxis tromboembólica.
- Identificar y tratar los trastornos asociados (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, arritmias, embolia pulmonar, etc.).

\*Es necesario considerar cuáles son los recursos locales.

El pronóstico a largo plazo después de la hospitalización por exacerbación de la EPOC es malo, con una tasa de mortalidad a cinco años cercana al 50%.<sup>(1182)</sup> Los factores asociados a este mal pronóstico son: edad avanzada, menor masa corporal, comorbilidades (p. ej., enfermedad cardiovascular o cáncer de pulmón), hospitalizaciones previas por exacerbaciones de la EPOC, gravedad clínica de la exacerbación índice y necesidad de oxigenoterapia a largo plazo al momento del alta.<sup>(1183-1185)</sup> Los pacientes caracterizados por una mayor prevalencia y gravedad de los síntomas respiratorios, peor calidad de vida, peor función pulmonar, menor capacidad de ejercicio, menor densidad pulmonar y paredes bronquiales engrosadas en la tomografía computarizada también tienen un mayor riesgo de mortalidad después de una exacerbación aguda de la EPOC.<sup>(1186)</sup> El riesgo de mortalidad puede aumentar durante los meses fríos.<sup>(1187)</sup>

Una revisión Cochrane actualizada concluyó que el uso de planes de acción para la exacerbación de la EPOC con un solo componente educativo breve, junto con el apoyo continuo, redujo la utilización de la atención médica hospitalaria. También se encontró que tales intervenciones educativas aumentan el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC con corticosteroides y antibióticos.<sup>(1188)</sup>

Los puntos clave para el manejo de todas las exacerbaciones se proporcionan en la **Figura 4.6**.

### Tratamiento farmacológico

Las tres clases de medicamentos que se utilizan con más frecuencia para las exacerbaciones de la EPOC son los broncodilatadores, los corticosteroides y los antibióticos.

- Los agonistas  $\beta_2$  de acción corta inhalados, con o sin anticolinérgicos de acción corta, se recomiendan como broncodilatadores iniciales para el tratamiento de la exacerbación aguda (**Evidencia C**)
- Los corticosteroides sistémicos pueden mejorar la función pulmonar (FEV1), la oxigenación, y acortar el tiempo de recuperación y la duración de la hospitalización. La duración del tratamiento no debe ser superior a 5 días (**Evidencia A**)
- Los antibióticos, cuando están indicados, reducen el riesgo de recaída temprana, el fracaso terapéutico y la duración de la hospitalización. La duración de la terapia debe ser de 5 días normalmente (**Evidencia B**)
- No se recomienda el uso de metilxantinas debido a su perfil de mayores efectos secundarios (**Evidencia B**)
- La ventilación mecánica no invasiva debe ser el primer modo de ventilación utilizado en los pacientes con EPOC que presentan insuficiencia respiratoria aguda y no tienen ninguna contraindicación absoluta, ya que mejora el intercambio gaseoso, reduce el trabajo respiratorio y la necesidad de intubación, reduce la duración de la hospitalización y mejora la supervivencia (**Evidencia A**)

### Broncodilatadores

Aunque no existe evidencia de alta calidad de ECA, se recomienda que los agonistas beta<sub>2</sub> inhalados de acción corta, con o sin anticolinérgicos de acción corta, sean los broncodilatadores iniciales para el tratamiento agudo de una exacerbación de la EPOC.<sup>(1135,1189)</sup> Una revisión sistemática de la vía de administración de los broncodilatadores de acción corta no encontró diferencias significativas en el FEV1 entre el uso de inhaladores de dosis medidas (MDI) (con o sin dispositivo espaciador) y de nebulizadores para administrar el fármaco,<sup>(527,1190)</sup> aunque este último puede ser un método de administración más fácil para pacientes más enfermos. Se recomienda que los pacientes no reciban nebulización continua de los medicamentos, sino que usen medicina nebulizada o vía inhalador de MDI una o dos inhalaciones cada hora para dos o tres dosis y luego cada 2-4 horas según la respuesta del paciente. Aunque no existen estudios clínicos que hayan evaluado el uso de broncodilatadores inhalados de acción prolongada (ya sean agonistas beta<sub>2</sub> o anticolinérgicos o combinaciones) con o sin GCI durante una exacerbación, recomendamos continuar estos tratamientos durante la exacerbación o iniciar estos medicamentos lo antes posible antes del alta hospitalaria. No se recomienda el uso de metilxantinas intravenosas (teofilina o aminofilina) en estos pacientes debido a los efectos secundarios importantes.<sup>(1191,1192)</sup> Si se elige un nebulizador para administrar el agente broncodilatador, es preferible la nebulización con broncodilatador impulsado por aire al impulsado por oxígeno en caso de exacerbaciones agudas de la EPOC para evitar el riesgo potencial de aumentar la PaCO<sub>2</sub> asociado a la administración de broncodilatadores impulsados por oxígeno.<sup>(1193)</sup>

### Glucocorticoides

Los datos de los estudios indican que los glucocorticoides sistémicos en las exacerbaciones de la EPOC acortan el tiempo de recuperación, mejoran la función pulmonar (FEV1), mejoran la oxigenación,<sup>(1194-1197)</sup> el riesgo de recaída temprana, el fracaso del tratamiento,<sup>(1198)</sup> y duración de la hospitalización.<sup>(1194,1196,1199)</sup> Se recomienda una dosis equivalente a 40 mg de prednisona por día durante 5 días.<sup>(1200)</sup> Un estudio observacional indica que los ciclos más prolongados de corticosteroides orales para las exacerbaciones de la EPOC se asocian a un mayor riesgo de neumonía y mortalidad.<sup>(1201)</sup> El tratamiento con prednisolona oral es igualmente eficaz que la administración intravenosa.<sup>(1202)</sup> La budesónida nebulizada sola puede ser una alternativa adecuada para el tratamiento de las exacerbaciones en algunos pacientes,<sup>(1195,1203,1204)</sup> y proporciona beneficios similares a los esteroides vía intravenosa, aunque la elección entre estas opciones puede depender de los costos locales.<sup>(1205,1206)</sup> Incluso el uso corto de corticosteroides se asocian a mayor riesgo de neumonía, sepsis y muerte<sup>(1207)</sup> y el uso debe limitarse a pacientes con exacerbaciones significativas. Estudios recientes sugieren que los glucocorticoides pueden ser menos eficaces para tratar las exacerbaciones agudas de la EPOC en pacientes con niveles más bajos de eosinófilos en sangre<sup>(439,1167,1170,1208)</sup> y se requieren más ensayos para evaluar esta información.

## Antibióticos

Aunque los agentes infecciosos en las exacerbaciones de la EPOC pueden ser virales o bacterianos,<sup>(1158,1209)</sup> el uso de antibióticos sigue siendo controversial.<sup>(326,1210,1211)</sup> Las incertidumbres se originan en estudios que no diferenciaron entre bronquitis (aguda o crónica) y exacerbaciones de la EPOC, estudios sin control con placebo y/o estudios sin radiografías de tórax que no excluyen que los pacientes puedan haber tenido neumonía. Existe evidencia que respalda el uso de antibióticos en las exacerbaciones cuando los pacientes tienen signos clínicos de una infección bacteriana, por ejemplo, aumento de la purulencia del esputo.<sup>(326,1211)</sup> De hecho, el uso del color del esputo observado puede ayudar a decidir no usar antibióticos sin efectos adversos si el esputo es blanco o de color claro. Por otro lado, la purulencia del esputo observada tiene una sensibilidad del 94,4% y una especificidad del 52% para una carga bacteriana alta, lo que sugiere que los antibióticos pueden ser útiles.<sup>(326)</sup>

Una revisión sistemática de estudios controlados con placebo ha demostrado que los antibióticos reducen el riesgo de mortalidad a corto plazo en un 77%, el fracaso del tratamiento en un 53% y la purulencia del esputo en un 44%.<sup>(1212)</sup> La revisión proporciona pruebas para tratar a pacientes con exacerbaciones moderadas o graves que tienen aumento de la tos y purulencia del esputo con antibióticos.<sup>(1212,1213)</sup> Estos datos están respaldados en pacientes con diagnóstico de EPOC moderada.<sup>(1214)</sup> En un ECA, la adición de doxiciclina al corticosteroide oral en un entorno ambulatorio no prolongó el tiempo hasta la siguiente exacerbación.<sup>(1215)</sup> En el ámbito ambulatorio, los cultivos de esputo no son factibles ya que toman al menos dos días y con frecuencia no dan resultados confiables. Se están estudiando varios biomarcadores de infección de las vías respiratorias en las exacerbaciones de la EPOC que tienen un mejor perfil diagnóstico. Estudios previos sobre la proteína C reactiva (PCR) dieron resultados contradictorios.<sup>(1216,1217)</sup> Un ensayo aleatorizado encontró una reducción en las prescripciones de antibióticos sin alteraciones de los resultados en pacientes ambulatorios de atención primaria del Reino Unido con exacerbaciones agudas de EPOC en quienes las prescripciones de antibióticos se guiaron por PCR.<sup>(1218)</sup> Otro ensayo en pacientes hospitalizados por exacerbaciones agudas de la EPOC en los Países Bajos encontró resultados similares (uso reducido de antibióticos sin un aumento en el fracaso del tratamiento). Estos hallazgos necesitan confirmación en otros entornos antes de una recomendación para generalizar este abordaje. Sin embargo, los datos han indicado que el uso de antibióticos se puede reducir de manera segura del 77,4% al 47,7% cuando la PCR es baja.<sup>(1219)</sup>

La procalcitonina es un reactante de fase aguda que aumenta en respuesta a la inflamación y la infección y se ha estudiado para determinar el uso de antibióticos en las exacerbaciones de EPOC.<sup>(1220)</sup> La eficacia de este biomarcador es controversial. Varios estudios, realizados principalmente en el ámbito ambulatorio, sugirieron que el tratamiento con antibióticos guiado por procalcitonina reduce la exposición a antibióticos y los efectos secundarios con la misma eficacia clínica.<sup>(1221-1223)</sup> Una revisión sistemática y un metaanálisis sobre el uso de procalcitonina en pacientes hospitalizados con una exacerbación de la EPOC no encontró una reducción significativa en la exposición general a los antibióticos.<sup>(1224)</sup> En los pacientes con exacerbaciones de la EPOC tratados en una UCI, el uso de un algoritmo basado en procalcitonina para iniciar o suspender los antibióticos se relacionó con una tasa de mortalidad más alta en comparación con aquellos que recibieron regímenes de antibióticos estándar.<sup>(1225)</sup> Con base en estos resultados contradictorios, no podemos recomendar en este momento el uso de protocolos basados en procalcitonina para tomar la decisión de usar antibióticos en pacientes con exacerbaciones de EPOC; sin embargo, se requieren ensayos confirmatorios con metodología rigurosa.

En resumen, se deben administrar antibióticos a los pacientes con exacerbaciones de la EPOC que presenten tres síntomas cardinales: aumento de la disnea, volumen y purulencia del esputo; que tienen dos de los síntomas cardinales, si el aumento de la purulencia del esputo es uno de los dos síntomas; o si requieren ventilación mecánica (invasiva o no invasiva).<sup>(1141,1158)</sup> Un metaanálisis demostró que  $\leq 5$  días de tratamiento antibiótico tenían la misma eficacia clínica y bacteriológica que el tratamiento convencional más prolongado en pacientes ambulatorios con exacerbaciones de la EPOC. Además, una exposición corta a los antibióticos puede disminuir el riesgo de desarrollar resistencia antimicrobiana y complicaciones asociadas a esta terapia. La duración recomendada de la terapia con antibióticos es de 5 a 7 días.<sup>(1226)</sup> Recomendamos una duración de  $\leq 5$  días de tratamiento antibiótico para el tratamiento ambulatorio de las exacerbaciones de la EPOC.<sup>(1225,1227)</sup>

La elección del antibiótico debe basarse en el patrón de resistencia bacteriana local. Por lo general, el tratamiento empírico inicial es una aminopenicilina con ácido clavulánico, macrólido, tetraciclina o, en pacientes seleccionados, quinolona. En

pacientes con exacerbaciones frecuentes, obstrucción grave del flujo aéreo,<sup>(1228,1229)</sup> y/o exacerbaciones que requieren ventilación mecánica,<sup>(1230)</sup> deben realizarse cultivos de esputo u otras muestras del pulmón, ya que pueden estar presentes bacterias gram-negativas (p. ej., especies de *Pseudomonas*) o patógenos resistentes que no son sensibles a los antibióticos mencionados anteriormente. La vía de administración (oral o intravenosa) depende de la capacidad del paciente para comer y de la farmacocinética del antibiótico, aunque es preferible que los antibióticos se administren por vía oral. Las mejoras en la disnea y la purulencia del esputo sugieren éxito clínico.

### **Terapias complementarias**

Dependiendo del estado clínico del paciente, se debe considerar un adecuado balance hídrico, uso de diuréticos cuando esté clínicamente indicado, anticoagulantes, tratamiento de comorbilidades y aspectos nutricionales. Entre los pacientes con EPOC hospitalizados con sospecha de exacerbación, se encontró que hasta un 5,9% presentó embolia pulmonar.<sup>(1146)</sup> Los pacientes hospitalizados con EPOC tienen un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar<sup>(1231,1232)</sup> y se deben tomar medidas profilácticas para la tromboembolia.<sup>(1233,1234)</sup> En todo momento, los proveedores de atención médica deben hacer cumplir firmemente la necesidad de dejar de fumar.

## **Soporte respiratorio**

### **Oxigenoterapia**

Es un componente clave del tratamiento hospitalario de la exacerbación. La administración de oxígeno debe individualizarse con objeto de mejorar la hipoxemia del paciente, con un objetivo de saturación del 88-92%.<sup>(1235)</sup> Una vez iniciada la oxigenoterapia, debe verificarse con frecuencia, o como se haya indicado clínicamente, la gasometría con objeto de asegurar que hay una oxigenación satisfactoria sin retención de dióxido de carbono y/o empeoramiento de acidosis. La pulsioximetría no es tan precisa como la gasometría arterial<sup>(488)</sup> y, en particular, puede sobrestimar el contenido de oxígeno en la sangre entre las personas con tonos de piel más oscuros.<sup>(1236)</sup> Un estudio demostró que la gasometría venosa para evaluar los niveles de bicarbonato y el pH es precisa en comparación con la evaluación por gasometría arterial.<sup>(1237)</sup> Se necesitan datos adicionales para aclarar la utilidad de la toma de muestras de gasometría venosa para tomar decisiones clínicas en escenarios de insuficiencia respiratoria aguda; la mayoría de los pacientes incluidos tenían un pH >7,30 en el momento de la presentación, los niveles de PCO<sub>2</sub> eran diferentes cuando se midieron por vía venosa en comparación con muestras de sangre arterial y no hubo información relacionada con la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo.<sup>(1237)</sup> Las mascarillas Venturi ofrecen un suministro de oxígeno más preciso y controlado que las cánulas nasales.<sup>(1135)</sup>

### **Terapia nasal de alto flujo**

La terapia nasal de alto flujo (HFNT) administra mezclas de aire y oxígeno calentadas y humidificadas a través de dispositivos especiales (por ejemplo, Vapotherm<sup>®</sup>, Comfort Flo<sup>®</sup> u Optiflow<sup>®</sup>) a velocidades de hasta 60 l/min en adultos.<sup>(1238)</sup> Se ha asociado la HFNT a disminución de la frecuencia y el trabajo respiratorio, disminución del trabajo respiratorio, mejor intercambio de gases, mejor volumen pulmonar y distensibilidad dinámica, presiones transpulmonares y homogeneidad.<sup>(1239,1240)</sup> Estos beneficios fisiológicos mejoran positivamente la oxigenación y la respuesta clínica en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda.<sup>(1239-1242)</sup> Se ha reportado que la HFNT mejora la oxigenación y la ventilación, disminuye la hipercapnia y mejora la calidad de vida en pacientes con hipercapnia aguda durante una exacerbación aguda, y también en pacientes seleccionados con EPOC hipercápnica estable.<sup>(1239,1243-1245)</sup> Sin embargo, los tamaños de muestra pequeños, la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes y la corta duración del seguimiento son limitaciones actuales en la interpretación del valor de HFNT para una población de pacientes estables con EPOC.<sup>(1246)</sup> Un metaanálisis, basado en estudios de mala calidad, no mostró un beneficio claro.<sup>(1247)</sup> Se ha informado de que la HFNT mejora la oxigenación y ventilación, disminuye la hipercapnia, prolonga el tiempo hasta la siguiente exacerbación moderada y mejora los parámetros de calidad de vida en pacientes con hipercapnia aguda durante una exacerbación o en pacientes con EPOC hipercápnica estable que reciben oxigenoterapia a largo plazo.<sup>(1248)</sup> La HFNT no previno la intubación en un ECA realizado en pacientes hospitalizados con una exacerbación aguda.<sup>(1249)</sup> Cabe señalar que las guías de práctica clínica de la *European Respiratory Society (ERS)* recomiendan probar la NIV antes del uso de HFNT en pacientes con EPOC e IRA hipercápnica.<sup>(1250)</sup> Se necesitan ensayos multicéntricos bien diseñados, prospectivos, aleatorizados y controlados para estudiar los efectos de la HFNT en personas con EPOC que experimentan episodios de insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda o crónica.

## Soporte respiratorio

Algunos pacientes necesitan un ingreso inmediato en la unidad de cuidados respiratorios o de cuidados intensivos (UCI) (**Figura 4.7**). La admisión de pacientes con exacerbaciones graves en unidades de cuidados respiratorios intermedios o especiales donde existe el equipo adecuado para identificar y tratar la insuficiencia respiratoria aguda. El soporte respiratorio en una exacerbación puede aplicarse mediante una ventilación no invasiva (mascarilla facial o nasal) o invasiva (tubo traqueal o traqueostomía). No se recomienda el empleo de estimulantes respiratorios para la insuficiencia respiratoria aguda.<sup>(1189)</sup>

### Ventilación mecánica no invasiva

Se prefiere el uso de la ventilación mecánica no invasiva (VNI) al de la ventilación invasiva (intubación y ventilación con presión positiva) como modo de ventilación inicial para tratar la insuficiencia respiratoria aguda en los pacientes hospitalizados por exacerbaciones agudas de la EPOC. La VNI ha sido estudiada en ECA que muestran una tasa de éxito del 80-85%.<sup>(641,1251-1254)</sup> Se ha demostrado que la VNI mejora la oxigenación y la acidosis respiratoria aguda, es decir, la VNI aumenta el pH y disminuye la PaCO<sub>2</sub>. La VNI también reduce la frecuencia respiratoria, el trabajo respiratorio y la gravedad de la disnea, pero también reduce las complicaciones, como la neumonía asociada al ventilador, y la duración de la estancia hospitalaria. Más importante aún, las tasas de mortalidad e intubación se reducen con esta intervención.<sup>(1252,1255-1257)</sup> Una vez que los pacientes mejoran y pueden tolerar al menos 4 horas de respiración sin asistencia, la VNI puede suspenderse directamente sin necesidad de un período de “destete”.<sup>(1258)</sup> Las indicaciones para la VNI<sup>(1254)</sup> se resumen en la **Figura 4.8**.

### Ventilación mecánica invasiva

Las indicaciones para iniciar una ventilación mecánica invasiva durante una exacerbación se muestran en la **Figura 4.9**, e incluyen el fracaso de un ensayo inicial de VNI.<sup>(1259)</sup> A medida que se gana experiencia con el uso clínico generalizado de la VNI en la EPOC, se están tratando con éxito estos pacientes con VNI, eliminando así la ventilación mecánica invasiva como tratamiento de primera línea de la insuficiencia respiratoria aguda durante la hospitalización por exacerbación de la EPOC.<sup>(1259)</sup> En pacientes en los que fracasa la ventilación no invasiva como terapia inicial y reciben ventilación invasiva como terapia de rescate posterior, la morbilidad, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad son mayores.<sup>(641)</sup> El uso de ventilación invasiva en pacientes con EPOC muy grave está influenciado por la posible reversibilidad del evento desencadenante, los deseos del paciente y la disponibilidad de instalaciones de cuidados intensivos.<sup>(641)</sup> Siempre que sea posible, una declaración clara de los propios deseos de tratamiento del paciente, como una directiva anticipada o un “testamento vital”, hace que la toma de estas decisiones difíciles sea más fácil de resolver. Los principales peligros incluyen el riesgo de neumonía adquirida por ventilador (especialmente cuando prevalecen organismos multirresistentes), barotrauma y volutrauma, y la necesidad de traqueostomía y por consiguiente la ventilación prolongada.

## Indicaciones para el ingreso en la unidad de cuidados respiratorios o cuidados intensivos médicos\*

Figura 4.7

- Disnea grave con una respuesta insuficiente al tratamiento de urgencia inicial.
- Cambios en el estado mental (confusión, letargia, coma).
- Persistencia o empeoramiento de la hipoxemia (PaO<sub>2</sub> <5,3 kPa o 40 mmHg) y/o acidosis respiratoria grave o que empeora (pH <7,25) a pesar de la oxigenoterapia y la ventilación no invasiva.
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva.
- Inestabilidad hemodinámica - necesidad de vasopresores.

\*Es necesario considerar cuáles son los recursos locales.

## Indicaciones para la ventilación mecánica no invasiva (VNI)

Figura 4.8

### Al menos una de las siguientes características:

- Acidosis respiratoria ( $\text{PaCO}_2 \geq 6,0$  kPa o 45 mmHg y/o pH arterial  $\leq 7,35$ ).
- Disnea grave con signos clínicos que sugieran fatiga de los músculos respiratorios, aumento del trabajo respiratorio o ambas cosas, como uso de los músculos respiratorios accesorios, movimiento paradójico del abdomen o retracción de los espacios intercostales.
- Hipoxemia persistente a pesar de la oxigenoterapia.

## Indicaciones para la ventilación mecánica invasiva

Figura 4.9

- Incapacidad de tolerar la VNI o fracaso terapéutico de la VNI.
- Situación posterior a un paro respiratorio o cardíaco.
- Reducción del nivel de conciencia, agitación psicomotriz insuficientemente controlada con la sedación.
- Aspiración masiva o vómitos persistentes.
- Incapacidad persistente de eliminar las secreciones respiratorias.
- Inestabilidad hemodinámica grave sin respuesta al tratamiento con líquidos y fármacos vasoactivos.
- Arritmias ventriculares o supraventriculares graves.
- Hipoxemia con peligro para la vida en pacientes que no toleran la VNI.

La mortalidad aguda entre los pacientes con EPOC con insuficiencia respiratoria es menor que la mortalidad entre los pacientes ventilados por causas distintas de la EPOC.<sup>(1260)</sup> A pesar de esto, hay pruebas de que a los pacientes que podrían sobrevivir se les niega con frecuencia la admisión a cuidados intensivos para intubación debido a un pronóstico pesimista injustificado.<sup>(1261)</sup> En un amplio estudio de pacientes con EPOC con insuficiencia respiratoria aguda se documentó una mortalidad hospitalaria de 17 a 49%.<sup>(1262)</sup> Se identificaron más muertes durante los siguientes 12 meses, en particular entre los pacientes que tenían una función pulmonar más baja antes de la ventilación invasiva ( $\text{FEV1} < 30\%$  del esperado), una comorbilidad no respiratoria o estaban confinados en casa. Los pacientes que no tenían una comorbilidad previamente, tenían insuficiencia respiratoria debido a una causa potencialmente reversible (como una infección) o eran relativamente móviles y no usaban oxígeno a largo plazo, evolucionaron bien después del soporte ventilatorio.

### Alta hospitalaria y seguimiento

La causa, gravedad, impacto, tratamiento y evolución de las exacerbaciones varían de un paciente a otro, y los sistemas de salud difieren de un país a otro. Como consecuencia, no existen normas que se puedan aplicar al momento alta hospitalaria. Sin embargo, se reconoce que las exacerbaciones recurrentes que conducen a reingresos a corto plazo y a un aumento de la mortalidad por todas las causas están asociadas con la hospitalización inicial por un episodio agudo de deterioro.<sup>(1263)</sup>

Cuando se han estudiado las características relacionadas con el reingreso hospitalario y la mortalidad, se han identificado defectos en el manejo óptimo de la enfermedad como la evaluación espirométrica y el análisis de gases en sangre

arterial.<sup>(1264)</sup> Una revisión sistemática ha demostrado que las comorbilidades, las exacerbaciones previas, la hospitalización y el aumento de la estancia hospitalaria fueron factores de riesgo significativos para el reingreso por cualquier causa de 30 y 90 días después de una hospitalización por exacerbación de la EPOC.<sup>(1265)</sup> La mortalidad se relaciona con edad del paciente, presencia de insuficiencia respiratoria acidótica, necesidad de soporte ventilatorio y comorbilidades que incluyen ansiedad y depresión.<sup>(1266)</sup>

Se ha investigado la introducción de un conjunto de intervenciones durante el alta hospitalaria que incluye educación de la enfermedad, optimización de los medicamentos, supervisión y corrección de la técnica de inhalación, evaluación y manejo óptimo de las comorbilidades, rehabilitación temprana, telemonitorización y contacto continuo con el paciente **(Figura 4.10)**.<sup>(1267)</sup> Si bien todas estas medidas parecen razonables, no hay datos suficientes de que influyan en las tasas de reingreso o en la mortalidad a corto plazo<sup>(1264,1266,1268,1269)</sup> y hay poca evidencia de que sean costo efectivo.<sup>(1266)</sup> Un ECA mostró que la telemonitorización no modificó las tasas de hospitalización o exacerbaciones en pacientes con EPOC.<sup>(1270)</sup> Sin embargo, sigue siendo una buena práctica clínica cubrir estos temas antes del alta y su efectividad en el estado de salud y las tasas de readmisión pueden aumentar si se brindan con un abordaje que incluya programas de educación en salud basado en entrevistas motivacionales.<sup>(964)</sup>

## Crterios para el alta y recomendaciones para el seguimiento

Figura 4.10

1. Revisión completa de todos los datos clínicos y de laboratorio.
2. Verificar el tratamiento de mantenimiento y su comprensión.
3. Volver a evaluar la técnica de uso del inhalador.
4. Asegurar la comprensión de la retirada de las medicaciones agudas (esteroides y/o antibióticos).
5. Evaluar la necesidad de continuar con alguna oxigenoterapia.
6. Proporcionar un plan de tratamiento de las comorbilidades y de seguimiento.
7. Asegurar la organización del seguimiento: seguimiento temprano en <4 semanas, y seguimiento tardío en <12 semanas según esté indicado.
8. Se han identificado todas las anomalías clínicas y en las exploraciones complementarias.

### Seguimiento en 1-4 semanas

- Evaluar la capacidad de afrontar el entorno habitual
- Examinar y comprender la pauta de tratamiento
- Reevaluar las técnicas de uso de inhaladores
- Reevaluar la necesidad de oxigenoterapia a largo plazo
- Documentar la capacidad de realizar actividad física y las actividades de la vida diaria
- Documentar los síntomas: CAT o mMRC
- Determinar el estado de las comorbilidades

### Seguimiento en 12-16 semanas

- Evaluar la capacidad de afrontar el entorno habitual
- Revisar la comprensión de la pauta de tratamiento
- Reevaluar las técnicas de uso de inhaladores
- Reevaluar la necesidad de oxigenoterapia a largo plazo
- Documentar la capacidad de realizar actividad física y las actividades de la vida diaria
- Medir la espirometría: FEV1
- Documentar los síntomas: CAT o mMRC
- Determinar el estado de las comorbilidades

La única excepción posible es la rehabilitación temprana, ya que existen algunas pruebas de que este factor se relaciona con un aumento de la mortalidad, aunque se desconocen las razones.<sup>(1269)</sup> Sin embargo, otros datos indican que la rehabilitación temprana después del alta hospitalaria (es decir, <4 semanas) puede estar asociada a una mejor supervivencia.<sup>(702)</sup>

Se debe realizar seguimiento temprano (en el plazo de un mes) después del alta siempre que sea posible y se ha asociado a menos reingresos relacionados con exacerbaciones.<sup>(1271)</sup> Hay muchos problemas de los pacientes que impiden un seguimiento temprano; los que no asisten al seguimiento temprano tienen un aumento en la mortalidad a los 90 días. Esto puede reflejar el cumplimiento del paciente, el acceso limitado a la atención médica, el apoyo social deficiente y/o la presencia de una enfermedad más grave. Sin embargo, el seguimiento temprano permite una revisión cuidadosa de la terapia y una oportunidad para realizar los cambios necesarios.

Se recomienda un seguimiento adicional a los tres meses para asegurar el retorno a un estado clínico estable y permitir una revisión de los síntomas del paciente, función pulmonar (por espirometría) y, cuando sea posible, la evaluación del pronóstico utilizando múltiples sistemas de puntuación como el índice BODE.<sup>(1272)</sup> Además, la evaluación de la saturación de oxígeno arterial y gases en sangre determinarán la necesidad de oxigenoterapia a largo plazo con mayor precisión en un seguimiento prolongado en comparación con al poco tiempo después del alta.<sup>(1273)</sup>

En pacientes con exacerbaciones recurrentes y hospitalizaciones debe realizarse una evaluación por TAC para determinar la presencia de bronquiectasias y enfisema.<sup>(483,1274)</sup> También se debe realizar una evaluación más detallada de la presencia y el tratamiento de las comorbilidades (**Figura 4.10**).<sup>(1274)</sup>

### Prevención de exacerbaciones

Después de una exacerbación aguda deben iniciarse las medidas apropiadas de prevención de nuevas exacerbaciones (**Figura 4.6** y **Figura 4.11**). Para las modalidades siguientes de tratamiento, los ensayos clínicos podrían mostrar efectos significativos sobre el riesgo/frecuencia de las exacerbaciones. Para obtener detalles y referencias, consulte el **Capítulo 3**.

Según los hallazgos de estudios observacionales en varios países<sup>(1275-1278)</sup> hubo una disminución en los ingresos hospitalarios por exacerbaciones de la EPOC durante la epidemia de COVID-19. Se planteó la hipótesis de que este fenómeno puede ser una consecuencia de las medidas de protección (por ejemplo, usar mascarillas, evitar el contacto social, lavarse las manos con regularidad, etc.). Una explicación alternativa es que los pacientes pueden no haber estado buscando asistencia médica durante una exacerbación debido a la preocupación de infectarse con el virus SARS-CoV-2. Si este fuera el caso, se esperaría un aumento correspondiente en la mortalidad relacionada con la EPOC. Sin embargo, dos estudios importantes de los EE. UU. y el Reino Unido<sup>(1275,1279)</sup> no reportaron un aumento de la mortalidad asociada a la EPOC durante la pandemia. En consecuencia, se podrían considerar medidas de protección durante los meses de invierno (además de las medidas farmacológicas y no farmacológicas establecidas) en pacientes con riesgo de exacerbación.

## Intervenciones que reducen la frecuencia de las exacerbaciones de la EPOC

Figura 4.11

Clase de intervención	Intervención
Broncodilatadores	LABA LAMA LABA + LAMA
Regímenes que contienen corticosteroides	LABA + GCI LABA + LAMA + GCI
Antiinflamatorios (no esteroideos)	Roflumilast
Antiinfecciosos	Vacunas Macrólidos a largo plazo
Mucorreguladores	N-acetilcisteína Carbocisteína Erdosteína
Otros varios	Dejar de fumar Rehabilitación Reducción del volumen pulmonar Vitamina D Medidas de protección (por ejemplo, uso de mascarillas, minimizar el contacto social, lavarse las manos con frecuencia)

# CAPÍTULO 5: EPOC Y COMORBILIDADES

## PUNTOS CLAVE:

- La EPOC coexiste a menudo con otras enfermedades (comorbilidades) que pueden tener una repercusión importante en el curso de la enfermedad.
- En general, la presencia de comorbilidades no debe modificar el tratamiento de la EPOC y las comorbilidades deben tratarse según los criterios estándares, con independencia de la presencia de EPOC.
- Las enfermedades cardiovasculares son comorbilidades frecuentes e importantes en la EPOC.
- El cáncer de pulmón se observa con frecuencia en los pacientes con EPOC y es una importante causa de muerte.
  - Se recomienda una tomografía computarizada de dosis baja (LDCT) anual para la detección del cáncer de pulmón en pacientes con EPOC debido al tabaquismo de acuerdo con las recomendaciones para la población general
  - No se recomienda la LDCT anual para la detección del cáncer de pulmón en pacientes con EPOC no debida al tabaquismo debido a que no hay datos suficientes para establecer el beneficio del cribaje
- Osteoporosis y depresión/ansiedad son comorbilidades frecuentes e importantes en la EPOC, que a menudo están subdiagnosticadas y se asocian a un mal estado de salud y un mal pronóstico.
- El reflujo gastroesofágico (ERGE) se asocia a aumento del riesgo de exacerbaciones y peor estado de salud.
- Cuando la EPOC forma parte de un estado de multimorbilidad, debe prestarse atención para asegurar la sencillez del tratamiento y a minimizar la polifarmacia.

## INTRODUCCIÓN

La EPOC a menudo coexiste con otras enfermedades (comorbilidades) que pueden tener un impacto significativo en el pronóstico.<sup>(305,462,463,1280-1284)</sup> Algunas de ellas surgen independientemente de la EPOC, mientras que otras pueden estar relacionadas causalmente, ya sea con factores de riesgo compartido. Es posible que las características de la EPOC sean compartidas con otras enfermedades y, como tal, este mecanismo represente un vínculo entre la EPOC y algunas de sus comorbilidades.<sup>(1285,1286)</sup> El manejo del paciente con EPOC debe incluir la identificación y el tratamiento de sus comorbilidades.

Las comorbilidades son comunes en todos los estadios de gravedad de la EPOC<sup>(168)</sup> y el diagnóstico diferencial a menudo puede ser difícil. Por ejemplo, en un paciente con EPOC e insuficiencia cardíaca, una exacerbación de la EPOC puede ir acompañada de un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o viceversa. Aunque la EPOC se ve afectada negativamente por múltiples enfermedades comórbidas, la propia EPOC es una de las condiciones comórbidas más importantes y frecuentes en otras condiciones médicas. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o aquellos que se someten a procedimientos cardíacos, como el uso de *stents* en la arteria coronaria, tienen una mayor morbilidad y mortalidad cuando hay EPOC en comparación a cuando esta no está presente.<sup>(1287,1288)</sup>

A continuación se incluye una breve guía para el manejo de algunas comorbilidades comunes que ocurren en personas con EPOC estable. Las recomendaciones pueden ser insuficientes para el manejo de todos los pacientes con EPOC y no reemplazan el uso de guías para el manejo de cada comorbilidad.

## Enfermedades cardiovasculares (ECV)

- ▶ Un estudio poblacional en atención primaria en pacientes con EPOC sin antecedentes de enfermedad cardiovascular encontró un aumento del 25% en el riesgo ajustado de eventos cardíacos adversos importantes, incluidos infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular.<sup>(1289)</sup>

## Insuficiencia cardíaca

- ▶ La prevalencia de insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica en pacientes con EPOC oscila entre el 20% y el 70%,<sup>(1290)</sup> y su incidencia anual oscila entre el 3-4%. La insuficiencia cardíaca incidente es un predictor significativo e independiente de mortalidad por todas las causas.
- ▶ La insuficiencia cardíaca no reconocida puede simular o acompañar a la EPOC aguda; el 40% de los pacientes con EPOC que reciben ventilación mecánica debido a insuficiencia respiratoria hipercápnica tiene evidencia de disfunción ventricular izquierda.<sup>(1291,1292)</sup>
- ▶ El tratamiento con bloqueadores  $\beta$ 1 mejora la supervivencia en insuficiencia cardíaca y se recomienda en pacientes con insuficiencia cardíaca que también tienen EPOC. Los bloqueadores  $\beta$ 1 selectivos deben solo usarse para tratar a personas con EPOC que sufran de indicaciones cardiovasculares aprobadas, y no con el fin de prevenir las exacerbaciones de la EPOC, ya que no modifican la frecuencia de estos eventos y pueden producir efectos nocivos al paciente.<sup>(892)</sup>
- ▶ La insuficiencia cardíaca aguda debe tratarse de acuerdo con las recomendaciones actuales del manejo de la enfermedad ya que no hay evidencia que respalde una estrategia de manejo alternativo. La ventilación no invasiva añadida a la terapia convencional mejora la respuesta en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica debido a una exacerbación de la EPOC, así como insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo.<sup>(1293)</sup>

## Cardiopatía isquémica (CI)

- ▶ Se debe considerar la cardiopatía isquémica en todos los pacientes con EPOC en función del perfil de factores de riesgo. El riesgo cardiovascular puede evaluarse mediante la calculadora de riesgo global, que se puede encontrar en el sitio web del *US National Heart Blood Lung Institute*<sup>(1294)</sup> y el tratamiento se puede iniciar según las recomendaciones convencionales.
- ▶ Durante las exacerbaciones, y al menos hasta un año después, las exacerbaciones de EPOC se asocian a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable y ataque isquémico transitorio) en pacientes con alto riesgo de CI concomitante.<sup>(1295)</sup> La hospitalización por una exacerbación aguda de EPOC se ha asociado a mortalidad a los 90 días por infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia intracraneal.<sup>(1296)</sup> Los pacientes que presentan troponinas cardíacas alteradas de forma aislada tienen un mayor riesgo de sufrir resultados adversos, incluyendo la mortalidad a corto (30 días) y largo plazo.<sup>(1297,1298)</sup>
- ▶ El tratamiento de la cardiopatía isquémica debe realizarse de acuerdo con las guías independientemente de la presencia de EPOC.

## Arritmias

- ▶ Las arritmias cardíacas son comunes en la EPOC.<sup>(1299)</sup> La fibrilación auricular es frecuente y se relaciona con un FEV1 más bajo.<sup>(1300)</sup>
- ▶ En los pacientes con EPOC que presentan un empeoramiento grave de la disnea o exacerbaciones, con frecuencia se documenta fibrilación auricular asociada.<sup>(1301)</sup>

- ▶ La presencia de fibrilación auricular no altera el tratamiento de la EPOC. Los broncodilatadores han sido descritos previamente como agentes potencialmente arritmogénicos,<sup>(1302,1303)</sup> sin embargo, la evidencia disponible sugiere un perfil de seguridad general aceptable para los agonistas beta<sub>2</sub> de acción prolongada,<sup>(1304)</sup> los fármacos anticolinérgicos (y los GCI).<sup>(740,783,819,1305-1309)</sup> No obstante, se recomienda precaución cuando se utilizan agonistas beta<sub>2</sub> de acción corta<sup>(1304,1310)</sup> y teofilina, que pueden precipitar la fibrilación auricular y dificultar el control de la frecuencia de respuesta ventricular.<sup>(1311-1313)</sup>

## Enfermedad vascular periférica

- ▶ La enfermedad arterial periférica (EAP) se asocia comúnmente a la enfermedad cardíaca aterosclerótica y puede tener implicaciones significativas para la actividad funcional y la calidad de vida de las personas con EPOC.<sup>(1314)</sup>
- ▶ En una amplia cohorte de pacientes con EPOC de todos los estados de gravedad, el 8,8% recibió un diagnóstico de EAP y cuya prevalencia fue más alta que en los controles sin EPOC (1,8%).<sup>(1314)</sup>
- ▶ Los pacientes con EPOC y EAP reportan peor capacidad funcional y peor estado de salud en comparación con aquellos sin EAP. Los médicos deben considerar la EAP en pacientes con EPOC y en aquellos en riesgo de eventos vasculares y para comprender completamente sus deterioros funcionales.

## Hipertensión arterial

- ▶ Es probable que la hipertensión sea la comorbilidad más frecuente en la EPOC y puede tener implicaciones para el pronóstico.<sup>(1285,1286)</sup> La disfunción diastólica puede asociarse a intolerancia al ejercicio e imitar los síntomas asociados a una exacerbación aguda, lo que provoca hospitalización en pacientes con EPOC.<sup>(1290)</sup> Estos datos enfatizan la importancia de un control óptimo de la presión arterial en pacientes con EPOC.<sup>(1315,1316)</sup>
- ▶ La hipertensión debe tratarse de acuerdo con las guías para esa enfermedad, independientemente de la presencia de EPOC. La función del tratamiento con betabloqueantes selectivos es menos prominente en las guías recientes de hipertensión y no hay pruebas de que en los pacientes con EPOC y riesgo cardiovascular elevado, los betabloqueantes reduzcan los beneficios del tratamiento con LABA o aumenten el riesgo cardiovascular.<sup>(1317)</sup>
- ▶ La EPOC debe tratarse como de costumbre, ya que no existe evidencia directa de que la EPOC deba tratarse de manera diferente en presencia de hipertensión.

## Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por enfermedad maligna en todo el mundo, con más muertes por cáncer de pulmón que por cáncer de colon, mama y próstata juntos y causa aproximadamente 1,6 millones de muertes anuales mundialmente.<sup>(1318)</sup> Desafortunadamente, la gran mayoría de los cánceres de pulmón se diagnostican en una etapa avanzada, lo que resulta en una baja supervivencia global.<sup>(1319)</sup> Por lo tanto, la prevención primaria y secundaria mediante la detección temprana son importantes para mejorar la supervivencia. Existe una asociación entre la EPOC y el cáncer de pulmón que se ha confirmado en varios estudios de cohortes epidemiológicos y observacionales.<sup>(1286,1320-1322)</sup> Estas dos enfermedades parecen compartir más que la exposición al tabaco como origen común. También se cree que la susceptibilidad genética, los cambios epigenéticos en la metilación del ADN, la inflamación crónica pulmonar local y los mecanismos de reparación pulmonar alterados presentes en la EPOC son los factores potenciales más importantes para el desarrollo de cáncer de pulmón.<sup>(1323-1325)</sup> Si la gravedad espirométrica de la obstrucción al flujo aéreo está directa o inversamente asociada a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón sigue siendo controversial.<sup>(367,1322)</sup> El mayor riesgo se observa en sujetos con la combinación de enfisema diagnosticado por TAC y obstrucción al flujo aéreo determinada por espirometría.<sup>(1326,1327)</sup> La mejor medida preventiva para el cáncer de pulmón (como lo es para la EPOC) es la prevención del tabaquismo y, en los fumadores, dejar de fumar.<sup>(1328)</sup>

Diversos estudios que incluyeron el uso de tomografía computarizada de tórax en dosis bajas (LDCT) mostraron una mejor supervivencia.<sup>(395,396,1329)</sup> El *United States Preventive Services Task Force (USPSTF)* actualizó su recomendación para la detección del cáncer de pulmón en el 2021.<sup>(1330)</sup> Su recomendación se basó en una revisión sistemática para examinar

los beneficios y los daños asociados a la detección del cáncer de pulmón. El USPSTF también encargó estudios de modelos colaborativos de la *National Cancer Institute (NCI) Cancer Intervention and surveillance modeling Network (CISNET)* para proporcionar la edad óptima para comenzar y finalizar la detección del cáncer de pulmón, el intervalo de detección óptimo y los beneficios y daños relativos de las diferentes estrategias de detección. La USPSTF ahora recomienda la detección anual de cáncer de pulmón con LDCT en adultos de 50-80 años que tienen antecedentes de tabaquismo de 20 paquetes al año y que actualmente fuman o han dejado de fumar en los últimos 15 años. Recomiendan suspender las pruebas de detección una vez que una persona no haya fumado durante 15 años o desarrolle un problema de salud que limite sustancialmente la esperanza de vida o la capacidad o voluntad de someterse a una cirugía pulmonar curativa. Además, el análisis de modelos de la CISNET respalda la detección a una edad más temprana con una menor carga de tabaquismo para abordar las disparidades raciales actuales que existen con la detección del cáncer de pulmón.<sup>(1330-1334)</sup> Este estudio reportó que la EPOC es un factor de riesgo independiente para la incidencia de cáncer de pulmón en quienes nunca han fumado.<sup>(1335,1336)</sup> Los factores de riesgo incluyen exposición a combustibles de biomasa, humo de segunda mano, radón, contaminación del aire, antecedentes familiares de cáncer de pulmón y exposición a asbesto. No se han realizado exámenes de detección anuales de rutina con LDCT en pacientes con EPOC que nunca han fumado y actualmente no se recomienda detección anual con LDCT porque los posibles daños de los exámenes de detección parecen superar los posibles beneficios de detección temprana del cáncer de pulmón temprano.<sup>(1337)</sup>

Aunque esta recomendación está respaldada por varias sociedades médicas principales, quedan varios asuntos importantes por resolver. Varios estudios han sugerido que la determinación del riesgo de cáncer del pulmón usando TAC se mejoraría si se añadieran otras variables como edad, antecedentes de tabaquismo, IMC, presencia de obstrucción al flujo aéreo o enfisema, y antecedentes familiares de cáncer de pulmón.<sup>(399,1338)</sup>

La implementación de un programa de detección podría ser útil, pero debe implementarse en el entorno apropiado para evitar el sobrediagnóstico, una mayor morbilidad y mortalidad con procedimientos de diagnóstico innecesarios para anomalías benignas, ansiedad y seguimiento incompleto, como se ha sugerido por estudios en atención primaria.<sup>(1339)</sup> Por otro lado, un estudio danés mostró que ser parte de un programa de detección de cáncer de pulmón promueve significativamente la abstinencia de fumar<sup>(1340)</sup> y una revisión de diferentes estudios concluyó que dejar de fumar durante la participación en un programa de LDCT resulta en una mejor espirometría, así como en una disminución en los micronódulos observados en la TAC inicial, lo que afecta de manera beneficiosa al cáncer de pulmón y la EPOC.<sup>(1328)</sup> Las intervenciones para dejar de fumar como parte de los programas de detección de la tomografía computarizada podrían ser útiles (**Figura 5.1**).

## Factores de riesgo comunes para el desarrollo de cáncer de pulmón

Figura 5.1

- Edad >55 años
- Antecedentes de tabaquismo >30 paquetes al año
- Presencia de enfisema mediante escáner de TAC
- Presencia de obstrucción al flujo aéreo FEV1/FVC <0,7
- IMC <25 kg/m<sup>2</sup>
- Antecedentes familiares de cáncer de pulmón

### **Corticosteroides inhalados (GCI) e incidencia de cáncer de pulmón**

Los GCI se recomiendan en pacientes seleccionados con EPOC y su posible impacto en el desarrollo de cáncer de pulmón ha sido objeto de informes contradictorios. Varios análisis retrospectivos de grandes bases de datos o de cohortes

observacionales<sup>(1341)</sup> indicaron una reducción en el riesgo de cáncer de pulmón con el uso de GCI, pero los diferentes factores de riesgo no se controlaron de manera consistente en todos los estudios.<sup>(1342-1347)</sup> Se informó de un efecto protector más pronunciado de los GCI en los exfumadores en comparación con los fumadores activos,<sup>(1345)</sup> en aquellos con diagnóstico concurrente de asma<sup>(1347)</sup> o a quienes se les prescribió una dosis más alta de GCI.<sup>(1346)</sup> Una revisión sistemática que incluyó dos estudios observacionales y 4 ECA, informó de un efecto protector de los GCI sobre el riesgo de cáncer de pulmón en los estudios observacionales que usaron una dosis más alta de GCI, pero ningún beneficio en los ECA.<sup>(1348)</sup> Un análisis diseñado para evitar el sesgo de tiempo inmortal<sup>(839)</sup> y un estudio observacional (>65.000 pacientes) no confirmaron beneficios del uso de GCI sobre la incidencia de cáncer de pulmón.<sup>(1349)</sup> Por el contrario, un estudio de base de datos informó de un aumento del riesgo de cáncer de pulmón en pacientes a los que se les prescribió GCI en comparación con aquellos a los que no se les prescribió GCI.<sup>(1350)</sup> Estudios prospectivos centrados en la disminución de la función pulmonar, la reducción de las exacerbaciones o la mortalidad, realizados en pacientes con EPOC de moderada a grave en los que se analizó la causa muerte, no encontraron diferencias en las muertes por cáncer con el uso de GCI *versus* sin GCI.<sup>(448,566,697,740,819,1308)</sup>

Los resultados contradictorios entre los ECA y los estudios observacionales se deben probablemente a las diferencias en las poblaciones de pacientes, la caracterización del riesgo de cáncer de pulmón, el tiempo de seguimiento (más corto en los ensayos intervencionistas), el impacto del sesgo de tiempo inmortal y la rigurosidad utilizada para detectar el cáncer de pulmón. Según los datos disponibles, los GCI no parecen aumentar ni disminuir el riesgo de cáncer de pulmón, a la espera de estudios planificados adecuadamente para aclarar estas preguntas importantes.

## Bronquiectasias

- ▶ Con el uso cada vez mayor de la tomografía computarizada en la evaluación de pacientes con EPOC, se está identificando la presencia de bronquiectasias previamente no detectadas.<sup>(1351)</sup> La prevalencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC varía de 20% a 69% (la prevalencia media fue de 54,3%).<sup>(323)</sup>
- ▶ Actualmente se desconoce si este diagnóstico basado en criterios radiológicos tiene el mismo impacto que un diagnóstico clínico de bronquiectasias. Dos revisiones sistemáticas y metaanálisis han comparado las características de los pacientes con EPOC con y sin bronquiectasias. Los resultados indicaron que los pacientes con EPOC y bronquiectasias son con mayor frecuencia hombres con antecedentes de tabaquismo más prolongados, mayor producción diaria de esputo, exacerbaciones más frecuentes, peor función pulmonar, mayor nivel de biomarcadores inflamatorios, más colonización crónica por microorganismos potencialmente patógenos, mayor tasa de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y aumento de la mortalidad.<sup>(322,323)</sup>
- ▶ Las bronquiectasias deben tratarse de acuerdo con las guías habituales para ello.
- ▶ Con respecto al tratamiento de la EPOC, algunos pacientes pueden necesitar una terapia antibiótica más agresiva y prolongada. Los GCI pueden no estar indicados en pacientes con colonización bacteriana o infecciones recurrentes de las vías respiratorias inferiores.

## Apnea obstructiva del sueño e insomnio

- ▶ La EPOC tiene una prevalencia estimada en adultos de EE. UU. del 13,9%<sup>(1352,1353)</sup> y la apnea obstructiva del sueño (AOS), un trastorno del sueño caracterizado por episodios repetidos de cierre de las vías respiratorias superiores, afecta del 9% al 26% de la población adulta de EE. UU.<sup>(1354)</sup>
- ▶ Los pacientes con EPOC y AOS tienen un peor pronóstico en comparación con cualquiera de las afecciones por separado.<sup>(1355)</sup> Durante el sueño, los pacientes con EPOC y AOS sufren episodios más frecuentes de desaturación de oxígeno y tienen más tiempo total de sueño con hipoxemia e hipercapnia que los pacientes con AOS sin EPOC.<sup>(1356)</sup>
- ▶ Los episodios de apnea en pacientes con AOS y EPOC combinados tienen hipoxemia más profunda y más arritmias cardíacas.<sup>(1357)</sup> Además, los pacientes con EPOC y AOS combinados tienen más probabilidades de desarrollar hipertensión pulmonar<sup>(1358,1359)</sup> que los pacientes con AOS o EPOC solamente.

- ▶ Se ha demostrado que el uso de ventilación con presión positiva en pacientes con EPOC y AOS reduce las hospitalizaciones por todas las causas, las visitas a la sala de emergencias, las exacerbaciones moderadas y graves y los costos de atención médica asociados.<sup>(639,1360)</sup>
- ▶ El insomnio en la EPOC se asocia a mayores tasas de visitas ambulatorias y hospitalizaciones.<sup>(1361)</sup>

## Periodontitis e higiene dental

La asociación entre la EPOC y la periodontitis se reporta principalmente en la literatura dental, aunque es difícil separar de otros los factores causales comunes como la edad, el tabaquismo y las circunstancias socioeconómicas. Aunque ambas condiciones tienen una relación común (neutrofílica), es difícil dilucidar si esto refleja causa o efecto.<sup>(1362)</sup> En un estudio más completo, los datos respaldaron la fisiopatología compartida entre la periodontitis y EPOC con una función de neutrófilos aberrante similar, especialmente cuando se asocia a deficiencia de alfa-1-antitripsina.<sup>(1363)</sup>

El riesgo de desarrollar periodontitis aumenta con el número de visitas a urgencias por EPOC.<sup>(1364)</sup> Los altos niveles de anticuerpos contra los patógenos periodontales comunes se asocian a menos exacerbaciones de la EPOC.<sup>(1365)</sup> En una revisión sistemática reciente, la evidencia baja-moderada sugiere que el tratamiento periodontal se asocia a disminución más lenta de la función pulmonar, menor frecuencia de exacerbaciones y menor uso de recursos de atención médica en pacientes con EPOC y periodontitis crónica.<sup>(1366)</sup>

Sin embargo, la periodontitis es común en la EPOC y, a menudo, requiere tratamiento por sí sola, lo que puede conducir a una reducción de las exacerbaciones.

## Síndrome metabólico y diabetes

- ▶ Los estudios han demostrado que el síndrome metabólico y la diabetes son más frecuentes en la EPOC y es probable que esta última afecte el pronóstico.<sup>(462)</sup>
- ▶ La resistencia a la insulina se ha asociado a mayor riesgo de EPOC en mujeres pero no en hombres.<sup>(1367)</sup>
- ▶ Se ha estimado que la prevalencia del síndrome metabólico es superior al 30%.<sup>(1368)</sup>
- ▶ La diabetes debe tratarse de acuerdo con las pautas habituales para la diabetes. La EPOC debe tratarse como de costumbre.

## Reflujo gastroesofágico (ERGE)

- ▶ El ERGE es un factor de riesgo independiente de exacerbaciones y se asocia a peor estado de salud.<sup>(439,1369,1370)</sup> Los mecanismos responsables del aumento del riesgo de exacerbaciones aún no están completamente establecidos.
- ▶ Los inhibidores de la bomba de protones son a menudo utilizados para el tratamiento del ERGE. Un pequeño estudio simple ciego sugirió que estos agentes reducen el riesgo de exacerbación,<sup>(1371)</sup> pero su valor para prevenir estos eventos sigue siendo controversial y aún no se ha establecido el tratamiento más efectivo para esta afección en la EPOC.<sup>(1372,1373)</sup>

## Osteoporosis

- ▶ La osteoporosis es una comorbilidad común e importante<sup>(463,1285)</sup> que a menudo está subdiagnosticada<sup>(1374)</sup> y se asocia a mal pronóstico y estado de salud.
- ▶ La osteoporosis a menudo se asocia a enfisema,<sup>(1375)</sup> disminución del índice de masa corporal<sup>(1376)</sup> baja masa libre de grasa.<sup>(1377)</sup> La baja densidad mineral ósea y las fracturas son comunes en pacientes con EPOC incluso después de ajustar por el uso de esteroides, edad, paquete-años de tabaquismo, tabaquismo actual y exacerbaciones.<sup>(1378,1379)</sup>
- ▶ La osteoporosis debe tratarse de acuerdo con las guías habituales de osteoporosis.

- ▶ Estudios farmacoepidemiológicos han encontrado una asociación entre GCI y fracturas; sin embargo, estos estudios no han tenido en cuenta por completo la gravedad de la EPOC, la presencia de exacerbaciones y su tratamiento.
- ▶ Los corticosteroides sistémicos aumentan significativamente el riesgo de osteoporosis y, si es posible, se deben evitar los ciclos repetidos para el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC.

## Anemia

La anemia es frecuente en personas con EPOC, con una prevalencia del 7,5% al 34%.<sup>(1380)</sup> Las personas con EPOC y anemia son generalmente mayores, presentan comorbilidades cardiometabólicas más frecuentes, mayor disnea, peor calidad de vida y obstrucción al flujo aéreo, menor capacidad de ejercicio, mayor riesgo de exacerbaciones graves y mayor mortalidad.<sup>(1380-1386)</sup>

La anemia debida a una enfermedad crónica es el tipo más común que se observa en la EPOC, seguida de la anemia por deficiencia de hierro,<sup>(1387,1388)</sup> y se relaciona principalmente con la inflamación sistémica crónica y la utilización deficiente del hierro. Sin embargo, se deben investigar otros posibles factores reversibles, incluido el uso de oxígeno a largo plazo, teofilina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores del receptor de angiotensina II, disfunción renal y andrógenos.<sup>(1389-1397)</sup>

Aunque la anemia se ha establecido como una comorbilidad importante en la EPOC, aún no se han definido los niveles óptimos de hemoglobina y hematocrito en estos pacientes, y tampoco está claro si su corrección altera los resultados. Sin embargo, se recomienda la evaluación de la hemoglobina, particularmente en los pacientes más graves. Si se diagnostica anemia, se recomienda una búsqueda sistemática de una causa tratable de acuerdo con las guías clínicas apropiadas.

## Policitemia

La policitemia secundaria se ha reconocido como una comorbilidad común en la EPOC con una prevalencia del 6% al 10,2% en pacientes ambulatorios con EPOC (definida como hemoglobina  $\geq 17$  g/dl en hombres y  $\geq 15$  g/dl en mujeres).<sup>(1382,1384,1398)</sup> Curiosamente, en las cohortes de COPDGene, el 9,2% de los hombres y el 3,5% de las mujeres tenían policitemia secundaria.<sup>(1399)</sup> Aunque la prevalencia de policitemia en la EPOC ha disminuido tras la introducción de la oxigenoterapia a largo plazo (OTLP),<sup>(1400)</sup> un estudio reportó una prevalencia del 8,4 % en pacientes con EPOC grave que recibían OTLP.<sup>(1383)</sup>

Los datos de COPDGene de pacientes con EPOC de moderada a muy grave indican que el sexo masculino, el tabaquismo actual, vivir a gran altura (p. ej., Denver, Colorado, EE. UU.), deterioro de la DLco e hipoxemia grave se asociaron a un aumento del riesgo de policitemia secundaria, mientras que el uso de OTLP se asoció a disminución del riesgo de policitemia. También se ha asociado la coexistencia de apnea obstructiva del sueño a mayor riesgo de policitemia en pacientes con EPOC.<sup>(1401)</sup> Fumar provoca un aumento de la carboxihemoglobina, lo que aumenta la masa de glóbulos rojos y el riesgo de policitemia en personas con EPOC.<sup>(1402,1403)</sup>

La policitemia secundaria en la EPOC puede estar asociada con hipertensión pulmonar,<sup>(1404,1405)</sup> tromboembolismo venoso<sup>(1405)</sup> y mortalidad.<sup>(1406,1407)</sup> Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que la policitemia puede estar relacionada con la presencia de hipoxemia grave no corregida, que es un predictor de mortalidad en la EPOC, así como con la presencia de enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad vascular pulmonar concomitante.

En la EPOC, si hay policitemia, se debe realizar una evaluación cuidadosa para determinar hipoxemia no corregida o para descartar la presencia de alguna comorbilidad que requiera una intervención específica.

## Ansiedad y depresión

- ▶ La ansiedad y la depresión son comorbilidades importantes y subdiagnosticadas en la EPOC<sup>(335,1408-1410)</sup> y ambas se asocian a mal pronóstico,<sup>(1409,1411)</sup> edad más joven, sexo femenino, tabaquismo, menor FEV1, tos, puntuación

SGRQ más alta y antecedentes de enfermedad cardiovascular.<sup>(42,335,1410)</sup>

- ▶ No hay evidencia de que la ansiedad y la depresión deban tratarse de manera diferente en presencia de EPOC.
- ▶ La EPOC debe tratarse como de costumbre en pacientes con trastornos psicológicos. Se debe enfatizar el impacto potencial de la rehabilitación pulmonar, ya que los estudios han encontrado que el ejercicio físico tiene un efecto beneficioso sobre la depresión en general.<sup>(1412,1413)</sup>
- ▶ La EPOC es muy frecuente en pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, a menudo subdiagnosticada y tratada.<sup>(1414,1415)</sup>
- ▶ Una revisión sistemática ha demostrado que los pacientes con EPOC tienen 1,9 veces más probabilidades de suicidarse que las personas sin EPOC.<sup>(1416)</sup>
- ▶ Tras un diagnóstico de EPOC, los pacientes tienen más probabilidades de desarrollar depresión y el riesgo es mayor en pacientes con peor disnea.<sup>(1417)</sup>

## Deterioro cognitivo

- ▶ El deterioro cognitivo (DC) es común en personas con EPOC.<sup>(1418)</sup> Se ha sugerido una prevalencia promedio del 32%.<sup>(1419)</sup> La prevalencia y la gravedad varían según el tipo de evaluación.<sup>(1420)</sup> Las pruebas neuropsicológicas exhaustivas sugieren que hasta el 56% de los pacientes puede sufrir DC.<sup>(1421,1422)</sup> Los estudios longitudinales sugieren un mayor riesgo de desarrollar DC en la EPOC diagnosticada en la mediana edad,<sup>(1418,1423)</sup> y asocian la EPOC con el desarrollo de demencia.<sup>(1424)</sup>
- ▶ Se ha informado DC en pacientes en todo el rango de gravedad espirométrica.<sup>(1422)</sup>
- ▶ El DC se ha asociado a deterioro de las actividades básicas de la vida diaria,<sup>(166,167)</sup> y se ha asociado de forma variable a deterioro del estado de salud.<sup>(1427,1428)</sup>
- ▶ La coexistencia de DC y EPOC se ha asociado a mayor riesgo de hospitalización<sup>(1429)</sup> y una mayor duración de la estancia durante la hospitalización por exacerbación aguda.<sup>(1430)</sup>
- ▶ El impacto de DC en las habilidades de autocontrol en pacientes con EPOC sigue sin estar claro,<sup>(1425)</sup> aunque la incompetencia del inhalador se ha relacionado con DC.<sup>(1425)</sup>

## Fragilidad

- ▶ La fragilidad se puede definir como la presencia de cinco componentes: debilidad, lentitud, agotamiento, baja actividad física y pérdida de peso involuntaria.<sup>(1431)</sup>
- ▶ En un estudio de cohorte, la prevalencia de la fragilidad entre las personas con EPOC fue mayor que en las personas sin EPOC y puede ayudar a identificar a las personas con EPOC en riesgo de malos resultados.<sup>(1432)</sup>
- ▶ En un metaanálisis se informó de que la fragilidad y la prefragilidad se asociaron a mortalidad por todas las causas, exacerbación aguda y hospitalización en pacientes con EPOC.<sup>(1433)</sup>
- ▶ La *European Respiratory Society* ha publicado una revisión de la evidencia actual sobre el tratamiento de la fragilidad en adultos con enfermedades respiratorias crónicas e incluye opciones de manejo clínico como atención geriátrica, rehabilitación, nutrición, terapias farmacológicas y psicológicas.<sup>(1434)</sup>

## La EPOC como parte de la multimorbilidad

- ▶ Un número cada vez más alto de personas mayores sufrirá de multimorbilidad, definida como la presencia de dos o más enfermedades crónicas, y la EPOC está presente en la mayoría de los pacientes multimórbidos.
- ▶ Los pacientes multimórbidos tienen síntomas y signos complejos y, en la mayoría de los casos, se pueden atribuir a varias causas en el estado crónico. Lo mismo sucede durante los eventos agudos.

- ▶ No hay evidencia de que la EPOC deba tratarse de manera diferente cuando es parte de una multimorbilidad; sin embargo, debe tenerse en cuenta que la mayoría de la información proviene de ensayos clínicos en pacientes con EPOC como única enfermedad significativa.<sup>(464)</sup>
- ▶ Los tratamientos deben ser sencillos a la luz de la inaguantable polifarmacia a la que suelen estar expuestos estos pacientes.

### Otras consideraciones

- ▶ Considere evaluar deficiencia de vitamina D en pacientes con EPOC, particularmente en exacerbadores frecuentes.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

# CAPÍTULO 6: COVID-19 Y EPOC

## PUNTOS CLAVE:

- Los pacientes con EPOC que presenten deterioro o nuevos síntomas respiratorios, fiebre y/o cualquier otro síntoma que pueda estar relacionado con COVID-19, incluso si son leves, deben someterse a pruebas para detectar una posible infección por SARS-CoV-2.
- Los pacientes deben seguir utilizando sus medicamentos respiratorios orales o inhalados para la EPOC según las indicaciones.
- Durante periodos de alta prevalencia de COVID-19 en la comunidad, la espirometría debe restringirse a pacientes que requieran pruebas urgentes o esenciales para el diagnóstico de EPOC y/o para evaluar el estado de la función pulmonar para procedimientos intervencionistas o cirugía.
- El distanciamiento físico y el confinamiento domiciliario no deben conducir al aislamiento social ni a la inactividad. Los pacientes deben mantenerse en contacto con sus amigos y familiares a través de las telecomunicaciones y mantenerse activos. También deben asegurarse de tener suficiente medicación.
- Se debe alentar a los pacientes a utilizar recursos confiables para obtener información médica sobre COVID-19 y su manejo.
- Se debe proporcionar orientación para el seguimiento remoto (telefónico/virtual/en línea) de pacientes con EPOC y una lista de verificación impresa.

## INTRODUCCIÓN

Para los pacientes con EPOC, la preocupación de desarrollar COVID-19, así como los efectos de la pandemia en las funciones básicas de la sociedad y/o los servicios sociales relacionados con su salud, impone factores estresantes adicionales a su condición. La pandemia de COVID-19 limitó el manejo y diagnóstico rutinario de la EPOC como resultado de la reducción de las consultas presenciales, dificultad para realizar espirometrías y limitación en los programas tradicionales de rehabilitación pulmonar y atención domiciliar. Los pacientes también enfrentaron escasez de medicamentos.<sup>(1435)</sup> Algunos servicios de salud todavía están trabajando para ponerse al día.

La dramática propagación del virus SARS-CoV-2 estuvo acompañada de una enorme cantidad de publicaciones sobre el virus y sus consecuencias. Con el tiempo, el conocimiento ha aumentado, pero la aparición de variantes del SARS-CoV-2 y la introducción de vacunas limita la interpretación de los estudios realizados en etapas anteriores de la pandemia. La información que se presenta en este Capítulo utiliza una revisión de estudios clínicos publicados y se basan en la mejor evaluación de la evidencia actual.

## RIESGO DE INFECCIÓN CON SARS-COV-2

La proteína de espiga del virus se adhiere al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) de las células huésped y la entrada del virus se ve facilitada por la enzima proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2).<sup>(1436)</sup> Diferencias

en la expresión de ECA2 y TMPRSS2 pueden modular la susceptibilidad individual y el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2. En EPOC, la expresión del ARNm de ECA2 aumenta,<sup>(1437-1439)</sup> y esto es aún mayor en pacientes con EPOC con un IMC más alto y exacerbaciones más frecuentes.<sup>(1440,1441)</sup> Este efecto puede modularse con el uso de GCI.<sup>(1437,1442-1444)</sup>

Todavía no se sabe con certeza si tener EPOC afecta el riesgo de infectarse con el SARS-CoV-2. Muy pocos estudios de población que utilizan muestreo aleatorio han evaluado los factores de riesgo para dar positivo por SARS-CoV-2. La mayoría han analizado muestras de pacientes remitidos para pruebas o presentan síntomas y muy pocos contienen información sobre comorbilidades. Una revisión comparó la prevalencia de EPOC entre las poblaciones de COVID-19 y población específica en 16 países del mundo con datos de alta calidad y en diez países no encontraron diferencias significativas, en 4 encontraron una prevalencia más alta de EPOC y en dos países una prevalencia menor.<sup>(1445)</sup> La mayoría de los estudios de personas en la comunidad a las que se les hizo la prueba del SARS-CoV-2 no ha demostrado que la enfermedad respiratoria crónica sea un factor de riesgo independiente para dar positivo,<sup>(1446,1447)</sup> aunque en un estudio sí fue positivo.<sup>(1448)</sup>

Muchos estudios que evaluaron las comorbilidades de los pacientes hospitalizados con COVID-19 han sugerido una prevalencia de EPOC más baja de lo que se esperaría de la prevalencia poblacional;<sup>(1449-1451)</sup> estos hallazgos están limitados por tamaño de muestra pequeño y datos incompletos sobre comorbilidades. Un amplio estudio con datos completos sobre comorbilidades mostró una alta prevalencia de EPOC entre los ingresados (19%),<sup>(1452)</sup> aunque muchos pacientes tenían múltiples comorbilidades, y un estudio adicional de una cohorte de atención primaria de 8,28 millones de pacientes también mostró que tener EPOC era un factor de riesgo independiente para el ingreso hospitalario (HR 1,55; IC 95% 1,46-1,64).<sup>(1448)</sup> Una revisión sistemática, que incluyó solo estudios de alta calidad de todo el mundo, encontró que después de tener en cuenta las variables de confusión, los pacientes con EPOC tenían un riesgo ligeramente mayor de hospitalización (odds ratio ajustado [ORa] 1,45; IC del 95%: 1,30; 1,61).<sup>(1445)</sup>

También se ha reportado que la EPOC aumenta de forma independiente el riesgo de enfermedad grave o muerte en algunas series<sup>(1275,1451-1458)</sup> pero no en todas.<sup>(1448,1459-1461)</sup> A nivel mundial, al observar estudios de alta calidad y después de tener en cuenta las variables de confusión, se encontró que los pacientes con EPOC tenían un riesgo ligeramente mayor de ingreso en la UCI (ORa 1,28; IC del 95%: 1,08; 1,51) y mortalidad (ORa 1,41; IC del 95%: 1,37, 1,65).<sup>(1445)</sup> En pacientes con EPOC, se ha demostrado que la función pulmonar disminuida, la puntuación CAT más alta, el bajo peso, la depresión y EPOC previa tratada en pacientes hospitalizados o en atención secundaria son factores predictivos de COVID-19 grave.<sup>(1462)</sup>

Se han propuesto muchos factores para explicar el mayor riesgo de malos resultados, incluida la mala adherencia previa a la terapia, las dificultades para realizar el autocontrol, el acceso limitado a la atención médica durante la pandemia y una reserva pulmonar reducida.<sup>(1463,1464)</sup> Existe evidencia de una disminución en la frecuencia de hospitalización por EPOC durante la pandemia.<sup>(1275-1277,1465)</sup> Las razones de esto siguen sin estar claras, pero los pacientes que experimentan síntomas de una exacerbación deben ser evaluados de manera habitual durante la pandemia y hospitalizados si es necesario.

En análisis multivariados, la EPOC preexistente no parece aumentar el riesgo de que los pacientes desarrollen síntomas a largo plazo después de la COVID aguda.<sup>(1466,1467)</sup>

Actualmente no hay estudios que hayan evaluado el efecto de fumar sobre el riesgo de infección por SARS-CoV-2, aunque hay publicaciones que sugieren que fumar está asociado a mayor gravedad de la enfermedad y riesgo de muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19.<sup>(1468,1469)</sup>

En resumen, la evidencia actual demuestra que las personas con EPOC no parecen tener un mayor riesgo de contraer infección por SARS-CoV-2, pero esto puede reflejar el efecto de las estrategias de protección. Tienen un mayor riesgo de hospitalización por COVID-19 y desarrollar una enfermedad más grave y morir.

---

# INVESTIGACIONES

---

## Pruebas de infección por SARS-CoV-2

Los pacientes con EPOC que presenten síntomas respiratorios, fiebre u otros síntomas que sugieran una infección por SARS-CoV-2, incluso si son leves, deben someterse a pruebas para detectar una posible infección (**Figura 6.2**). Se ha informado de pruebas de RT-PCR falsas negativas en pacientes con hallazgos de tomografía axial computarizada (TAC) de COVID-19 que finalmente dieron positivo con muestras seriadas.<sup>(1470)</sup> Si los pacientes con EPOC han estado expuestos a alguien con una infección conocida por COVID-19, deben comunicarse con su proveedor de atención médica para definir la necesidad de pruebas específicas. Las pruebas de anticuerpos pueden usarse para respaldar la evaluación clínica de pacientes que se presentan tardíamente.

La detección del SARS-CoV-2 no excluye la posibilidad de coinfección con otros patógenos respiratorios.<sup>(1471)</sup> Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. recomiendan estudiar otras causas de enfermedades respiratorias, además de las pruebas para el SARS-CoV-2 según la edad del paciente, la temporada o el entorno clínico.

Algunos pacientes experimentan reactivación de portadores crónicos del virus o se vuelven a infectar, y esto podría estar influenciado por comorbilidades o fármacos que alteren la respuesta inmunitaria.<sup>(1472)</sup> Se deben repetir en pacientes con sospecha de recurrencia o recaída por COVID-19.

El microbioma pulmonar es diferente en pacientes con EPOC que en sujetos sanos.<sup>(1473)</sup> El microbioma pulmonar puede modificar la respuesta inmunitaria a infecciones virales, pero, hasta la fecha, no hay evidencia directa de estudios en humanos o animales sobre la función del microbioma pulmonar en la modificación de la COVID-19<sup>(1474)</sup> ni sobre sus posibles efectos en pacientes con EPOC.

## Pruebas de espirometría y función pulmonar

Realizar espirometrías y pruebas de función pulmonar puede provocar la transmisión del SARS-CoV-2 como resultado de la tos y la formación de gotitas durante las pruebas.<sup>(1475,1476)</sup> Durante los períodos de alta prevalencia de COVID-19 en la comunidad, la espirometría debe limitarse a pacientes que requieren pruebas urgentes o esenciales para el diagnóstico de EPOC y/o para evaluar el estado de la función pulmonar para procedimientos intervencionistas o cirugía. La ATS y la ERS publicaron recomendaciones con respecto a las pruebas y las precauciones que deben tomarse.<sup>(1475,1476)</sup> Siempre que sea posible, se debe realizar a los pacientes un test de RT-PCR para el SARS-CoV-2 y los resultados deben estar disponibles antes de realizar la prueba. Los pacientes con un resultado de RT-PCR positivo normalmente deben retrasar la prueba hasta que sea negativo. Dado que la prevalencia de COVID-19 cambia con el tiempo, se deben reevaluar los protocolos de evaluación de los pacientes y es posible que se pueda reanudar la espirometría de rutina.<sup>(1477-1479)</sup>

Cuando no se dispone de espirometría de rutina, se puede usar la medición domiciliar del pico de flujo espiratorio (PEF) combinada con cuestionarios de pacientes validados para respaldar o refutar un posible diagnóstico de EPOC.<sup>(375,1480-1482)</sup> Sin embargo, el PEF no se correlaciona bien con los resultados de la espirometría<sup>(1483-1485)</sup> tiene baja especificidad<sup>(343)</sup> y no puede diferenciar alteraciones obstructivas y restrictivas de la función pulmonar. Al hacer un diagnóstico de EPOC, la obstrucción al flujo aéreo también podría confirmarse dándoles a los pacientes espirómetros portátiles electrónicos personales,<sup>(1486,1487)</sup> e instruyéndoles en su uso y monitoreo en sus hogares utilizando tecnología de videoconferencia.

## Broncoscopia

En algunos pacientes con EPOC, es posible que se requiera una broncoscopia diagnóstica y terapéutica durante la pandemia de COVID-19. La broncoscopia electiva debe retrasarse hasta que los pacientes tengan una prueba de PCR negativa.<sup>(1488,1489)</sup> En casos urgentes donde se desconoce el estado de infección por COVID-19, todos los casos deben tratarse como si fueran positivos. Se debe usar un broncoscopio desechable si está disponible<sup>(1488)</sup> y el personal debe usar equipo de protección personal (EPP).

## Radiología

La radiografía de tórax no es sensible en la infección leve o temprana por COVID-19<sup>(1490)</sup> y no está indicada de manera rutinaria como prueba de detección de COVID-19 en personas asintomáticas. La radiografía de tórax está indicada en pacientes con EPOC con síntomas moderados a graves de COVID-19 y para aquellos con evidencia de empeoramiento del estado respiratorio (**Figure 6.1**).<sup>(1491)</sup> Los cambios en la neumonía por COVID-19 son en su mayoría bilaterales.<sup>(1492)</sup> La radiografía de tórax puede ser útil para excluir o confirmar diagnósticos alternativos (p. ej., neumonía lobular, neumotórax o derrame pleural). La ecografía pulmonar en el lugar de atención puede utilizarse para detectar manifestaciones pulmonares de COVID-19.<sup>(1493)</sup>

### Puntos clave para el manejo de la EPOC estable durante la pandemia de COVID-19

Figura 6.1

<b>Estrategias de protección</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Seguir medidas básicas para el control de la infección</li><li>• Usar mascarillas de protección facial</li><li>• Considerar confinamiento/permanencia en el domicilio</li><li>• Vacunarse frente a la COVID-19 de acuerdo con las recomendaciones nacionales</li></ul>
<b>Estudios</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Solo espirometrías esenciales durante los momentos de alta prevalencia de COVID-19</li></ul>
<b>Farmacoterapia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Asegurar suministro adecuado de la medicación</li><li>• Continuar sin cambios, incluyendo los GCI</li></ul>
<b>Terapia no farmacológica</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Asegurar vacunación contra influenza anual</li><li>• Mantener la actividad física</li></ul>

El uso de TAC es más sensible en mostrar evidencia de neumonía en individuos asintomáticos infectados de SARS-CoV-2<sup>(1494)</sup> y se ha informado de pruebas de RT-PCR falsas negativas en pacientes con hallazgos de TAC de COVID-19 que finalmente dieron positivo.<sup>(1470)</sup> Se han realizado recomendaciones sobre el uso de la TAC como parte de las pruebas diagnósticas y la evaluación de la gravedad en la COVID-19<sup>(1491)</sup> y no existen consideraciones especiales para las personas con EPOC. Se han revisado las características iniciales de la COVID-19 en la TAC y su evolución en el tiempo.<sup>(1495)</sup> Los pacientes con EPOC con COVID-19 tienen una mayor prevalencia de opacidades en vidrio esmerilado, sombras parcheadas locales y anomalías intersticiales en la TAC en comparación con los pacientes sin EPOC.<sup>(1496)</sup> Una pequeña serie de casos de pacientes con enfisema y COVID-19 encontró que muchos tenían opacidades en vidrio esmerilado bilaterales con áreas de consolidación; sin embargo, el patrón fue variable y los pacientes tenían una enfermedad más pronunciada en las bases pulmonares.<sup>(1497)</sup>

La disponibilidad de la TAC puede estar limitada por los requisitos de control de infecciones<sup>(1498)</sup> cuando el acceso a la TAC sea limitado, se puede preferir la radiografía de tórax para los pacientes con COVID-19, a menos que las características del empeoramiento respiratorio justifiquen el uso de la TAC. Se ha reportado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19,<sup>(1499-1504)</sup> si se sospecha de embolismo pulmonar, se debe realizar una angiogramografía pulmonar.

---

# ESTRATEGIAS DE PROTECCIÓN PARA PACIENTES CON EPOC

---

Las personas con EPOC deben seguir medidas básicas de control de infecciones para ayudar a prevenir la infección por SARS-CoV-2, incluido el distanciamiento social y lavado de manos, que están asociados a reducciones en la incidencia de COVID-19 (**Figura 6.1**).<sup>(1505)</sup> El uso de mascarilla o cubierta facial puede reducir el riesgo de propagar la infección (control de la fuente).<sup>(1506)</sup> Se desconoce la eficacia de las mascarillas y los respiradores para proteger a los pacientes contra las infecciones, pero tanto las mascarillas quirúrgicas como los respiradores N95 fueron efectivos para prevenir enfermedades tipo-influenza e influenza confirmada en el laboratorio entre los trabajadores de la salud.<sup>(1507)</sup> El *American College of Chest Physicians*, la *American Lung Association*, la *ATS* y la *COPD Foundation* han emitido una declaración conjunta sobre la importancia de que los pacientes con enfermedad pulmonar crónica usen cubiertas faciales durante alta prevalencia de COVID-19 durante la pandemia.<sup>(1508)</sup>

El uso de una mascarilla N95 ajustada introduce un aumento adicional a la resistencia inspiratoria. La frecuencia respiratoria, la saturación periférica de oxígeno y los niveles de CO<sub>2</sub> exhalado se vieron afectados negativamente en los pacientes con EPOC que usaban una mascarilla N95 durante 10 minutos en reposo seguidos de 6 minutos de marcha;<sup>(1509)</sup> sin embargo, el uso de una mascarilla quirúrgica no parece afectar la ventilación incluso en pacientes con grave obstrucción al flujo aéreo<sup>(1510)</sup> y, en general, los efectos negativos del uso de mascarillas de tela o quirúrgicas durante la actividad física parecen insignificantes.<sup>(1511)</sup> En algunos países donde el uso de mascarillas faciales era obligatorio en ciertos entornos, se podían hacer excepciones para los pacientes que tienen dificultad respiratoria y no pueden tolerar el uso de una mascarilla; sin embargo, siempre que sea necesario, las personas con EPOC deben intentar usar mascarillas. En la mayoría de los casos, una cubierta facial más holgada o incluso un protector facial pueden ser tolerados y efectivos.<sup>(1512)</sup>

Se deben seguir las recomendaciones habituales para los pacientes con oxigenoterapia de largo plazo (LTOT) si se planea viajar en avión,<sup>(1513)</sup> aunque los pacientes deben evitar viajar a menos que sea esencial. Se debe administrar oxígeno suplementario mediante una cánula nasal<sup>(1514)</sup> empleando una mascarilla quirúrgica y manteniendo el distanciamiento.

El confinamiento, o refugio en un lugar, es una forma de proteger a las personas que son extremadamente vulnerables para que no entren en contacto con el coronavirus. Es una alternativa a las medidas de distanciamiento físico o aislamiento a gran escala. Estas medidas fueron introducidas en algunos países para pacientes con EPOC grave. En el Reino Unido, se recomendó a los pacientes con EPOC que se protegieran si tenían un FEV1 <50%, mMRC ≥3, antecedentes de hospitalización por una exacerbación o requerían LTOT o VNI. Los resultados de estudios clínicos sugieren que el confinamiento es una estrategia eficaz para proteger a las personas y controlar el impacto del SARS-CoV-2.<sup>(1515)</sup> Si a los pacientes con EPOC se les pide que se protejan, es importante que se les dé consejos sobre cómo mantenerse activos y ejercitarse tanto como sea posible mientras dure el confinamiento. Se deben hacer planes para garantizar que se puedan mantener los suministros de alimentos, medicamentos, oxígeno, servicios de salud de apoyo y otras necesidades básicas.

Es probable que haya desafíos particulares en el uso de confinamiento en países de bajos y medianos ingresos, incluyendo el hecho de que muchas familias no podrán designar una habitación separada para las personas de alto riesgo y pueden depender del ingreso económico o apoyo doméstico que estas personas proporcionan.<sup>(1516)</sup>

## Vacunación

Las vacunas frente a la COVID-19 son altamente efectivas contra la infección por SARS-CoV-2 que requiere hospitalización, ingreso en la UCI o visita al departamento de emergencias o clínica de atención de urgencia, incluyendo aquellos con enfermedad respiratoria crónica.<sup>(561)</sup> Los pacientes con EPOC deben recibir la vacuna frente a la COVID-19 con base en las recomendaciones nacionales.

---

## DIFERENCIACIÓN DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 DE LOS SÍNTOMAS DIARIOS DE LA EPOC

---

Diferenciar los síntomas de la infección por COVID-19 de los síntomas habituales de la EPOC puede ser un desafío. La tos y la dificultad para respirar se encuentran en más del 60% de los pacientes con COVID-19, pero generalmente también se acompaña de fiebre (>60% de los pacientes), así como fatiga, confusión, diarrea, náuseas, vómitos, dolores y molestias musculares, anosmia, disgeusia y cefaleas.<sup>(1452)</sup>

En la COVID-19, los síntomas pueden ser leves al principio, pero puede ocurrir un rápido deterioro de la función pulmonar (**Figura 6.2**). El pródromo de síntomas más leves es especialmente problemático en pacientes con EPOC subyacente que pueden tener una reserva pulmonar ya disminuida. La falta de reconocimiento de los síntomas prodrómicos puede retrasar el diagnóstico temprano y los datos preliminares sugieren que las personas con EPOC que informaron de exacerbaciones y en los que se sospechaba que tenían infección por COVID-19, se sometieron con poca frecuencia a pruebas de detección del virus.<sup>(1517)</sup> Es necesario mantener un alto índice de sospecha de COVID-19 en pacientes con EPOC que presentan síntomas de exacerbaciones, especialmente si se acompañan de fiebre, alteración del gusto u olfato o molestias gastrointestinales.

Síntomas persistentes en pacientes con EPOC pueden causar dificultades de diagnóstico. Un estudio encontró que solo el 65% de las personas había regresado a su nivel basal de salud a los 14-21 días después de dar positivo por SARS-CoV-2.<sup>(1518)</sup> Algunos pacientes continúan experimentando tos, fatiga y dificultad para respirar durante semanas, y una proporción menor durante meses.<sup>(1518-1520)</sup> La recuperación tardía fue más común en personas con múltiples afecciones médicas crónicas, pero no se relacionó específicamente con tener EPOC.<sup>(1518)</sup>

---

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE MANTENIMIENTO PARA LA EPOC DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

---

El uso de corticosteroides inhalados y sistémicos ha sido controversial en la prevención y el tratamiento de la EPOC durante la pandemia de COVID-19. Los GCI tienen un efecto protector general contra las exacerbaciones en pacientes con EPOC con antecedentes de exacerbaciones (**Capítulo 3**). Sin embargo, existe un mayor riesgo de neumonía asociado al uso de GCI, lo que genera preocupaciones de que la inmunosupresión con GCI podría aumentar la susceptibilidad a infecciones en algunas personas.

Los experimentos de laboratorio muestran que los corticosteroides reducen la producción de interferones antivirales (tipo I y III), aumentando la replicación del rinovirus y el virus de la influenza.<sup>(1521-1523)</sup> En contraste, otros datos muestran que los corticosteroides y los broncodilatadores de acción prolongada pueden reducir la replicación de coronavirus, incluyendo el SARS-CoV-2.<sup>(1524)</sup> Estos experimentos de laboratorio sugieren un efecto protector potencial de los GCI contra la COVID-19 pero no han sido validados por estudios clínicos.

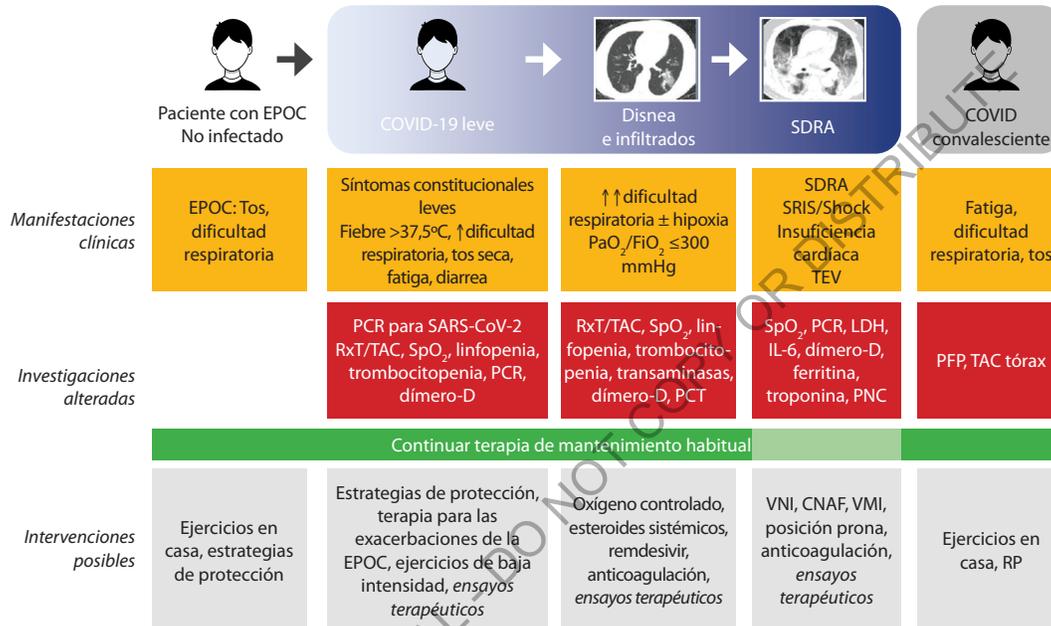
Una revisión sistemática de la literatura no identificó estudios clínicos en pacientes con EPOC donde se evalúa la relación entre el uso de GCI y su efecto en las infecciones por coronavirus, incluyendo la COVID-19, el SARS y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS).<sup>(1525)</sup> Un estudio más reciente mostró que el uso de GCI en la EPOC no fue protector y planteó la posibilidad de que aumentara el riesgo de desarrollar COVID-19<sup>(1526)</sup> pero es probable que esto se deba a que los pacientes no tenían indicación de GCI.<sup>(1527)</sup> Una revisión sistemática incluyendo estudios más recientes no encontró evidencia de que el uso de GCI estuviera asociado con peores resultados;<sup>(1445)</sup> sin embargo, las conclusiones se vieron nuevamente limitadas por factores de confusión similares, la falta de informes y ajustes para las comorbilidades y los estudios con tamaños de muestra pequeños. En personas que no tienen EPOC, el uso de GCI parece reducir el riesgo de hospitalización o muerte, y reducir la duración de los síntomas.<sup>(1528)</sup> No hay datos concluyentes que respalden la modificación del tratamiento

farmacológico de mantenimiento de la EPOC para reducir el riesgo de desarrollar COVID-19 o, por el contrario, que el tratamiento farmacológico pueda aumentar el riesgo de desarrollar COVID-19.

De manera similar, no hay datos sobre el uso de broncodilatadores de acción prolongada (LAMA o LABA), roflumilast, macrólidos en pacientes con EPOC y desenlaces clínicos/riesgo de infección por SARS-CoV-2; por lo tanto, a menos que surja evidencia, estos pacientes deben continuar con los medicamentos necesarios para la EPOC.

## COVID-19 Y EPOC

Figura 6.2



(CNAF, cánula nasal de alto flujo; IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; PFP, pruebas de función pulmonar; PNC, péptido natriurético cerebral; RP, rehabilitación pulmonar; Rx, rayos X; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SpO<sub>2</sub>, saturación periférica de oxígeno; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TAC, tomografía axial computerizada; TEV, tromboembolismo venoso; VMI, ventilación mecánica invasiva; VNI, ventilación no invasiva).

Reimpreso con el permiso de la American Thoracic Society

Copyright © 2020 American Thoracic Society. Todos los derechos reservados.

Halpin et al. 2020. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 & COPD. Published Ahead of Print: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.202009-3533SO>

The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine es una revista oficial de la American Thoracic Society

## Uso de nebulizadores

La terapia con aerosol aumenta la generación de gotas y el riesgo de transmisión de enfermedades. Aunque la mayor parte del aerosol emitido proviene del dispositivo<sup>(1529,1530)</sup> existe el riesgo de que los pacientes exhalen el aerosol contaminado y que las gotas producidas al toser cuando se utiliza un nebulizador se dispersen más ampliamente por el gas propulsor. Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 es viable en aerosoles por hasta 3 horas<sup>(1531)</sup> y se documentado la transmisión a trabajadores de la salud expuestos a un paciente hospitalizado con COVID-19 que recibía terapia nebulizada si no están usando medidas protectoras adecuadas.<sup>(1532)</sup> De ser posible, se deben usar inhaladores de dosis medidas presurizados (pMDI), inhaladores de polvo seco (DPI) e inhaladores de bajo flujo (SMI) para la administración de medicamentos en lugar de nebulizadores. Los riesgos de que la terapia nebulizada propague la infección a otras personas en los hogares de los pacientes pueden minimizarse evitando el uso en presencia de otras personas y asegurándose de que el nebulizador se use cerca de ventanas abiertas o en áreas con mayor circulación de aire.<sup>(1533)</sup>

Es posible que se necesiten nebulizadores en pacientes críticos con COVID-19 que reciben soporte ventilatorio. En este caso, es vital mantener el circuito intacto y evitar la transmisión del virus. El uso de un nebulizador de malla en pacientes ventilados permite agregar medicamentos sin necesidad de interrumpir el circuito para la administración de medicamentos en aerosol.<sup>(1534)</sup>

---

## REHABILITACIÓN PULMONAR

---

Diversos programas de rehabilitación pulmonar fueron suspendidos durante la pandemia para reducir los riesgos de propagación del SARS-CoV-2. A medida que las tasas de infección en la comunidad han disminuido ha sido posible que más centros estén disponibles. Se debe alentar a los pacientes a mantenerse activos en casa y pueden recibir apoyo de programas de rehabilitación domiciliaria que, aunque probablemente sean menos efectivos que la rehabilitación pulmonar tradicional con supervisión (**Capítulo 3**), sean mejores que no ofrecer rehabilitación. Soluciones utilizando tecnología, como las aplicaciones basadas en la web o para teléfonos inteligentes<sup>(975,1535)</sup> pueden ser útiles para apoyar la rehabilitación en el hogar. Se deben aplicar los principios generales de control de infecciones y seguir las recomendaciones locales.<sup>(1536)</sup>

---

## REVISIÓN DE PACIENTES CON EPOC

---

Para minimizar la propagación del SARS-CoV-2, muchos sistemas de salud han reducido las visitas personales y han introducido consultas remotas mediante enlaces en línea, por teléfono y por video. La revisión de rutina de los pacientes con EPOC se puede realizar de forma remota<sup>(1537)</sup> hemos creado una herramienta para respaldar estas interacciones que incluye instrucciones sobre cómo prepararse para la visita remota, establecer la agenda de la visita con el paciente y proporcionar una lista de verificación estandarizada para el seguimiento (ver sección sobre seguimiento al final del **Capítulo 6**).

---

## TRATAMIENTO DE LA COVID-19 EN PACIENTES CON EPOC

---

Los ensayos clínicos de tratamientos dirigidos a COVID-19 se han centrado en agentes antivirales y tratamientos antiinflamatorios. Algunos han producido resultados positivos, incluyendo los esteroides sistémicos para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave.<sup>(1538)</sup> La OMS ha elaborado una guía terapéutica “viva” para la COVID-19<sup>(115)</sup> que actualmente recomienda antivirales, corticosteroides, bloqueadores de los receptores de IL-6 y baricitinib para el tratamiento de la COVID-19. La *European Respiratory Society* también ha elaborado una guía viva sobre el manejo de adultos hospitalizados con COVID-19.<sup>(1540)</sup> No se han presentado análisis de subgrupos de la efectividad de estas terapias en pacientes con EPOC.

En ausencia de datos de subgrupos, recomendamos que los pacientes con EPOC que padecen COVID-19 sean tratados con el mismo estándar de tratamiento que otros pacientes con COVID-19 (**Figura 6.3**). Además, abogamos por que los pacientes con EPOC se incluyan en ensayos controlados aleatorizados de tratamientos para la COVID-19 y que se presenten análisis de subgrupos de sus resultados.

---

## EXACERBACIONES DE LA EPOC

---

La prevención y el tratamiento de las exacerbaciones son objetivos importantes en el manejo de la EPOC (**Capítulo 3**). La infección por COVID-19 ha introducido obstáculos únicos para la prevención y el tratamiento de las exacerbaciones.<sup>(1464)</sup> Esto incluye acceso limitado a terapias debido a su uso para pacientes con COVID-19 sin EPOC, interrupciones en las cadenas de suministro globales y la incapacidad de los pacientes para pagar los medicamentos debido a las dificultades económicas asociadas a la pandemia.<sup>(1464)</sup> Por el contrario, a medida que los países se cerraron y las actividades industriales se redujeron,

## Puntos clave para el manejo de los pacientes con EPOC y sospecha o confirmación de COVID-19

Figura 6.3

<b>Pruebas de SARS-CoV-2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR de hisopado/saliva si aparecen nuevos o empeoran los síntomas, fiebre y/o cualquier otro síntoma que pudiera estar relacionado con COVID</li> </ul>
<b>Otras investigaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar espirometrías a menos que sea necesario</li> <li>• Considerar TAC para neumonía por COVID y excluir otros diagnósticos, por ejemplo embolismo pulmonar</li> <li>• Evitar bronoscopías a menos que sea necesario</li> <li>• Evaluar coinfecciones</li> </ul>
<b>Terapia farmacológica para la EPOC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asegurar suministro adecuado de los medicamentos</li> <li>• Continuar terapia de mantenimiento sin cambios, incluyendo los GCI</li> <li>• Emplear antibióticos y esteroides orales en línea con las recomendaciones para las exacerbaciones</li> <li>• Evitar nebulizaciones siempre que sea posible</li> </ul>
<b>Terapia no farmacológica para la EPOC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantener la actividad física siempre que sea posible</li> </ul>
<b>Estrategias de protección</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tener la vacuna frente a la COVID-19 de acuerdo con las recomendaciones nacionales</li> <li>• Seguir las medidas básicas para el control de la infección</li> <li>• Mantener el distanciamiento físico</li> <li>• Usar mascarilla</li> </ul>
<b>Terapia para la COVID-19</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emplear antivirales, corticosteroides, bloqueadores del receptor de IL-6 y baricitinib según recomendación para pacientes con COVID-19</li> <li>• Emplear CNAF o VNI para insuficiencia respiratoria, de ser posible</li> <li>• Emplear ventilación mecánica invasiva si fracasan CNAF o VNI</li> <li>• Rehabilitación post-COVID-19</li> <li>• Asegurar seguimiento post-COVID-19 apropiado</li> </ul>

las emisiones de contaminantes se redujeron sustancialmente y la calidad del aire ambiental mejoró.<sup>(1541)</sup> Esto podría haber contribuido a las reducciones en las admisiones hospitalarias para EPOC durante la pandemia de COVID-19.<sup>(1276,1465,1542)</sup>

Los coronavirus se encuentran entre los virus respiratorios que desencadenan las exacerbaciones de la EPOC.<sup>(1543)</sup> Hasta la fecha, no se notificaron infecciones por MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2 en las exacerbaciones de la EPOC. No obstante, cualquier paciente con EPOC con infección por SARS-CoV-2 que presente síntomas respiratorios que requieran cambios en sus medicamentos de mantenimiento cumpliría con la definición de exacerbación (**Capítulo 4**). Distinguir los síntomas de una exacerbación típica de la infección por COVID-19 puede ser extremadamente difícil ya que muchos de los síntomas se superponen. Si se sospecha una infección por COVID-19, se debe realizar una prueba de RT-PCR. Si se confirma la infección por COVID-19, el tratamiento para la infección por COVID-19 debe realizarse independientemente de la presencia de EPOC.

La infección por SARS-CoV-2 causa un patrón distinto de cambios fisiopatológicos que incluyen lesión vascular, neumonitis asociada a hipoxemia, coagulopatía, niveles altos de inflamación sistémica (“tormenta de citocinas”) y compromiso de múltiples órganos.<sup>(1544,1545)</sup> Estas características son muy diferentes de las exacerbaciones típicas de la EPOC.<sup>(1546)</sup> Sin embargo, la infección por SARS-CoV-2 puede parecerse a una exacerbación de la EPOC. Fiebre, anorexia, mialgias y

síntomas gastrointestinales se reportaron con más frecuencia en la COVID-19 que, en las exacerbaciones de la EPOC, mientras que la producción de esputo es menos común. La linfopenia pronunciada es un hallazgo común de la infección por SARS-CoV-2.<sup>(1501,1547)</sup> Los pacientes con EPOC que desarrollan COVID-19 reportaron más fatiga, disnea y diarrea graves que aquellos sin EPOC.<sup>(1496)</sup>

En pacientes con COVID-19, linfopenia, trombocitopenia, dímero D elevado, péptido C reactivo (PCR), procalcitonina, creatinina quinasa, transaminasas, creatinina y lactato deshidrogenasa (LDH) se relacionan de forma independiente con un mayor riesgo de resultados desfavorables.<sup>(1548)</sup> No hay razón para sospechar que esto sea diferente en los pacientes con EPOC con COVID-19 (**Figura 6.2**).

### Corticosteroides sistémicos

Se ha planteado cautela sobre el uso generalizado de corticosteroides sistémicos en pacientes con COVID-19.<sup>(1549,1550)</sup> Estudios observacionales en pacientes con SARS y MERS no reportaron una asociación entre los corticosteroides sistémicos (a menudo en dosis altas) y una mejor supervivencia, pero sugirieron que los corticosteroides inducían efectos secundarios, incluyendo osteonecrosis, y reducción de la eliminación viral.<sup>(1551-1554)</sup> Inicialmente, la OMS recomendó en contra del uso rutinario de corticosteroides en la infección por COVID-19 al comienzo de la pandemia, excepto en dos situaciones clínicas: síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y exacerbaciones de la EPOC, en las que se reconoció una indicación específica de corticosteroides sistémicos.<sup>(1555)</sup>

En un ensayo clínico aleatorizado en pacientes hospitalizados con COVID-19 se demostró que el tratamiento con dexametasona a 6 mg/día durante un máximo de 10 días redujo la mortalidad en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva u oxígeno solo.<sup>(1538)</sup> En un pequeño estudio observacional también se reportó que el uso de metilprednisolona se relacionó con una mejor supervivencia en pacientes con COVID-19 con SDRA.<sup>(1556)</sup> En estudios adicionales también se reportaron los beneficios de los glucocorticoides sistémicos en la reducción de la mortalidad a los 28 días en pacientes con neumonía por COVID-19, especialmente aquellos que no están con ventilación mecánica invasiva o con soporte de presión.<sup>(1557)</sup>

Los esteroides sistémicos deben ser usados en las exacerbaciones de la EPOC de acuerdo con las recomendaciones previamente descritas (**Capítulo 4**), haya o no evidencia de infección por SARS-CoV-2, ya que no hay evidencia de que este abordaje modifique la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 o que empeore la enfermedad (**Figura 6.2**).

### Antibióticos

El tratamiento con antibióticos para una exacerbación de la EPOC está indicado si los pacientes tienen al menos dos de los tres síntomas cardinales, incluyendo un aumento de la purulencia del esputo, o si el paciente requiere ventilación mecánica (**Capítulo 4**).

Se han reportado coinfecciones bacterianas en la COVID-19 con poca frecuencia.<sup>(1558)</sup> Sin embargo, el riesgo de coinfecciones aumenta con la gravedad de la COVID-19. Se han detectado coinfecciones bacterianas mediante pruebas de PCR multiplex en hasta el 46% de las muestras recolectadas en una pequeña cohorte de pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI.<sup>(1559)</sup> El diagnóstico de coinfección en pacientes con COVID-19 puede ser difícil, en particular en sujetos críticamente enfermos, ya que la presentación clínica, los biomarcadores y los datos de imagen pueden no ser útiles. En la práctica clínica, a la mayoría de los pacientes hospitalizados, en particular a los pacientes graves, se les da una terapia antibiótica empírica.<sup>(1547)</sup> Las guías actuales de la OMS recomiendan antibióticos de amplio espectro en pacientes con COVID-19 grave, según las guías locales/nacionales, y en casos de infecciones por COVID-19 más leves cuando hay sospecha clínica de infección bacteriana.<sup>(1555)</sup> En ausencia de estudios específicos, estas consideraciones generales también se aplicarían a los pacientes con EPOC infectados con SARS-CoV-2.

Los antibióticos deben usarse en las exacerbaciones de la EPOC de acuerdo con las indicaciones ya mencionadas (**Capítulo 4**), haya o no evidencia de infección por SARS-CoV-2, particularmente porque los pacientes con EPOC que desarrollan COVID-19 desarrollan con mayor frecuencia coinfecciones bacterianas o fúngicas.<sup>(1496)</sup>

---

## COMPLICACIONES PULMONARES Y EXTRAPULMONARES

---

El SDRA puede ser parte de la COVID-19 y puede considerarse la principal complicación pulmonar<sup>(1560)</sup> con infección viral de la vía aérea que contribuye al daño pulmonar persistente y temporalmente heterogéneo.<sup>(1561)</sup> Algunos informes preliminares sugirieron que el SDRA en este contexto puede diferir del SDRA típico.<sup>(1562,1563)</sup> Sin embargo, otras publicaciones sugieren que el SDRA clásico también presentaba una gran variación en la gravedad pulmonar<sup>(1564)</sup> y que existe una superposición considerable entre los pacientes con SDRA clásico y COVID-19.<sup>(1565,1566)</sup> No está claro si las consecuencias a largo plazo de esta forma de SDRA difieren de las lesiones fibróticas descritas anteriormente.<sup>(1567,1568)</sup>

Aunque el tracto respiratorio es el área principalmente afectada por la COVID-19, la enfermedad extrapulmonar es frecuente y contribuye a la morbilidad, la discapacidad y la mortalidad.<sup>(1545,1569)</sup> Ocurren manifestaciones renales, cardíacas, neurológicas, cutáneas, hepáticas y gastrointestinales.<sup>(1570)</sup> Sin embargo, no está claro si estas manifestaciones son causadas directamente por la infección del SARS-CoV-2, o por procesos secundarios que incluyen respuestas inmunes inapropiadas o abrumadoras, angiopatía, tratamiento o daño isquémico debido al deterioro de las funciones respiratorias. Las comorbilidades respiratorias concomitantes, como la EPOC, pueden agravar estos procesos. En comparación con la carga viral pulmonar, se han informado de niveles más bajos de SARS-CoV-2 en riñones, hígado, corazón y cerebro,<sup>(1571)</sup> lo que sugiere una participación secundaria más que primaria de estos órganos.

### Anticoagulación

Se ha asociado la COVID-19 a un estado de hipercoagulabilidad<sup>(1499)</sup> y las tasas de tromboembolismo venoso (TEV) tanto en la UCI como en los pacientes en sala son de 2 a 4 veces más altas de lo esperado a pesar de que estos reciben tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada.<sup>(1572)</sup> Los pacientes con EPOC ya tienen un mayor riesgo de TEV<sup>(1573,1574)</sup> por lo que todo paciente hospitalizado con COVID-19 debe recibir tromboprolifaxis farmacológica (**Figura 6.2**). En respuesta al alto riesgo de procesos tromboembólicos a pesar de la profilaxis, muchos protocolos adoptaron una estrategia de aumento en la dosis de estos medicamentos tanto a nivel de profilaxis como de tratamiento (HBPM dos veces al día en lugar de una vez al día).<sup>(1575)</sup> En general, se prefiere la HBPM sobre la heparina no fraccionada para reducir la exposición del personal, pero los médicos deben seguir las guías locales sobre dosificación y fármaco utilizado.

---

## SOPORTE RESPIRATORIO PARA PACIENTES CON EPOC CON NEUMONÍA POR COVID-19

---

La prevalencia de insuficiencia respiratoria hipóxica en pacientes con COVID-19 es de alrededor del 19%.<sup>(1576)</sup> El soporte ventilatorio se ha utilizado en hasta el 20% de los pacientes que desarrollan hipoxemia grave debido a la COVID-19<sup>(1577)</sup> y aproximadamente el 5% de los pacientes requiere atención en la UCI y asistencia respiratoria avanzada.<sup>(1578)</sup> Desde la introducción de la vacunación, las tasas de ingreso en la UCI han disminuido.<sup>(1579)</sup> Sin embargo, algunos pacientes aún requieren soporte ventilatorio y estas personas aún tienen un alto riesgo de mortalidad.<sup>(1454,1580,1581)</sup> Hay estudios que reportan que la EPOC aumenta el riesgo de insuficiencia respiratoria y de ingresos en la UCI en algunos, pero no en todos los estudios.<sup>(1448,1453)</sup>

Existe una amplia variación (2,3% a 33%) en las tasas de uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) en pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria hipoxémica de moderada a grave debida a la COVID-19.<sup>(1582)</sup> Esto puede, en parte, reflejar diferencias en el uso de la ventilación no invasiva (VNI) y la terapia con cánula nasal de alto flujo (CNAF),<sup>(1582)</sup> posiblemente como resultado de la recomendación de la intubación temprana durante las fases iniciales de la pandemia debido a las preocupaciones sobre la diseminación viral.<sup>(1583,1584)</sup> Actualmente no se dispone de datos que demuestren que esto sucede.<sup>(1585)</sup>

Aunque los primeros informes mostraron resultados mixtos,<sup>(1586)</sup> varios estudios han demostrado que la CNAF reduce

significativamente las tasas de intubación y VMI, aunque con efectos variables sobre la mortalidad.<sup>(1587,1588)</sup> La CNAF debe considerarse con preferencia a la VNI para la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda a pesar de la oxigenoterapia convencional, ya que puede tener una menor tasa de fracaso.<sup>(1589-1591)</sup> También se sugirió la posición prona para pacientes hipoxémicos no intubados y despiertos.<sup>(1592)</sup>

La VNI es el estándar de atención habitual para los pacientes con EPOC con insuficiencia respiratoria aguda (**Capítulo 4**). La VNI puede ser beneficiosa para el tratamiento de la hipercapnia en pacientes con EPOC y neumonía por COVID-19, pero también tiene el potencial de empeorar la lesión pulmonar como resultado de las presiones transpulmonares y los volúmenes elevados.<sup>(1593)</sup> Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que reciben CNAF o NIV para detectar un empeoramiento, considerando la adopción de una estrategia pulmonar protectora, similar a la que se usa en otras formas de insuficiencia respiratoria aguda, junto con intubación temprana y VMI.<sup>(1594,1595)</sup> Una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg es un indicador útil de fracaso de la VNI y aumento del riesgo de mortalidad.<sup>(1596)</sup>

Al comienzo de la pandemia de COVID-19, había una justificación razonable para usar la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en pacientes con SDRA muy grave. Los resultados de varios estudios durante la primera ola de la pandemia fueron similares a aquellos en pacientes sin COVID-19.<sup>(1582,1597-1603)</sup> A medida que avanzó la pandemia, la mortalidad de pacientes con soporte mediante ECMO ha aumentado. Esto es posiblemente debido a las características clínicas de los pacientes que son referidos para ECMO, al uso más generalizado de VNI, a cambios en las estrategias de ventilación mecánica, al uso de corticosteroides y a posibles cambios fisiopatológicos debidos a las variantes virales emergentes.<sup>(1604)</sup> Las indicaciones para ECMO en pacientes con COVID-19 siguen siendo similares a las indicaciones para otras causas de SDRA<sup>(1605,1606)</sup> y debe considerarse solo después de que otras estrategias no logran los objetivos de oxigenación o ventilación.<sup>(1600,1601,1603)</sup>

La generación de aerosoles puede ocurrir cuando se aplica cualquier forma de presiones o flujos adicionales al tracto respiratorio superior o inferior.<sup>(1607)</sup> Los datos sobre la dispersión de aerosoles con el uso de VNI son limitados y contradictorios,<sup>(1530,1607-1609)</sup> sin embargo, el personal debe usar equipo de protección personal (EPP) apropiado<sup>(1591,1610)</sup> filtros virales instalados en los puertos de exhalación de los dispositivos de ventilación invasivos o no invasivos. Algunos también han sugerido que se utilicen campanas de aislamiento para reducir aún más la exposición del personal.<sup>(1611)</sup>

---

## REHABILITACIÓN

---

Los pacientes con EPOC y COVID-19 corren un riesgo particular de tener un estado nutricional deficiente y pérdida del músculo esquelético.<sup>(334)</sup> Por lo tanto, el tratamiento hospitalario debe incluir apoyo dietético y movilización temprana. La ventilación mecánica, la sedación y el reposo prolongado pueden provocar un trastorno de estrés postraumático<sup>(1612)</sup> y deficiencias respiratorias, cognitivas y de salud mental, así como un descondicionamiento físico.<sup>(1613,1614)</sup> Las personas mayores y los pacientes con EPOC son más susceptibles a estas condiciones.<sup>(1615,1616)</sup>

Se debe proporcionar rehabilitación a todos los pacientes con EPOC y COVID-19, en particular a aquellos que se han visto más gravemente afectados o que requirieron ingreso en la UCI. Un grupo de trabajo multinacional recomendó la rehabilitación temprana durante el ingreso hospitalario y la detección de rasgos tratables con rehabilitación en todos los pacientes al momento del alta, y a las 6-8 semanas después para los pacientes con COVID-19 grave.<sup>(1617)</sup>

---

## SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON EPOC QUE DESARROLLARON COVID-19

---

Varias organizaciones han publicado recomendaciones para abordar la evaluación y el manejo de pacientes que se recuperan de COVID-19<sup>(1519,1617-1620)</sup> pero ninguna de ellas tiene recomendaciones específicas para pacientes con EPOC. Los

protocolos de evaluación generalmente incluyen una evaluación física, cognitiva y psicológica integral y no hay motivo para que no se apliquen también a los pacientes con EPOC; sin embargo, todavía faltan datos de alta calidad sobre los resultados de estas estrategias.

La intensidad del seguimiento de las personas con EPOC que desarrollaron COVID-19 debe estar determinada por la gravedad del episodio inicial.

Los pacientes que desarrollaron COVID-19 leve deben seguir los protocolos habituales utilizados para pacientes con EPOC (**Capítulo 3**). Los pacientes que desarrollaron COVID-19 moderada, incluyendo hospitalización y neumonía pero sin insuficiencia respiratoria, deben ser monitoreados con más frecuencia, con especial atención a la necesidad de oxigenoterapia.

Un año después de la COVID-19, un tercio de los pacientes tiene anomalías residuales en la TAC,<sup>(1621)</sup> con opacidades en vidrio esmerilado y cambios de tipo fibrótico observados en el 20 % de los pacientes, pero no hay datos específicos disponibles sobre pacientes con EPOC. La frecuencia de anomalías en la TAC fue mayor en casos graves/críticos que en casos leves/moderados (38% frente a 21%). Se observa una mejora gradual en la TAC con el tiempo, pero los cambios fibróticos mostraron poca mejora entre 4-7 meses y un año después de haber tenido COVID-19. Si las anomalías de la radiografía de tórax no se han resuelto al alta hospitalaria, se debe considerar una radiografía de tórax, posiblemente una tomografía computarizada, entre los 6 meses y el año. También se deben monitorear las complicaciones que ocurren durante o después del episodio de COVID-19.

Los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave<sup>(1594,1622)</sup> y los sobrevivientes con múltiples comorbilidades con frecuencia requieren estadías prolongadas en la UCI.<sup>(1594)</sup> Hasta que no tengamos evidencia de estudios prospectivos, los sobrevivientes de EPOC de COVID-19 grave deben considerarse de alto riesgo de desarrollar una “enfermedad crítica”<sup>(201)</sup> o “enfermedad crítica crónica”,<sup>(1624)</sup> una condición heterogénea grave vinculada no solo al episodio infeccioso agudo, sino también a las condiciones subyacentes antes de que se enfermaran gravemente.<sup>(1614)</sup>

Existen modelos para el manejo integral y multidisciplinario de estos pacientes, tanto en el ámbito de atención primaria como por especialistas, que se pueden utilizar después haber padecido COVID-19.<sup>(1625)</sup>

---

## SEGUIMIENTO REMOTO DEL PACIENTE CON EPOC

---

### Introducción

Durante la pandemia de COVID-19, la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) reconoce que existe la necesidad de desarrollar nuevas estrategias para interactuar con los pacientes con EPOC. Las consultas remotas son excelentes herramientas para minimizar el riesgo de transmisión de coronavirus y serán necesarias durante algún tiempo. Los sistemas establecidos para facilitar las consultas a distancia también van a ayudar a aumentar la eficiencia y la capacidad del sistema de atención de la salud en el futuro.<sup>(1626)</sup>

En este breve documento, GOLD brinda orientación para respaldar la interacción remota con pacientes con EPOC que suelen ser atendidos en atención primaria o secundaria. La herramienta incluye instrucciones sobre cómo i) prepararse para la visita remota; ii) establecer la agenda de visitas con el paciente; y iii) proporciona una lista de verificación estandarizada para el seguimiento de los pacientes con EPOC, ya sea en persona, por teléfono o en un entorno virtual/en línea.

Los principios del buen mantenimiento de registros y la práctica clínica deben aplicarse siempre: i) tratar a los pacientes con dignidad; ii) respetar el derecho de las personas a la privacidad y la confidencialidad; iii) escuchar las necesidades del paciente y actuar en su mejor interés; y iv) basar sus recomendaciones en la mejor evidencia disponible.

## Proceso de triaje y priorización

El proceso de triaje debería ayudar a decidir: a.) ofrecer una consulta en persona en lugar de una consulta remota (telefónica o virtual/en línea), y b.) a quién priorizar.

Se podría considerar el seguimiento remoto en las siguientes situaciones:

- ▶ El paciente y/o la persona que ayuda pueden comprender el proceso y brindar información con claridad;
- ▶ Seguimiento regular de la EPOC o seguimiento del paciente por una afección conocida;
- ▶ Los profesionales sanitarios pueden acceder a los registros médicos y los resultados de las pruebas de laboratorio;
- ▶ Es posible la prescripción y el acceso a la medicación y, si es necesario, se puede organizar el seguimiento de la prescripción.

Se debe priorizar el seguimiento en persona en estas situaciones:

- ▶ El paciente y/o la persona que ayuda tienen dificultades para proporcionar información;
- ▶ El paciente necesita atención inmediata debido a la presencia de síntomas médicos graves;
- ▶ Los cambios en los síntomas del paciente requieren un diagnóstico diferencial con la necesidad de un examen físico y/o pruebas de laboratorio;
- ▶ El tratamiento del paciente solo se puede administrar en persona y no se puede administrar en el hogar.

La priorización de las visitas en persona debe tener en cuenta la gravedad de la enfermedad del paciente con EPOC (síntomas y riesgo de exacerbaciones), visita reciente al servicio de urgencias y/o ingreso hospitalario, comorbilidades significativas asociadas, edad y/o vivir solo en casa.

## Consideración e instrucción para el seguimiento remoto de la EPOC

Asegúrese de documentar toda la visita (por escrito) como lo haría normalmente para un seguimiento en persona. La documentación debe reflejar que se trata de un seguimiento remoto (telefónico o virtual/en línea) y debe ser específico sobre cómo se obtuvo la información.

### 1. Inicie la llamada

- a. Presentándose a sí mismo y, si es necesario, a cualquier otro profesional de la salud que pueda estar con usted (por ejemplo, personal administrativo, enfermería, estudiante, residente, etc.);
- b. Verifique con quién está hablando (nombre del paciente y fecha de nacimiento) y el consentimiento del paciente para recibir seguimiento remoto;
- c. Si corresponde, informe al paciente que el altavoz está encendido;

### 2. Dé la bienvenida al paciente a la llamada

- a. Verifique problemas técnicos;
- b. Pregúntele al paciente si puede escucharlo bien;
- c. Describa qué hacer si falla la conexión;

3. Explique que se trata de una visita remota e indique el motivo;
4. **Compruebe si hay otras personas escuchando** la conversación y si el paciente da su consentimiento a todos los presentes;
5. **Establezca la agenda** (acuerde los elementos a discutir, el tiempo asignado, etc.);
6. **Realice la visita de seguimiento** empleando las instrucciones que se encuentran a continuación en la Lista de Verificación de Seguimiento de la EPOC y recuerde centrarse en los principales problemas planteados por el paciente;
7. Finalice y resuma la visita
  - a. Pídale al paciente que resuma cuál ha sido la discusión y los temas principales, refuerce cualquier plan de acción o intervención que haya acordado (si es que tiene alguna tarea);
  - b. Fije una fecha para el seguimiento;
  - c. Acuerde terminar la reunión.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

# LISTA DE VERIFICACIÓN DE SEGUIMIENTO DE LA EPOC

Seguimiento en persona

Seguimiento telefónico

Seguimiento virtual/en línea

Fecha: AAAA/MM/DD		Diagnóstico:																														
<b>1. SÍNTOMAS INICIALES</b> – Disnea en día regular: mMRC /4 Producción diaria de esputo: <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí, color: _____ Tos regular <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí																																
<b>Cambio reciente en síntomas</b> <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí En caso afirmativo, desde cuándo: _____  <input type="checkbox"/> Color del esputo: _____ <input type="checkbox"/> Volumen de esputo ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Disnea ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Fatiga ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Tos ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Otro _____ <input type="checkbox"/> Signos de hipercapnia <b>CAT:</b> /40		<b>Medicación de mantenimiento y adherencia:</b>  <input type="checkbox"/> SABA <input type="checkbox"/> LABA/LAMA <input type="checkbox"/> LABA <input type="checkbox"/> LABA/GCI <input type="checkbox"/> LAMA <input type="checkbox"/> GCI/LABA/LAMA <input type="checkbox"/> Otro: _____  <b>Tx no farmacológico</b> O <sub>2</sub> : _____ CPAP: _____ BIPAP: _____																														
<b>2. COVID-19</b> – Si el paciente no se siente bien, revise otros síntomas: <input type="checkbox"/> Fiebre _____ <input type="checkbox"/> Dolor de garganta <input type="checkbox"/> Anosmia <input type="checkbox"/> Otros _____ ¿Contacto con alguien positivo para COVID-19? <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí ¿Se le realizó la prueba para la COVID-19? <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí En caso afirmativo <input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo																																
<b>3. PLAN DE ACCIÓN POR ESCRITO</b> – no <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> Instrucción y cualquier tratamiento adicional: _____ Última vez que fue utilizado (fecha): _____																																
<b>4. ADMISIONES RECIENTES Y VISITAS A LAS SALAS DE EMERGENCIA</b>				<b>Comentarios:</b>																												
Hospital/ Emergencia	Dónde	Fecha	Duración		Motivo (Dx)																											
<b>5. Autogestión de la EPOC (comportamientos saludables) – ¿Integrado</b> (lo ha utilizado el paciente en su vida diaria)? <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 40%;">Ambiente libre de humo</td> <td style="width: 10%;">sí</td> <td style="width: 10%;">no</td> <td style="width: 40%;">no pude decir</td> </tr> <tr> <td>Adherencia a los medicamentos</td> <td>sí</td> <td>no</td> <td>no pude decir</td> </tr> <tr> <td>Prevención/manejo de exacerbaciones</td> <td>sí</td> <td>no</td> <td>no pude decir</td> </tr> <tr> <td>Control de la respiración</td> <td>sí</td> <td>no</td> <td>no pude decir</td> </tr> <tr> <td>Manejo del estrés</td> <td>sí</td> <td>no</td> <td>no pude decir</td> </tr> <tr> <td>Actividad física y ejercicio</td> <td>sí</td> <td>no</td> <td>no pude decir</td> </tr> <tr> <td>Otro _____</td> <td>sí</td> <td>no</td> <td></td> </tr> </table> <b>Comentarios y lo que el paciente debe priorizar con base en sus necesidades:</b> _____					Ambiente libre de humo	sí	no	no pude decir	Adherencia a los medicamentos	sí	no	no pude decir	Prevención/manejo de exacerbaciones	sí	no	no pude decir	Control de la respiración	sí	no	no pude decir	Manejo del estrés	sí	no	no pude decir	Actividad física y ejercicio	sí	no	no pude decir	Otro _____	sí	no	
Ambiente libre de humo	sí	no	no pude decir																													
Adherencia a los medicamentos	sí	no	no pude decir																													
Prevención/manejo de exacerbaciones	sí	no	no pude decir																													
Control de la respiración	sí	no	no pude decir																													
Manejo del estrés	sí	no	no pude decir																													
Actividad física y ejercicio	sí	no	no pude decir																													
Otro _____	sí	no																														
<b>6. PROBLEMAS PRINCIPALES</b>																																
<b>1.</b>	<b>2.</b>	<b>3.</b>																														
<b>7. RESUMEN, INTERVENCIÓN Y PLAN</b>																																
(nombre y firma del profesional sanitario)																																

## Instrucciones para usar la lista de verificación de seguimiento de la EPOC

### 1. Introducción

- a. Identifique fechas, Dx y si este seguimiento se está haciendo presencialmente, por teléfono o de forma remota.

### 2. Sección 1 - Síntomas iniciales

- a. Repase los síntomas del paciente y si ha habido cambios en disnea, tos, volumen y color del esputo (de menor a mayor purulento: mucoso; mucopurulento; purulento).
- b. Identifique el tratamiento farmacológico y no farmacológico de mantenimiento y si el paciente está cumpliendo el tratamiento prescrito.

### 3. Sección 2 – COVID-19

- a. Evalúe si el paciente tiene algún síntoma de COVID-19 y debería ser examinado. Tenga a mano los números locales a los que se pueda referir al paciente para realizar pruebas y recibir tratamiento.
- b. Si el paciente ya ha sido examinado, identifique cuándo se obtendrán los resultados o si el resultado fue positivo o negativo. Si es positivo, ¿hay una prueba de seguimiento planificada y fechas?
- c. Verifique que el paciente esté practicando las precauciones de COVID-19 (mascarillas, lavado de manos, distanciamiento social o protección si es necesario).

### 4. Sección 3 – Plan de acción

- a. Describa si el paciente ya tiene un plan de acción por escrito. Vea un ejemplo de un plan de acción del programa Vivir bien con EPOC [1]. Describa si la educación para este plan de acción ya se ha realizado. Describa si el plan de acción por escrito incluye una prescripción para autoadministrarse en casa o si el paciente necesita llamar a su persona de contacto/médico para obtener la prescripción. Describa cuándo se utilizó por última vez y si se utilizó de forma adecuada.

### 5. Sección 4 - Admisiones recientes y visitas a la sala de emergencias

- a. Anote las admisiones recientes y las visitas a la sala de emergencias, las fechas y dónde se llevaron a cabo.

### 6. Sección 5 - Comportamientos de autogestión de la EPOC

- a. Repase cada uno de los comportamientos de autogestión descritos en la lista. Debe cubrir lo que sea pertinente a los rasgos tratables del paciente (disnea y/o exacerbación) [2]. Describa si el paciente ha integrado estas estrategias en su vida diaria (sí), no en absoluto (p. ej., no se ha discutido o no es aplicable) y si el paciente no está seguro “no puede decirlo”.

### 7. Sección 6 - Problemas principales

- a. Identificar con el paciente los principales temas de la llamada. Hasta un máximo de 3 elementos que se pueden cubrir durante la duración de la llamada. Evite cubrir demasiados temas en una sola visita.

### 8. Sección 7 - Resumen, intervención y plan

- a. Finalice describiendo las intervenciones realizadas durante la visita remota, las que se implementarán y acordará el paciente, el plan, incluyendo si el paciente necesita ser derivado a otros servicios, profesionales de la salud, etc. y cuándo tendrá lugar el próximo seguimiento (describa si será presencial o remoto).

# REFERENCIAS

1. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; **23(11)**: 1131-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718748>.
2. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet* 2021; **397(10277)**: 928-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33631128>.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; **3(11)**: e442 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17132052>.
4. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. It is time for the world to take COPD seriously: a statement from the GOLD board of directors. *Eur Respir J* 2019; **54(1)**: 1900914 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31273036>.
5. United Nations. Sustainable Development Goals, online information available here: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/> [accessed Oct 2023].
6. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206(11)**: 1317-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914087>.
7. Agusti A, Melen E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med* 2022; **10(5)**: 512-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427533>.
8. Sin DD, Doiron D, Agusti A, et al. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *Eur Respir J* 2023; **61(5)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36958741>.
9. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022; **10(5)**: 497-511 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427530>.
10. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med* 2022; **10(5)**: 485-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427534>.
11. Martinez FJ, Agusti A, Celli BR, et al. Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **205(3)**: 275-87 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34672872>.
12. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPD. *Respir Res* 2014; **15(1)**: 89 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096860>.
13. Agusti A, Faner R. COPD beyond smoking: new paradigm, novel opportunities. *Lancet Respir Med* 2018; **6(5)**: 324-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496484>.
14. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380(9859)**: 2095-128 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245604>.
15. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380(9859)**: 2163-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245607>.
16. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; **370(9589)**: 758-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765525>.
17. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145(2 Pt 1)**: 301-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1736734>.
18. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182(5)**: 693-718 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802169>.
19. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; **374(9691)**: 733-43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716966>.
20. World Health Organization. World Health Organization (WHO) Website [accessed Oct 2023]. <http://www.who.int>.
21. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Bmj* 2022; **378**: e069679 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35896191>.
22. World Health Organization. The Global Health Observatory, Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [accessed Oct 2023]. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.
23. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; **28(3)**: 523-32 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16611654>.
24. Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med* 2015; **109(12)**: 1553-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26564001>.
25. Adeloje D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; **5(2)**: 020415 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26755942>.
26. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 1507-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785100>.
27. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive

- pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2019; **25(1)**: 47-57 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919925>.
28. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; **366(9500)**: 1875-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310554>.
  29. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007; **131(1)**: 29-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218553>.
  30. Marshall DC, Al Omari O, Goodall R, et al. Trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years relating to chronic obstructive pulmonary disease in Europe: an observational study of the global burden of disease database, 2001-2019. *BMC Pulm Med* 2022; **22(1)**: 289 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35902833>.
  31. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London, available here: <https://www.imperial.ac.uk/nhli/bold/> [accessed Oct 2023].
  32. Burney P, Patel J, Minelli C, et al. Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203(11)**: 1353-65 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171069>.
  33. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; **139(4)**: 752-63 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20884729>.
  34. Al Ghobain M, Alhamad EH, Alorainy HS, Al Kassimi F, Lababidi H, Al-Hajjaj MS. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Riyadh, Saudi Arabia: a BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; **19(10)**: 1252-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26459542>.
  35. Denguezli M, Daldoul H, Harrabi I, et al. COPD in Nonsmokers: Reports from the Tunisian Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *PLoS One* 2016; **11(3)**: e0151981 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27010214>.
  36. El Rhazi K, Nejjari C, BenJelloun MC, El Biaze M, Attassi M, Garcia-Larsen V. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Fez, Morocco: results from the BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; **20(1)**: 136-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26688540>.
  37. Obaseki DO, Erhabor GE, Gnatiuc L, Adewole OO, Buist SA, Burney PG. Chronic Airflow Obstruction in a Black African Population: Results of BOLD Study, Ile-Ife, Nigeria. *COPD* 2016; **13(1)**: 42-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451840>.
  38. Adeyoye D, Song P, Zhu Y, et al. 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)**: 447-58 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279265>.
  39. Fallahzadeh A, Sharifnejad Tehrani Y, Sheikhy A, et al. The burden of chronic respiratory disease and attributable risk factors in North Africa and Middle East: findings from global burden of disease study (GBD) 2019. *Respir Res* 2022; **23(1)**: 268 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36175873>.
  40. Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One* 2018; **13(2)**: e0193143 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470502>.
  41. Agusti A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med* 2017; **5(12)**: 935-45 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150410>.
  42. 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)**: 631-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208998>.
  43. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest* 2015; **148(1)**: 138-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25675282>.
  44. World Health Organization. Evidence-Informed Policy Network: EVIPnet in Action [accessed Oct 2023]. <https://www.who.int/initiatives/evidence-informed-policy-network>.
  45. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; **370(9589)**: 741-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765523>.
  46. Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir Med* 2013; **1(8)**: 599-609 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461663>.
  47. Schneider A, Gantner L, Maag I, Borst MM, Wensing M, Szecsenyi J. Are ICD-10 codes appropriate for performance assessment in asthma and COPD in general practice? Results of a cross sectional observational study. *BMC Health Serv Res* 2005; **5(1)**: 11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15683548>.
  48. Cooke CR, Joo MJ, Anderson SM, et al. The validity of using ICD-9 codes and pharmacy records to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Health Serv Res* 2011; **11**: 37 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324188>.
  49. Stein BD, Bautista A, Schumock GT, et al. The validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification diagnosis codes for identifying patients hospitalized for COPD exacerbations. *Chest* 2012; **141(1)**: 87-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21757568>.
  50. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006; **28(4)**: 781-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16807258>.
  51. Hoyert DL, Xu JQ. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2011; **61(6)**: 1-65
  52. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* 2020; **8(6)**: 585-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526187>.
  53. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; **385(9963)**: 117-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530442>.

54. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; **27(2)**: 397-412 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452599>.
55. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060, online information available here: <https://colinmathers.com/2022/05/10/projections-of-global-deaths-from-2016-to-2060/> [accessed Oct 2023].
56. Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The global impact of respiratory disease. Third Edition. ERS, 2021 available at: [https://www.firsnet.org/images/publications/FIRS\\_Master\\_09202021.pdf](https://www.firsnet.org/images/publications/FIRS_Master_09202021.pdf) [accessed Oct 2023].
57. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; **5**: 235-45 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23818799>.
58. Zafari Z, Li S, Eakin MN, Bellanger M, Reed RM. Projecting Long-term Health and Economic Burden of COPD in the United States. *Chest* 2021; **159(4)**: 1400-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011203>.
59. Gutierrez Villegas C, Paz-Zulueta M, Herrero-Montes M, Paras-Bravo P, Madrazo Perez M. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ Rev* 2021; **11(1)**: 31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34403023>.
60. Stolbrink M, Thomson H, Hadfield RM, et al. The availability, cost, and affordability of essential medicines for asthma and COPD in low-income and middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob Health* 2022; **10(10)**: e1423-e42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36113528>.
61. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165(5)**: 704-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874818>.
62. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; **349(9064)**: 1498-504 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9167458>.
63. Chen X, Zhou CW, Fu YY, et al. Global, regional, and national burden of chronic respiratory diseases and associated risk factors, 1990-2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Med (Lausanne)* 2023; **10**: 1066804 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37056726>.
64. Li H, Liang H, Wei L, et al. Health Inequality in the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 1695-702 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35923358>.
65. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017; **5(9)**: 691-706 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28822787>.
66. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; **310(6)**: 591-608 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23842577>.
67. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180(1)**: 3-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19342411>.
68. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; **367(9518)**: 1216-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631861>.
69. Bardsen T, Roksund OD, Benestad MR, et al. Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax* 2022; **77(8)**: 790-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410959>.
70. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; **139(4)**: 764-74 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671057>.
71. She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest* 2014; **146(4)**: 924-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24557573>.
72. Gunen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacha Z. Waterpipe tobacco smoking. *Tuberk Toraks* 2016; **64(1)**: 94-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27266294>.
73. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009; **180(8)**: 814-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19364790>.
74. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; **370(9589)**: 751-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765524>.
75. 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**: 1067-76 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37309392>.
76. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152(3)**: 977-83 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7663813>.
77. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; **27(3)**: 542-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507854>.
78. Mortimer K, Montes de Oca M, Salvi S, et al. Household air pollution and COPD: cause and effect or confounding by other aspects of poverty? *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; **26(3)**: 206-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35197160>.
79. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187(7)**: 721-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392442>.
80. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005; **366(9480)**: 104-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16005317>.
81. Zhou Y, Zou Y, Li X, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med* 2014; **11(3)**: e1001621 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667834>.

82. Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res* 2018; **5(1)**: e000246 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387422>.
83. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema A, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; **36(3)**: 408-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26024348>.
84. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; **11(3)**: 375-87 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2205437>.
85. Ramirez-Venegas A, Velazquez-Uncal M, Aranda-Chavez A, et al. Bronchodilators for hyperinflation in COPD associated with biomass smoke: clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 1753-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496674>.
86. Guldaval F, Polat G, Doruk S, et al. What are the Differences Between Smoker and Non-smoker COPD Cases? Is it a Different Phenotype? *Turk Thorac J* 2021; **22(4)**: 284-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35110244>.
87. Ramirez-Venegas A, Montiel-Lopez F, Falfan-Valencia R, Perez-Rubio G, Sansores RH. The „Slow Horse Racing Effect“ on Lung Function in Adult Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated to Biomass Exposure. *Front Med (Lausanne)* 2021; **8**: 700836 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34307427>.
88. Salvi SS, Brashier BB, Londhe J, et al. Phenotypic comparison between smoking and non-smoking chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2020; **21(1)**: 50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050955>.
89. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191(5)**: 557-65 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25562375>.
90. Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2018; **73(11)**: 1008-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29574416>.
91. Faruque MO, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Bultmann U, Vonk JM. Airborne occupational exposures and the risk of developing respiratory symptoms and airway obstruction in the Lifelines Cohort Study. *Thorax* 2021; **76(8)**: 790-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653936>.
92. De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248951>.
93. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPDGene. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **190(7)**: 756-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25133327>.
94. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; **156(8)**: 738-46 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12370162>.
95. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167(5)**: 787-97 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12598220>.
96. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare—Viz Hub. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> [Accessed Oct 2023]. 2022:
97. GBD Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; **396(10258)**: 1223-49 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069327>.
98. Guo C, Zhang Z, Lau AKH, et al. Effect of long-term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study. *Lancet Planet Health* 2018; **2(3)**: e114-e25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29615226>.
99. Bourbeau J, Doiron D, Biswas S, et al. Ambient Air Pollution and Dysanapsis: Associations with Lung Function and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Canadian Cohort Obstructive Lung Disease Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206(1)**: 44-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35380941>.
100. Li J, Sun S, Tang R, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 3079-91 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28003742>.
101. Ross BA, Doiron D, Benedetti A, et al. Short-term air pollution exposure and exacerbation events in mild to moderate COPD: a case-crossover study within the CanCOLD cohort. *Thorax* 2023; **78(10)**: 974-82 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37147124>.
102. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164(8 Pt 1)**: 1419-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11704589>.
103. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; **365(9478)**: 2225-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15978931>.
104. Blanco I, Diego I, Bueno P, Perez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of alpha(1)-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020; **29(157)**: 200014 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699024>.
105. Martinez-Gonzalez C, Blanco I, Diego I, Bueno P, Miravittles M. Estimated Prevalence and Number of PiMZ Genotypes of Alpha-1 Antitrypsin in Seventy-Four Countries Worldwide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; **16**: 2617-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556982>.
106. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, et al. Clarifying the Risk of Lung Disease in SZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202(1)**: 73-82 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197047>.
107. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189(4)**: 419-27 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24428606>.
108. Stockley RA. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Learning Goes On. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202(1)**: 6-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343597>.

109. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009; **361(27): 2599-608** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018959>.
110. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet* 2019; **95(1): 53-62** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29704242>.
111. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010; **42(3): 200-2** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20173748>.
112. Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009; **5(3): e1000421** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19300482>.
113. Soler Artigas M, Wain LV, Repapi E, et al. Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive lung disease, and their joint effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184(7): 786-95** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21965014>.
114. Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010; **42(1): 36-44** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20010834>.
115. Cho MH, McDonald ML, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2014; **2(3): 214-25** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621683>.
116. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; **373(2): 111-22** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26154786>.
117. Agustí A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med* 2019; **7(4): 358-64** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30765254>.
118. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; **175(9): 1539-49** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26098755>.
119. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; **60(10): 851-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055617>.
120. Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol* 1974; **37(1): 67-74** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4836570>.
121. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009; **135(1): 173-80** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136405>.
122. Martin TR, Feldman HA, Fredberg JJ, Castile RG, Mead J, Wohl ME. Relationship between maximal expiratory flows and lung volumes in growing humans. *J Appl Physiol* (1985) 1988; **65(2): 822-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3170432>.
123. Rawlins EL, Okubo T, Xue Y, et al. The role of Scgb1a1+ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. *Cell Stem Cell* 2009; **4(6): 525-34** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19497281>.
124. Smith BM, Kirby M, Hoffman EA, et al. Association of Dysanapsis With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Older Adults. *JAMA* 2020; **323(22): 2268-80** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515814>.
125. Dharmage SC, Bui DS, Walters EH, et al. Lifetime spirometry patterns of obstruction and restriction, and their risk factors and outcomes: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2023; **11(3): 273-82** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36244396>.
126. Bose S, Pascoe C, McEvoy C. Lifetime lung function trajectories and COPD: when the train derails. *Lancet Respir Med* 2023; **11(3): 221-2** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36244395>.
127. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; **1(6077): 1645-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/871704>.
128. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015; **70(5): 482-9** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25739910>.
129. Cordoba-Lanus E, Cazorla-Rivero S, Garcia-Bello MA, et al. Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD. *Respir Res* 2021; **22(1): 56** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608013>.
130. Hernandez Cordero AI, Yang CX, Li X, et al. Epigenetic marker of telomeric age is associated with exacerbations and hospitalizations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2021; **22(1): 316** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34937547>.
131. Hernandez Cordero AI, Yang CX, Milne S, et al. Epigenetic blood biomarkers of ageing and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2021; **58(6):** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34561282>.
132. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; **303(6804): 671-5** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1912913>.
133. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993; **152(1): 55-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8444206>.
134. Smith BM, Traboulsi H, Austin JHM, et al. Human airway branch variation and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; **115(5): E974-E81** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339516>.
135. Vameghestahbanati M, Kirby M, Tanabe N, et al. Central Airway Tree Dysanapsis Extends to the Peripheral Airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203(3): 378-81** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33137261>.
136. Leary D, Bhatawadekar SA, Parraga G, Maksym GN. Modeling stochastic and spatial heterogeneity in a human airway tree to determine variation in respiratory system resistance. *J Appl Physiol* (1985) 2012; **112(1): 167-75** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21998266>.
137. Tawhai MH, Hunter P, Tschirren J, Reinhardt J, McLennan G, Hoffman EA. CT-based geometry analysis and finite element models of the human and ovine bronchial tree. *J Appl Physiol* (1985) 2004; **97(6): 2310-21** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15322064>.
138. Young HM, Guo F, Eddy RL, Maksym G, Parraga G. Oscillometry and pulmonary MRI measurements of ventilation heterogeneity

- in obstructive lung disease: relationship to quality of life and disease control. *J Appl Physiol* (1985) 2018; **125**(1): 73-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543132>.
139. Agusti A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2019; **381**(13): 1248-56 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553836>.
140. Celli BR, Agusti A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res* 2018; **4**(1): 00132-2017 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707563>.
141. Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; **377**(10): 923-35 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877027>.
142. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, et al. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(12): 1540-51 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29406779>.
143. Colak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J. Importance of Early COPD in Young Adults for Development of Clinical COPD: Findings from the Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(10): 1245-56 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33142077>.
144. Cosio BG, Pascual-Guardia S, Borrás-Santos A, et al. Phenotypic characterisation of early COPD: a prospective case-control study. *ERJ Open Res* 2020; **6**(4): 00047-2020 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33043045>.
145. Han MK, Agusti A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(4): 414-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33211970>.
146. Martínez F. A, A., Celli, B.R., Han, M.K., Allinson, J., Bhatt, S.P. Treatment Trials in Pre-COPD and Young COPD: Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **in press**:
147. Wan ES. The Clinical Spectrum of PRISm. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206**(5): 524-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35612910>.
148. Higbee DH, Granell R, Davey Smith G, Dodd JW. Prevalence, risk factors, and clinical implications of preserved ratio impaired spirometry: a UK Biobank cohort analysis. *Lancet Respir Med* 2022; **10**(2): 149-57 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34739861>.
149. Perez-Padilla R, Montes de Oca M, Thirion-Romero I, et al. Trajectories of Spirometric Patterns, Obstructive and PRISm, in a Population-Based Cohort in Latin America. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; **18**: 1277-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37366430>.
150. Wan ES, Balte P, Schwartz JE, et al. Association Between Preserved Ratio Impaired Spirometry and Clinical Outcomes in US Adults. *JAMA* 2021; **326**(22): 2287-98 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34905031>.
151. Wijnant SRA, De Roos E, Kavousi M, et al. Trajectory and mortality of preserved ratio impaired spirometry: the Rotterdam Study. *Eur Respir J* 2020; **55**(1): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601717>.
152. Wan ES, Hokanson JE, Regan EA, et al. Significant Spirometric Transitions and Preserved Ratio Impaired Spirometry Among Ever Smokers. *Chest* 2022; **161**(3): 651-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34592319>.
153. Washio Y, Sakata S, Fukuyama S, et al. Risks of Mortality and Airflow Limitation in Japanese Individuals with Preserved Ratio Impaired Spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206**(5): 563-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35549659>.
154. Marott JL, Ingebrigtsen TS, Colak Y, Vestbo J, Lange P. Trajectory of Preserved Ratio Impaired Spirometry: Natural History and Long-Term Prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **204**(8): 910-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34233141>.
155. Zheng J, Zhou R, Zhang Y, et al. Preserved Ratio Impaired Spirometry in Relationship to Cardiovascular Outcomes: A Large Prospective Cohort Study. *Chest* 2023; **163**(3): 610-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36372304>.
156. Han MK, Ye W, Wang D, et al. Bronchodilators in Tobacco-Exposed Persons with Symptoms and Preserved Lung Function. *N Engl J Med* 2022; **387**(13): 1173-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36066078>.
157. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; **126**(1): 59-65 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15249443>.
158. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; **58**(4): 322-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12668795>.
159. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; **339**(17): 1194-200 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9780339>.
160. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med* 2016; **374**(19): 1842-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168434>.
161. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(7): 891-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20935112>.
162. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(3): 418-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12426229>.
163. To T, Zhu J, Larsen K, et al. Progression from Asthma to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is Air Pollution a Risk Factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(4): 429-38 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26950751>.
164. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987; **136**(1): 62-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3605843>.
165. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; **356**(9238): 1313-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11073020>.
166. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care*

- Med* 1996; **153**(6 Pt 1): 1802-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8665038>.
167. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2012; **40**(1): 28-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22282547>.
168. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; **11**(1): 122 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20831787>.
169. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest* 2011; **140**(3): 626-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474571>.
170. Lu M, Yao W, Zhong N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in the absence of chronic bronchitis in China. *Respirology* 2010; **15**(7): 1072-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20723142>.
171. Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG, Jr. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities. *Am Rev Respir Dis* 1989; **140**(3 Pt 2): S49-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2782760>.
172. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; **22**(3): 462-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14516136>.
173. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; **60**(8): 645-51 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16061705>.
174. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006; **130**(4): 1129-37 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17035447>.
175. Miravittles M, de la Roza C, Morera J, et al. Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respir Med* 2006; **100**(11): 1973-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16626950>.
176. Ehrlich RI, White N, Norman R, et al. Predictors of chronic bronchitis in South African adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; **8**(3): 369-76 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15139477>.
177. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985; **145**(10): 1882-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2864025>.
178. Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest* 1995; **108**(4): 991-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7555175>.
179. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010; **363**(23): 2233-47 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121836>.
180. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev* 2006; **86**(1): 245-78 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16371599>.
181. Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu Rev Physiol* 2008; **70**: 459-86 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17850213>.
182. Tesfaigzi Y. Regulation of mucous cell metaplasia in bronchial asthma. *Curr Mol Med* 2008; **8**(5): 408-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18691068>.
183. Chen Y, Zhao YH, Di YP, Wu R. Characterization of human mucin 5B gene expression in airway epithelium and the genomic clone of the amino-terminal and 5'-flanking region. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; **25**(5): 542-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11713095>.
184. Nguyen LP, Omoluabi O, Parra S, et al. Chronic exposure to beta-blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; **38**(3): 256-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18096872>.
185. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; **364**(9435): 709-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15325838>.
186. Hayashi T, Ishii A, Nakai S, Hasegawa K. Ultrastructure of goblet-cell metaplasia from Clara cell in the allergic asthmatic airway inflammation in a mouse model of asthma in vivo. *Virchows Arch* 2004; **444**(1): 66-73 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14648220>.
187. Bosse Y, Riesenfeld EP, Pare PD, Irvin CG. It's not all smooth muscle: non-smooth-muscle elements in control of resistance to airflow. *Annu Rev Physiol* 2010; **72**: 437-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20148684>.
188. Holtzman MJ, Byers DE, Benoit LA, et al. Immune pathways for translating viral infection into chronic airway disease. *Adv Immunol* 2009; **102**: 245-76 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19477323>.
189. Lappalainen U, Whitsett JA, Wert SE, Tichelaar JW, Bry K. Interleukin-1beta causes pulmonary inflammation, emphysema, and airway remodeling in the adult murine lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; **32**(4): 311-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15668323>.
190. Deshmukh HS, Shaver C, Case LM, et al. Acrolein-activated matrix metalloproteinase 9 contributes to persistent mucin production. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; **38**(4): 446-54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18006877>.
191. Curran DR, Cohn L. Advances in mucous cell metaplasia: a plug for mucus as a therapeutic focus in chronic airway disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; **42**(3): 268-75 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19520914>.
192. Peng J, Yang XO, Chang SH, Yang J, Dong C. IL-23 signaling enhances Th2 polarization and regulates allergic airway inflammation. *Cell Res* 2010; **20**(1): 62-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19935773>.
193. Hung LY, Velichko S, Huang F, Thai P, Wu R. Regulation of airway innate and adaptive immune responses: the IL-17 paradigm. *Crit Rev Immunol* 2008; **28**(4): 269-79 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19166380>.
194. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; **291**(6504): 1235-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3933614>.
195. Saetta M, Turato G, Facchini FM, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir*

- Crit Care Med* 1997; **156(5)**: 1633-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9372687>.
196. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **176(5)**: 454-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17556723>.
197. Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I, et al. Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histopathology* 2004; **45(5)**: 477-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15500651>.
198. Okajima Y, Come CE, Nardelli P, et al. Luminal Plugging on Chest CT Scan: Association With Lung Function, Quality of Life, and COPD Clinical Phenotypes. *Chest* 2020; **158(1)**: 121-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32017932>.
199. Dunican EM, Elicker BM, Henry T, et al. Mucus Plugs and Emphysema in the Pathophysiology of Airflow Obstruction and Hypoxemia in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203(8)**: 957-68 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180550>.
200. Diaz AA, Orejas JL, Grumley S, et al. Airway-Occluding Mucus Plugs and Mortality in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Jama* 2023; **329(21)**: 1832-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37210745>.
201. Burgel PR, Martin C. Mucus hypersecretion in COPD: should we only rely on symptoms? *Eur Respir Rev* 2010; **19(116)**: 94-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956176>.
202. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175(1)**: 32-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17008642>.
203. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; **64(10)**: 894-900 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581277>.
204. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193(6)**: 662-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695373>.
205. Radicioni G, Ceppe A, Ford AA, et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2021; **9(11)**: 1241-54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34058148>.
206. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, et al. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med* 2017; **377(10)**: 911-22 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877023>.
207. Sherman CB, Xu X, Speizer FE, Ferris BG, Jr., Weiss ST, Dockery DW. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992; **146(4)**: 855-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1416410>.
208. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166(3)**: 329-32 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12153965>.
209. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic, and health status characteristics in alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest* 2002; **122(4)**: 1247-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12377849>.
210. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153(5)**: 1530-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8630597>.
211. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; **51(3)**: 267-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8779129>.
212. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983; **128(3)**: 491-500 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6614643>.
213. Ebi-Kryston KL. Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10-year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all causes in the Whitehall Study. *J Clin Epidemiol* 1988; **41(3)**: 251-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3339378>.
214. Ebi-Kryston KL. Predicting 15 year chronic bronchitis mortality in the Whitehall Study. *J Epidemiol Community Health* 1989; **43(2)**: 168-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2592906>.
215. Wiles FJ, Hnizdo E. Relevance of airflow obstruction and mucus hypersecretion to mortality. *Respir Med* 1991; **85(1)**: 27-35 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2014356>.
216. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax* 1990; **45(8)**: 579-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2402719>.
217. Annesi I, Kauffmann F. Is respiratory mucus hypersecretion really an innocent disorder? A 22-year mortality survey of 1,061 working men. *Am Rev Respir Dis* 1986; **134(4)**: 688-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3767125>.
218. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995; **8(8)**: 1333-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7489800>.
219. Kim V, Sternberg AL, Washko G, et al. Severe chronic bronchitis in advanced emphysema increases mortality and hospitalizations. *COPD* 2013; **10(6)**: 667-78 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23978192>.
220. Wu F, Fan H, Liu J, et al. Association Between Non-obstructive Chronic Bronchitis and Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; **8**: 805192 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35145979>.
221. Fortis S, Shannon ZK, Garcia CJ, et al. Association of Nonobstructive Chronic Bronchitis With All-Cause Mortality: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Chest* 2022; **162(1)**: 92-100 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35150657>.
222. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196(8)**: 1021-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28530117>.

223. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, et al. Chronic Bronchial Infection Is Associated with More Rapid Lung Function Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2022; **19(11): 1842-7** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35666811>.
224. Fan H, Wu F, Liu J, 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** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33842611>.
225. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2015; **32: 138-46** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25809770>.
226. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; **30(6): 1180-5** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17804445>.
227. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010; **15(4): 623-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20409028>.
228. 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** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29254748>.
229. Thudium RF, Ronit A, Afzal S, et al. Faster lung function decline in people living with HIV despite adequate treatment: a longitudinal matched cohort study. *Thorax* 2023; **78(6): 535-42** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36639241>.
230. Hernandez Cordero AI, Yang CX, Obeidat M, et al. DNA methylation is associated with airflow obstruction in patients living with HIV. *Thorax* 2021; **76(5): 448-55** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443234>.
231. Lee H, Kovacs C, Mattman A, et al. The impact of IgG subclass deficiency on the risk of mortality in hospitalized patients with COPD. *Respir Res* 2022; **23(1): 141** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35641962>.
232. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9: 597-611** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24944511>.
233. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184(4): 414-20** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21562134>.
234. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010; **36(5): 1034-41** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378599>.
235. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162(6): 2152-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11112130>.
236. Amaral AFS, Strachan DP, Burney PGJ, Jarvis DL. Female Smokers Are at Greater Risk of Airflow Obstruction Than Male Smokers. UK Biobank. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195(9): 1226-35** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28075609>.
237. Martinez FJ, Curtis JL, Sciurba F, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **176(3): 243-52** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17431226>.
238. Tam A, Churg A, Wright JL, et al. Sex Differences in Airway Remodeling in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193(8): 825-34** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599602>.
239. Bhakta NR, Bime C, Kaminsky DA, et al. Race and Ethnicity in Pulmonary Function Test Interpretation: An Official American Thoracic Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **207(8): 978-95** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36973004>.
240. Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* 2017; **49(6):** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572124>.
241. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P, Forum of International Respiratory Societies working group c. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *Lancet Respir Med* 2015; **3(2): 159-70** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680912>.
242. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; **378(9795): 991-6** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21907862>.
243. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009; **4: 435-59** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18954287>.
244. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138(1): 16-27** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27373322>.
245. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; **35(1): 71-86** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24507838>.
246. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192(4): 438-45** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25945594>.
247. Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; **13(5): 567-9** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17450149>.
248. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008; **8(3): 183-92** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18274560>.
249. Global Initiative for Asthma (GINA). 2017 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) available here: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-ACO.pdf> [accessed Oct 2023].
250. Domej W, Oetl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9: 1207-24** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25378921>.
251. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180(12): 1196-**

- 207 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797762>.
252. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(5 Pt 2): S49-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556170>.
253. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016; **71**(2): 105-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769014>.
254. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008; **39**(9): 1275-94 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706349>.
255. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011; **364**(10): 897-906 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21388308>.
256. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA* 2016; **315**(7): 672-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26881370>.
257. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **174**(12): 1327-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17008639>.
258. Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011; **8**(4): 368-75 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816994>.
259. Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009; **6**(8): 668-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008873>.
260. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; **274**(6): L908-13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9609729>.
261. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; **365**(17): 1567-75 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22029978>.
262. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; **350**(26): 2645-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15215480>.
263. O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD* 2006; **3**(4): 219-32 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17361503>.
264. Gagnon P, Guenette JA, Langer D, et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 187-201 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24600216>.
265. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(2): 542-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10430726>.
266. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993; **148**(5): 1351-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239175>.
267. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007; **4**(3): 225-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17729066>.
268. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* (1985) 2008; **105**(2): 753-5; discussion 5-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18678624>.
269. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(5): 770-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11549531>.
270. Ozgur ES, Nayci SA, Ozge C, Tasdelen B. An integrated index combined by dynamic hyperinflation and exercise capacity in the prediction of morbidity and mortality in COPD. *Respir Care* 2012; **57**(9): 1452-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22348294>.
271. Albuquerque AL, Nery LE, Villacá DS, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II-III. *Eur Respir J* 2006; **28**(5): 939-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16870665>.
272. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**(6): 591-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15591470>.
273. Jubran A, Tobin MJ. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**(3): 906-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9117025>.
274. Tantucci C, Donati P, Nicosia F, et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2008; **102**(4): 613-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18083020>.
275. Hyatt RE. Expiratory flow limitation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983; **55**(1 Pt 1): 1-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6350246>.
276. Gagnon P, Saey D, Provencher S, et al. Walking exercise response to bronchodilation in mild COPD: a randomized trial. *Respir Med* 2012; **106**(12): 1695-705 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999808>.
277. Deesomchok A, Webb KA, Forkert L, et al. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *COPD* 2010; **7**(6): 428-37 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21166631>.
278. O'Donnell CR, Bankier AA, Stiebellehner L, Reilly JJ, Brown R, Loring SH. Comparison of plethysmographic and helium dilution lung volumes: which is best for COPD? *Chest* 2010; **137**(5): 1108-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022972>.
279. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; **26**(3): 511-22 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135736>.
280. Tantucci C, Dugué A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998; **12**(4): 799-804 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817148>.
281. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; **24**(1): 86-94 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15293609>.
282. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD.

- Eur Respir J* 2004; **23(6)**: 832-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15218994>.
283. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163(4)**: 892-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11282762>.
284. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001; **18(1)**: 77-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11510809>.
285. Palange P, Valli G, Onorati P, et al. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol (1985)* 2004; **97(5)**: 1637-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15234959>.
286. Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casaburi R. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest* 2005; **128(4)**: 2025-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236851>.
287. Spahija J, Marchie M, Ghezzi H, Grassino A. Factors discriminating spontaneous pursed-lips breathing use in patients with COPD. *COPD* 2010; **7(4)**: 254-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20673034>.
288. Petrovic M, Reiter M, Zipko H, Pohl W, Wanke T. Effects of inspiratory muscle training on dynamic hyperinflation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; **7**: 797-805 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233798>.
289. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; **348(21)**: 2059-73 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12759479>.
290. Criner GJ, Delage A, Voelker K, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE). A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **200(11)**: 1354-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365298>.
291. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198(9)**: 1151-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29787288>.
292. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol (1985)* 2009; **106(6)**: 1902-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19372303>.
293. Elbhairi AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191(12)**: 1384-94 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826478>.
294. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014; **23(133)**: 350-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176971>.
295. Iyer KS, Newell JD, Jr., Jin D, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193(6)**: 652-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26569033>.
296. Alford SK, van Beek EJ, McLennan G, Hoffman EA. Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107(16)**: 7485-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368443>.
297. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; **134(4)**: 808-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18842913>.
298. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198(8)**: 1000-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746142>.
299. Zhang L, Liu Y, Zhao 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**: 1365-79 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35711174>.
300. Kovacs G, Avian A, Bachmaier G, et al. Severe Pulmonary Hypertension in COPD: Impact on Survival and Diagnostic Approach. *Chest* 2022; **162(1)**: 202-12 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35092746>.
301. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; **367(10)**: 913-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22938715>.
302. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005; **26(3)**: 420-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135722>.
303. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; **10(6)**: 1285-91 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9192930>.
304. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, 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)**: 1251-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34570991>.
305. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; **107(9)**: 1376-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23791463>.
306. Dharmage S, Agusti A. Personal communication. 2022:
307. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022; **400(10356)**: 921-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36075255>.
308. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; **37(2)**: 264-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21115606>.
309. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; **23(1)**: 29-35 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19818867>.

310. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; **15(1)**: 122 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25331383>.
311. Lavolette L, Laveneziana P, Faculty ERSRS. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J* 2014; **43(6)**: 1750-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24525437>.
312. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; **144(4)**: 826-32 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1928956>.
313. Phillips DB, Elbehairy AF, James MD, et al. Impaired Ventilatory Efficiency, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **205(12)**: 1391-402 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35333135>.
314. Mullerova H, Lu C, Li H, Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PLoS One* 2014; **9(1)**: e85540 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24427316>.
315. Lapperre T, Bodtger U, Kjærsgaard Klein D, et al. Dysfunctional breathing impacts symptom burden in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *European Respiratory Journal* 2020; **56(suppl 64)**: 124
316. Vidotto LS, Carvalho CRF, Harvey A, Jones M. Dysfunctional breathing: what do we know? *J Bras Pneumol* 2019; **45(1)**: e20170347 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30758427>.
317. 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)**: 1306-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804188>.
318. Lewthwaite H, Jensen D, Ekstrom M. How to Assess Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; **16**: 1581-98 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34113091>.
319. O'Donnell DE, Milne KM, James MD, de Torres JP, Neder JA. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther* 2020; **37(1)**: 41-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673990>.
320. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc* 2016; **37(2)**: 131-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802834>.
321. Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; **1(7389)**: 775-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4165081>.
322. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26978269>.
323. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1465-75 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26251586>.
324. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agusti C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; **40(6)**: 1344-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22523352>.
325. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009; **103(4)**: 601-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19027281>.
326. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; **117(6)**: 1638-45 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10858396>.
327. Goertz YMJ, Looijmans M, Prins JB, et al. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FANTASTIGUE study. *BMJ Open* 2018; **8(4)**: e021745 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29643168>.
328. Ream E, Richardson A. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: a phenomenological enquiry. *Int J Nurs Stud* 1997; **34(1)**: 44-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9055120>.
329. Small SP, Lamb M. Measurement of fatigue in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Int J Nurs Stud* 2000; **37(2)**: 127-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10684954>.
330. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; **1(1)**: 1-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21475699>.
331. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; **147(5)**: 1151-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8484624>.
332. Attaway AH, Welch N, Hatipoglu U, Zein JG, Dasarathy S. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. *Respirology* 2021; **26(1)**: 62-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542761>.
333. Rutten EP, Calverley PM, Casaburi R, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab* 2013; **63(3)**: 239-47 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24216978>.
334. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; **82(1)**: 53-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16002800>.
335. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183(5)**: 604-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20889909>.
336. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 1343-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31388297>.
337. Agusti A, Rapsomaniki E, Beasley R, et al. Treatable traits in the NOVELTY study. *Respirology* 2022; **27(11)**: 929-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35333135>.

- [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35861464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35861464).
338. Holleman DR, Jr., Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995; **273**(4): 313-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7815660>.
339. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; **104**(1): 254-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8325079>.
340. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; **26**(2): 319-38 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055882>.
341. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; **26**(5): 948-68 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16264058>.
342. Colak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J* 2019; **54**(3): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248954>.
343. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; **327**(7416): 653-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14500437>.
344. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; **40**(6): 1324-43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22743675>.
345. Walker PP, Calverley PM. The volumetric response to bronchodilators in stable chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2008; **5**(3): 147-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18568838>.
346. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(7): 564-73 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461617>.
347. Enright PL, Beck KC, Sherrill DL. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **169**(2): 235-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14604836>.
348. Fortis S, Eberlein M, Georgopoulos D, Comellas AP. Predictive value of prebronchodilator and postbronchodilator spirometry for COPD features and outcomes. *BMJ Open Respir Res* 2017; **4**(1): e000213 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435342>.
349. Buhr RG, Barjaktarevic IZ, Quibrera PM, et al. Reversible Airflow Obstruction Predicts Future Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development in the SPIROMICS Cohort: An Observational Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206**(5): 554-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35549640>.
350. van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015; **13**(1): 41-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583891>.
351. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. „GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study“. *Respir Res* 2012; **13**(1): 13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309369>.
352. Bhatt SP, Sieren JC, Dransfield MT, et al. Comparison of spirometric thresholds in diagnosing smoking-related airflow obstruction. *Thorax* 2014; **69**(5): 409-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525095>.
353. Colak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Young and middle-aged adults with airflow limitation according to lower limit of normal but not fixed ratio have high morbidity and poor survival: a population-based prospective cohort study. *Eur Respir J* 2018; **51**(3): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449425>.
354. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al. Discriminative Accuracy of FEV1:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA* 2019; **321**(24): 2438-47 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31237643>.
355. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of normal spirometry in an aging population. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(7): 817-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26114439>.
356. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of Spirometric Impairment in an Aging Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(7): 727-35 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26540012>.
357. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, et al. Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(3): 306-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267373>.
358. Schermer TR, Robberts B, Crockett AJ, et al. Should the diagnosis of COPD be based on a single spirometry test? *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; **26**: 16059 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27684728>.
359. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; **67**(8): 701-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22696176>.
360. Hansen JE, Porszasz J. Counterpoint: Is an increase in FEV(1) and/or FVC  $\geq$  12% of control and  $\geq$  200 mL the best way to assess positive bronchodilator response? No. *Chest* 2014; **146**(3): 538-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180718>.
361. Allinson JP, Afzal S, Colak Y, et al. Changes in lung function in European adults born between 1884 and 1996 and implications for the diagnosis of lung disease: a cross-sectional analysis of ten population-based studies. *Lancet Respir Med* 2022; **10**(1): 83-94 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34619103>.
362. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; **147**(9): 633-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17975186>.
363. U. S. Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2022; **327**(18): 1806-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35536260>.
364. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010; **182**(7): 673-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20371646>.
365. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, 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)**: 1227-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27319305>.
366. Kim T, Choi H, Seo JI, et al. Prevalence, Trend, and Risk Factors for Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis of the Nationwide Population-Based Survey from 2010 to 2019 in South Korea. *Copd* 2023; **20(1)**: 153-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37036446>.
367. Tammemagi MC, Lam SC, McWilliams AM, Sin DD. Incremental value of pulmonary function and sputum DNA image cytometry in lung cancer risk prediction. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; **4(4)**: 552-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21411501>.
368. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191(3)**: 285-91 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25522175>.
369. Agusti A, Fabbri LM, Baraldi E, et al. Spirometry: A practical lifespan predictor of global health and chronic respiratory and non-respiratory diseases. *Eur J Intern Med* 2021; **89**: 3-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016514>.
370. Haroon S, Adab P, Riley RD, Fitzmaurice D, Jordan RE. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the TargetCOPD score. *Eur Respir J* 2017; **49(6)**: 1602191 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642308>.
371. Lambe T, Adab P, Jordan RE, et al. Model-based evaluation of the long-term cost-effectiveness of systematic case-finding for COPD in primary care. *Thorax* 2019; **74(8)**: 730-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285359>.
372. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015; **70(9)**: 822-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26048404>.
373. Han MK, Steenrod AW, Bacci ED, et al. Identifying Patients with Undiagnosed COPD in Primary Care Settings: Insight from Screening Tools and Epidemiologic Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2015; **2(2)**: 103-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26236776>.
374. Siddharthan T, Wosu AC, Pollard SL, et al. A Novel Case-Finding Instrument for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Low- and Middle-Income Country Settings. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 2769-77 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33173289>.
375. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195(6)**: 748-56 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27783539>.
376. Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study. *Prim Care Respir J* 2013; **22(3)**: 338-43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23966213>.
377. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, et al. Defining the „Frequent Exacerbator“ Phenotype in COPD: A Hypothesis-Free Approach. *Chest* 2018; **153(5)**: 1106-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29054347>.
378. Jordan RE, Adab P, Sitch A, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4(9)**: 720-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27444687>.
379. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26450427>.
380. Huynh C, Whitmore GA, Vandemheen KL, et al. Derivation and validation of the UCAP-Q case-finding questionnaire to detect undiagnosed asthma and COPD. *Eur Respir J* 2022; **60(3)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35332067>.
381. Pan Z, Dickens AP, Chi C, et al. Accuracy and cost-effectiveness of different screening strategies for identifying undiagnosed COPD among primary care patients (>=40 years) in China: a cross-sectional screening test accuracy study: findings from the Breathe Well group. *BMJ Open* 2021; **11(9)**: e051811 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556515>.
382. Zhou J, Li X, Wang X, Yu N, Wang W. Accuracy of portable spirometers in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *NPI Prim Care Respir Med* 2022; **32(1)**: 15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35440665>.
383. Siddharthan T, Pollard SL, Quaderi SA, et al. Discriminative Accuracy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Screening Instruments in 3 Low- and Middle-Income Country Settings. *JAMA* 2022; **327(2)**: 151-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015039>.
384. Tamaki K, Sakihara E, Miyata H, et al. Utility of Self-Administered Questionnaires for Identifying Individuals at Risk of COPD in Japan: The OCEAN (Okinawa COPD casE finding AssessmeNt) Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; **16**: 1771-82 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168439>.
385. Sogbetun F, Eschenbacher WL, Welge JA, Panos RJ. A comparison of five surveys that identify individuals at risk for airflow obstruction and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016; **120**: 1-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27817804>.
386. Martinez FJ, Han MK, Lopez C, et al. Discriminative Accuracy of the CAPTURE Tool for Identifying Chronic Obstructive Pulmonary Disease in US Primary Care Settings. *Jama* 2023; **329(6)**: 490-501 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36786790>.
387. Yawn BP, Duvall K, Peabody J, et al. The impact of screening tools on diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Am J Prev Med* 2014; **47(5)**: 563-75 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25241196>.
388. Bertens LC, Reitsma JB, van Mourik Y, et al. COPD detected with screening: impact on patient management and prognosis. *Eur Respir J* 2014; **44(6)**: 1571-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24925924>.
389. Yawn BP, Martinez FJ. POINT: Can Screening for COPD Improve Outcomes? Yes. *Chest* 2020; **157(1)**: 7-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31916966>.
390. Campos M, Hagenlocker B, Lascano J, Riley L. Impact of a Computerized Clinical Decision Support System to Improve Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis and Testing for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Ann Am Thorac Soc* 2023; **20(8)**: 1116-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36989247>.
391. Yawn BP, Han M, Make BM, et al. Protocol Summary of the COPD Assessment in Primary Care To Identify Undiagnosed Respiratory Disease and Exacerbation Risk (CAPTURE) Validation in Primary Care Study. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2021; **8(1)**: 60-

- 75 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33156981>.
392. Siddharthan T, Pollard SL, Quaderi SA, et al. Effectiveness-implementation of COPD case finding and self-management action plans in low- and middle-income countries: global excellence in COPD outcomes (GECO) study protocol. *Trials* 2018; **19**(1): 571 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30340648>.
393. Li Y, Wen F, Ma Q, et al. Use of CAPTURE to Identify Individuals Who May or May Not Require Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(4): 435-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37315325>.
394. Webber EM, Lin JS, Thomas RG. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2022; **327**(18): 1812-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35536261>.
395. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; **382**(6): 503-13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995683>.
396. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; **365**(5): 395-409 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21714641>.
397. Perrotta F, D'Agnano V, Scialò F, et al. Evolving concepts in COPD and lung cancer: a narrative review. *Minerva Med* 2022; **113**(3): 436-48 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35156786>.
398. Ruparel M, Quaife SL, Dickson JL, et al. Prevalence, Symptom Burden, and Underdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Lung Cancer Screening Cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2020; **17**(7): 869-78 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164439>.
399. Young RP, Hopkins RJ. Diagnosing COPD and targeted lung cancer screening. *Eur Respir J* 2012; **40**(4): 1063-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024333>.
400. Hopkins RJ, Duan F, Chiles C, et al. Reduced Expiratory Flow Rate among Heavy Smokers Increases Lung Cancer Risk. Results from the National Lung Screening Trial-American College of Radiology Imaging Network Cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2017; **14**(3): 392-402 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28076701>.
401. Balata H, Harvey J, Barber PV, et al. Spirometry performed as part of the Manchester community-based lung cancer screening programme detects a high prevalence of airflow obstruction in individuals without a prior diagnosis of COPD. *Thorax* 2020; **75**(8): 655-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444437>.
402. Undrunas A, Kasprzyk P, Rajca A, Kuziemski K, Rzyman W, Zdrojewski T. Prevalence, symptom burden and under-diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in Polish lung cancer screening population: a cohort observational study. *BMJ Open* 2022; **12**(4): e055007 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410926>.
403. Carr LL, Jacobson S, Lynch DA, et al. Features of COPD as Predictors of Lung Cancer. *Chest* 2018; **153**(6): 1326-35 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452098>.
404. Maldonado F, Bartholmai BJ, Swensen SJ, Midthun DE, Decker PA, Jett JR. Are airflow obstruction and radiographic evidence of emphysema risk factors for lung cancer? A nested case-control study using quantitative emphysema analysis. *Chest* 2010; **138**(6): 1295-302 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20348193>.
405. Kishi K, Gurney JW, Schroeder DR, Scanlon PD, Swensen SJ, Jett JR. The correlation of emphysema or airway obstruction with the risk of lung cancer: a matched case-controlled study. *Eur Respir J* 2002; **19**(6): 1093-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12108862>.
406. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178**(7): 738-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565949>.
407. Sanchez-Salcedo P, Wilson DO, de-Torres JB, et al. Improving selection criteria for lung cancer screening. The potential role of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(8): 924-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25668622>.
408. Balkan A, Bulut Y, Fuhrman CR, et al. COPD phenotypes in a lung cancer screening population. *Clin Respir J* 2016; **10**(1): 48-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24989058>.
409. Labaki WW, Xia M, Murray S, et al. Quantitative Emphysema on Low-Dose CT Imaging of the Chest and Risk of Lung Cancer and Airflow Obstruction: An Analysis of the National Lung Screening Trial. *Chest* 2021; **159**(5): 1812-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33326807>.
410. Tang LYW, Coxson HO, Lam S, Leipsic J, Tam RC, Sin DD. Towards large-scale case-finding: training and validation of residual networks for detection of chronic obstructive pulmonary disease using low-dose CT. *Lancet Digit Health* 2020; **2**(5): e259-e67 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328058>.
411. Bradley C, Boland A, Clarke L, et al. Diagnosis and treatment outcomes from prebronchodilator spirometry performed alongside lung cancer screening in a Lung Health Check programme. *Thorax* 2023; **78**(6): 543-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36972979>.
412. Crosbie PA, Balata H, Evison M, et al. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based 'Lung Health Check' pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax* 2019; **74**(4): 405-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29440588>.
413. Tisi S, Creamer AW, Dickson J, et al. Prevalence and clinical characteristics of non-malignant CT detected incidental findings in the SUMMIT lung cancer screening cohort. *BMJ Open Respir Res* 2023; **10**(1): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37321665>.
414. Koo HK, Jin KN, Kim DK, Chung HS, Lee CH. Association of incidental emphysema with annual lung function decline and future development of airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 161-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26893550>.
415. Mohamed Hoesein FA, de Hoop B, Zanen P, et al. CT-quantified emphysema in male heavy smokers: association with lung function decline. *Thorax* 2011; **66**(9): 782-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474499>.
416. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax* 2000; **55**(3): 198-204 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10679538>.
417. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011; **365**(13): 1184-92 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21991892>.
418. Halpin DM. Do the 'missing millions' of COPD patients want to be found? *Thorax* 2023; **78**(6): 531-2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36972979>.

- [nih.gov/36972980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36972980).
419. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; **6(1)**: 59-63 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19229709>.
420. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2013; **1(1)**: 43-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321803>.
421. American Thoracic Society (ATS). Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting. *Am Rev Respir Dis* 1982; **126**: 952-6
422. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; **54(7)**: 581-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10377201>.
423. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; **21(3)**: 295-301 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786813>.
424. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; **121(5)**: 1434-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12006425>.
425. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; **56(11)**: 880-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11641515>.
426. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; **42(10)**: 773-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3321537>.
427. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145(6)**: 1321-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1595997>.
428. 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(3)**: 648-54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720809>.
429. 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)**: 413-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26513112>.
430. Nishimura K, Mitsuma S, Kobayashi A, et al. COPD and disease-specific health status in a working population. *Respir Res* 2013; **14(1)**: 61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23725096>.
431. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; **64(10)**: 863-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19553233>.
432. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21835018>.
433. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013; **42(3)**: 647-54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23258783>.
434. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007; **62(3)**: 198-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17329557>.
435. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; **370(9589)**: 786-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765528>.
436. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157(5 Pt 1)**: 1418-22 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9603117>.
437. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; **41**: 46s-53s <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12795331>.
438. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; **60(11)**: 925-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055622>.
439. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; **363(12)**: 1128-38 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843247>.
440. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017; **5(8)**: 619-26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28668356>.
441. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015; **147(4)**: 999-1007 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356881>.
442. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015; **3(6)**: 443-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25995071>.
443. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018; **6(2)**: 117-26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331313>.
444. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192(4)**: 523-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051430>.
445. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; **391(10125)**: 1076-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29429593>.
446. 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)**: 435-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25878028>.
447. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; **389(10082)**: 1919-29 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385353>.
448. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; **378(18)**: 1671-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668352>.
449. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; **55(5)**: 1901874 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060069>.
450. Kolsum U, Southworth T, Jackson N, Singh D. Blood eosinophil counts in COPD patients compared to controls. *Eur Respir J* 2019; **54(4)**: 1900633 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221811>.
451. George L, Taylor AR, Esteve-Codina A, et al. Blood eosinophil count and airway epithelial transcriptome relationships in COPD versus asthma. *Allergy* 2020; **75(2)**: 370-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31506971>.
452. Higham A, Beech A, Wolosińska S, et al. Type 2 inflammation in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy* 2021; **76(6)**: 1861-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33206402>.
453. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206(1)**: 17-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35737975>.
454. Landis SH, Suruki R, Hilton E, Compton C, Galwey NW. Stability of Blood Eosinophil Count in Patients with COPD in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD* 2017; **14(4)**: 382-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28569614>.
455. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195(10)**: 1402-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28165763>.
456. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018; **52(1)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29724922>.
457. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; **50(5)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167301>.
458. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193(9)**: 965-74 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26641631>.
459. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; **141(6)**: 2037-47 e10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29709670>.
460. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, et al. High eosinophil counts predict decline in FEV(1): results from the CanCOLD study. *Eur Respir J* 2021; **57(5)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33303555>.
461. Park HY, Chang Y, Kang D, et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the Kangbuk Samsung Health Study. *Eur Respir J* 2021; **58(4)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737406>.
462. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; **32(4)**: 962-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18579551>.
463. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; **128(4)**: 2099-107 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236861>.
464. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management; NICE guideline [NG56] Published date: 21 September 2016 [accessed Oct 2023]. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>.
465. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187(7)**: 728-35 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392440>.
466. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012; **176(7)**: 573-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22986146>.
467. Fry JS, Hamling JS, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating FEV1 decline to lung cancer risk. *BMC Cancer* 2012; **12**: 498 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23101666>.
468. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; **31(3)**: 492-501 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18310396>.
469. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189(9)**: e15-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24787074>.
470. Goossens LM, Leimer I, Metzendorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014; **14**: 163 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326750>.
471. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1819-27 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26379432>.
472. Blakemore WS, Forster RE, Morton JW, Ogilvie CM. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 1957; **36(1 Part 1)**: 1-17 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13398477>.

473. American Thoracic Society (ATS). Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; **144(5)**: 1202-18 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1952453>.
474. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; **26(4)**: 720-35 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16204605>.
475. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J* 2017; **50(3)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893868>.
476. Gochicoa-Rangel L, Perez-Padilla R, Vazquez-Garcia JC, et al. Long-Term Stability of a Portable Carbon Monoxide Single-Breath Diffusing Capacity Instrument. *Respir Care* 2017; **62(2)**: 231-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677305>.
477. Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, et al. Diffusing Capacity of Carbon Monoxide in Assessment of COPD. *Chest* 2019; **156(6)**: 1111-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31352035>.
478. Elbehairy AF, O'Donnell CD, Abd Elhameed A, et al. Low resting diffusion capacity, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* (1985) 2019; **127(4)**: 1107-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31369329>.
479. Farkhooy A, Janson C, Arnardottir RH, Malinovsky A, Emtner M, Hedenstrom H. Impaired carbon monoxide diffusing capacity is the strongest predictor of exercise intolerance in COPD. *COPD* 2013; **10(2)**: 180-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23547629>.
480. Balasubramanian A, Putcha N, MacIntyre NR, et al. Diffusing Capacity and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2023; **20(1)**: 38-46 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35969416>.
481. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; **42(3)**: 616-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349449>.
482. de-Torres JP, O'Donnell DE, Marin JM, et al. Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD. *Chest* 2021; **160(3)**: 872-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33901498>.
483. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010; **138(3)**: 635-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20382712>.
484. Ferguson MK, Gaisert HA, Grab JD, Sheng S. Pulmonary complications after lung resection in the absence of chronic obstructive pulmonary disease: the predictive role of diffusing capacity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **138(6)**: 1297-302 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19783010>.
485. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J* 2015; **46(6)**: 1589-97 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541521>.
486. Casanova C, Gonzalez-Davila E, Martinez-Gonzalez C, et al. Natural Course of the Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide in COPD: Importance of Sex. *Chest* 2021; **160(2)**: 481-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33878339>.
487. Kang J, Oh YM, Lee JH, et al. Distinctive patterns of pulmonary function change according to baseline lung volume and diffusing capacity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; **24(6)**: 597-605 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32553011>.
488. Lacasse Y, Theriault S, St-Pierre B, et al. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ Open Res* 2021; **7(4)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34671670>.
489. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E, et al. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax* 2017; **72(2)**: 117-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27586869>.
490. Durheim MT, Smith PJ, Babyak MA, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12(3)**: 349-56 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25568929>.
491. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14738227>.
492. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167(4)**: 544-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446268>.
493. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187(4)**: 382-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23262518>.
494. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, 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)**: 1483-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27332504>.
495. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; **54(3)**: 213-22 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10325896>.
496. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; **29(3)**: 535-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17107991>.
497. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J* 2016; **47(2)**: 429-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797036>.
498. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJ, et al. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. *J Physiother* 2013; **59(3)**: 169-76 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896332>.
499. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; **140(2)**: 331-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21273294>.
500. Martinez-Garcia MA, de la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Bronchial Infection and Temporal Evolution of Bronchiectasis

- in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Infect Dis* 2021; **72(3)**: 403-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967312>.
501. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; **373(24)**: 2325-35 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650153>.
502. Galban CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012; **18(11)**: 1711-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23042237>.
503. Vasilescu DM, Martinez FJ, Marchetti N, et al. Noninvasive Imaging Biomarker Identifies Small Airway Damage in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **200(5)**: 575-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30794432>.
504. Bhatt SP, Soler X, Wang X, et al. Association between Functional Small Airway Disease and FEV1 Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194(2)**: 178-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26808615>.
505. Ezponda A, Casanova C, Divo M, et al. Chest CT-assessed comorbidities and all-cause mortality risk in COPD patients in the BODE cohort. *Respirology* 2022; **27(4)**: 286-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35132732>.
506. Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med* 2020; **8(7)**: 726-37 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649920>.
507. Rose JA, Menon AA, Hino T, et al. Suspected Interstitial Lung Disease in COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **207(1)**: 60-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35930450>.
508. Ash SY, Choi B, Oh A, Lynch DA, Humphries SM. Deep Learning Assessment of Progression of Emphysema and Fibrotic Interstitial Lung Abnormality. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208(6)**: 666-75 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37364281>.
509. Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, et al. Imaging Patterns Are Associated with Interstitial Lung Abnormality Progression and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **200(2)**: 175-83 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30673508>.
510. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; **75(5)**: 397-415 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9447774>.
511. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017; **50(5)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191952>.
512. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170(11)**: 1172-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306534>.
513. Guerra B, Haile SR, Lamprecht B, et al. Large-scale external validation and comparison of prognostic models: an application to chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2018; **16(1)**: 33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29495970>.
514. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; **350(10)**: 1005-12 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14999112>.
515. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, 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)**: 1189-95 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797160>.
516. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, 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)**: 704-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716962>.
517. 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)**: 1195-204 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30592902>.
518. Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016; **47(2)**: 410-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26828055>.
519. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018; **52(6)**: 1801219 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190269>.
520. Montes de Oca M. Smoking Cessation/Vaccinations. *Clin Chest Med* 2020; **41(3)**: 495-512 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800202>.
521. Willemsse 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)**: 464-76 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15065840>.
522. Bauer CMT, Morissette MC, Stampfli MR. The influence of cigarette smoking on viral infections: translating bench science to impact COPD pathogenesis and acute exacerbations of COPD clinically. *Chest* 2013; **143(1)**: 196-206 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23276842>.
523. Crowley TJ, Macdonald MJ, Walter MI. Behavioral anti-smoking trial in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; **119(2)**: 193-204 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7659767>.
524. Jimenez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; **119(5)**: 1365-70 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11348940>.
525. 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)**: 1043-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17040932>.
526. Wagena EJ, Arrindell WA, Wouters EF, van Schayck CP. Are patients with COPD psychologically distressed? *Eur Respir J* 2005; **26(2)**: 242-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055871>.
527. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27545342>.
528. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax* 2010; **65(8)**: 711-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685746>.
529. Wei X, Guo K, Shang X, et al. Effects of different interventions on smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease

- patients: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2022; **136**: 104362 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36206617>.
530. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991; **86(9)**: 1119-27 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1932883>.
531. John U, Meyer C, Schumann A, et al. A short form of the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence and the Heaviness of Smoking Index in two adult population samples. *Addict Behav* 2004; **29(6)**: 1207-12 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15236824>.
532. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26842828>.
533. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA* 2000; **283(24)**: 3244-54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10866874>.
534. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel s, and consortium representatives,. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; **28**: 3244-54
535. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco U, Dependence Update Panel L, 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)**: 158-76 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18617085>.
536. Glynn TJ, Manley M, Smoking T, Cancer P. How to help your patients stop smoking: a National Cancer Institute manual for physicians. [Bethesda, Md.]: Smoking, Tobacco, and Cancer Program, Division of Cancer Prevention and Control, National Cancer Institute, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1990.
537. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2013(5)**: CD000165 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728631>.
538. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009; **34(3)**: 634-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19357145>.
539. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; **125(6)**: 2011-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189916>.
540. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437444>.
541. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003; **86(6)**: 497-508 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12924797>.
542. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; **331(12)**: 778-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8065407>.
543. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; **58(RR-8)**: 1-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644442>.
544. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; **169(1)**: 68-76 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8277200>.
545. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998; **52(2)**: 120-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9578860>.
546. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed* 2013; **111(2)**: 507-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769164>.
547. Kobayashi M, Plishvili T, Farrar JL, et al. Pneumococcal Vaccine for Adults Aged >=19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep* 2023; **72(3)**: 1-39 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37669242>.
548. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **(11)**: CD001390 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21069668>.
549. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28116747>.
550. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; **61(3)**: 189-95 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16227328>.
551. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012; **55(5)**: e35-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22652582>.
552. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; **372(12)**: 1114-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25785969>.
553. Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci Rep* 2021; **11(1)**: 15948 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34354113>.

554. Ofori-Anyinam O, Leroux-Roels G, Drame M, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine co-administered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus separate administration, in adults >=50years of age: Results from a phase III, randomized, non-inferiority trial. *Vaccine* 2017; **35(46): 6321-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28987445>.
555. Walsh EE, Perez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023; **388(16): 1465-77** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37018468>.
556. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023; **388(7): 595-608** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36791160>.
557. Cong B, Dighero I, Zhang T, Chung A, Nair H, Li Y. Understanding the age spectrum of respiratory syncytial virus associated hospitalisation and mortality burden based on statistical modelling methods: a systematic analysis. *BMC Med* 2023; **21(1): 224** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37365569>.
558. Melgar M, Britton A, Roper LE, 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** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37471262>.
559. Centers for Disease Control and Prevention Mortality and Morbidity Weekly Report. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019, online article available here: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.htm> [accessed Oct 2023].
560. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Disease including Asthma and Adult Vaccination, 2016, online information available here: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/lung-disease.html> [accessed Oct 2023].
561. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021; **385(15): 1355-71** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34496194>.
562. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019; **20(1): 238** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31666084>.
563. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186(10): 975-81** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997207>.
564. Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; **42(3): 636-46** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23766334>.
565. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **12(12): CD012620** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521694>.
566. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; **383(1): 35-48** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32579807>.
567. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **4(4): CD008989** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22513969>.
568. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **385(9971): 857-66** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25684586>.
569. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194(5): 559-67**
570. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; **50(1):** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679611>.
571. Albert RK, Connert J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; **365(8): 689-98** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21864166>.
572. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189(12): 1503-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24779680>.
573. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198(3): 329-39** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29779416>.
574. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196(9): 1219-21** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28306321>.
575. Capstick T, Atack K, The Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. The Leeds Inhaler Device Guide: Inhaler Technique Instructions for Healthcare Professionals and Patients. 1st Edition. Available at <https://www.cpw.org/wp-content/uploads/sites/128/2022/03/4-Leeds-Inhaler-Device-Instruction-Guide-vs-11-Final.pdf> [accessed Oct 2023]. 2018:
576. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; **37(6): 1308-31** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310878>.
577. Asthma + Lung UK. Using your inhalers. Available at <https://www.asthma.org.uk/advice/inhalers-medicines-treatments/using-inhalers/> [accessed Oct 2023].
578. Janknegt R, Kooistra J, Metting E, Dekhuijzen R. Rational selection of inhalation devices in the treatment of chronic obstructive

- pulmonary disease by means of the System of Objectified Judgement Analysis (SOJA). *Eur J Hosp Pharm* 2021; **28(2)**: e4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920532>.
579. Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H. Handling forces for the use of different inhaler devices. *Int J Pharm* 2019; **560**: 315-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711617>.
580. Klijn SL, Hilgsmann M, Evers S, Roman-Rodriguez M, van der Molen T, van Boven JFM. Effectiveness and success factors of educational inhaler technique interventions in asthma & COPD patients: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; **27(1)**: 24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408742>.
581. Pernigotti D, Stonham C, Panigone S, et al. Reducing carbon footprint of inhalers: analysis of climate and clinical implications of different scenarios in five European countries. *BMJ Open Respir Res* 2021; **8(1)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34872967>.
582. Carpenter DM, Roberts CA, Sage AJ, George J, Horne R. A Review of Electronic Devices to Assess Inhaler Technique. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; **17(3)**: 17 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28290015>.
583. Chan AH, Harrison J, Black PN, Mitchell EA, Foster JM. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: a practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; **3(3)**: 335-49 e1-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25840665>.
584. Bowler R, Allinder M, Jacobson S, et al. Real-world use of rescue inhaler sensors, electronic symptom questionnaires and physical activity monitors in COPD. *BMJ Open Respir Res* 2019; **6(1)**: e000350 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956796>.
585. J WHK, Wouters H, Bosnic-Anticevich S, et al. Factors associated with health status and exacerbations in COPD maintenance therapy with dry powder inhalers. *NPJ Prim Care Respir Med* 2022; **32(1)**: 18 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35618739>.
586. Clark AR, Weers JG, Dhand R. The Confusing World of Dry Powder Inhalers: It Is All About Inspiratory Pressures, Not Inspiratory Flow Rates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2020; **33(1)**: 1-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613682>.
587. Mahler DA, Halpin DMG. Peak Inspiratory Flow as a Predictive Therapeutic Biomarker in COPD. *Chest* 2021; **160(2)**: 491-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812852>.
588. Leving MT, van Boven JFM, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Suboptimal Peak Inspiratory Flow and Critical Inhalation Errors are Associated with Higher COPD-Related Healthcare Costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 2401-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36185173>.
589. Halpin DMG, Worsley S, Ismaila AS, et al. INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. *ERJ Open Res* 2021; **7(2)**: 00950-2020 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34109236>.
590. Souza ML, Meneghini AC, Ferraz E, Vianna EO, Borges MC. Knowledge of and technique for using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. *J Bras Pneumol* 2009; **35(9)**: 824-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19820807>.
591. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; **105(6)**: 930-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21367593>.
592. Sanchis J, Gich I, Pedersen S, Aerosol Drug Management Improvement T. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest* 2016; **150(2)**: 394-406 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27060726>.
593. Cho-Reyes S, Celli BR, Dembek C, Yeh K, Navaie M. Inhalation Technique Errors with Metered-Dose Inhalers Among Patients with Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of U.S. Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; **6(3)**: 267-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342732>.
594. van der Palen J, Klein JJ, Schildkamp AM. Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use. *J Asthma* 1998; **35(2)**: 147-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9576140>.
595. van der Palen J, van der Valk P, Goosens M, Groothuis-Oudshoorn K, Brusse-Keizer M. A randomised cross-over trial investigating the ease of use and preference of two dry powder inhalers in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; **10(9)**: 1171-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23815552>.
596. Van Der Palen J, Eijsvogel MM, Kuipers BF, Schipper M, Vermue NA. Comparison of the Diskus inhaler and the Handihaler regarding preference and ease of use. *J Aerosol Med* 2007; **20(1)**: 38-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17388751>.
597. van der Palen J, Klein JJ, Kerckhoff AH, van Herwaarden CL. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; **50(11)**: 1183-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8553275>.
598. van der Palen J, Ginko T, Kroker A, et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; **10(8)**: 1023-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23745954>.
599. Pascual S, Feimer J, De Soya A, et al. Preference, satisfaction and critical errors with Genuair and Breezhaler inhalers in patients with COPD: a randomised, cross-over, multicentre study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; **25**: 15018 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25927321>.
600. Yawn BP, Colice GL, Hodder R. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; **7**: 495-502 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22888221>.
601. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195(10)**: 1333-43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27409253>.
602. Clark B, Wells BJ, Saha AK, et al. Low Peak Inspiratory Flow Rates are Common Among COPD Inpatients and are Associated with Increased Healthcare Resource Utilization: A Retrospective Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 1483-94 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35791340>.
603. Barbara S, Kritikos V, Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique: does age matter? A systematic review. *Eur Respir Rev* 2017; **26(146)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212836>.
604. Gray SL, Williams DM, Pulliam CC, Sirgo MA, Bishop AL, Donohue JF. Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. *Arch Intern Med* 1996; **156(9)**: 984-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8624178>.
605. Maricoto T, Santos D, Carvalho C, Teles I, Correia-de-Sousa J, Taborda-Barata L. Assessment of Poor Inhaler Technique in Older Patients with Asthma or COPD: A Predictive Tool for Clinical Risk and Inhaler Performance. *Drugs Aging* 2020; **37(8)**: 605-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602039>.

606. Barrons R, Pegram A, Borries A. Inhaler device selection: special considerations in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health Syst Pharm* 2011; **68(13)**: 1221-32 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21690428>.
607. Ho SF, MS OM, Steward JA, Brey P, Burr ML. Inhaler technique in older people in the community. *Age Ageing* 2004; **33(2)**: 185-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14960436>.
608. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. *Clin Pharmacokinet* 2004; **43(6)**: 349-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15086274>.
609. Mitchell JP, Nagel MW. Valved holding chambers (VHCs) for use with pressurised metered-dose inhalers (pMDIs): a review of causes of inconsistent medication delivery. *Prim Care Respir J* 2007; **16(4)**: 207-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625786>.
610. Dantic DE. A critical review of the effectiveness of „teach-back“ technique in teaching COPD patients self-management using respiratory inhalers. *Health Educ J* 2014; **73**: 41-50
611. Jia X, Zhou S, Luo D, Zhao X, Zhou Y, Cui YM. Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2020; **45(5)**: 904-17 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107837>.
612. Willard-Grace R, Chirinos C, Wolf J, et al. Lay Health Coaching to Increase Appropriate Inhaler Use in COPD: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med* 2020; **18(1)**: 5-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31937527>.
613. Sulaiman I, Greene G, MacHale E, et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2018; **51(1)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29301919>.
614. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **188(8)**: e13-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127811>.
615. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary R. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; **47(5)**: 1336-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132269>.
616. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: AN OFFICIAL STATEMENT FROM THE AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; **36(2)**: 75-83 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26906147>.
617. Stone PW, Hickman K, Steiner MC, Roberts CM, Quint JK, Singh SJ. Predictors of Referral to Pulmonary Rehabilitation from UK Primary Care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 2941-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33235443>.
618. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology* 2017; **22(4)**: 800-19 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28339144>.
619. Wootton SL, Hill K, Alison JA, et al. Effects of Ongoing Feedback During a 12-Month Maintenance Walking Program on Daily Physical Activity in People with COPD. *Lung* 2019; **197(3)**: 315-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982940>.
620. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; **47(12)**: 1019-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1494764>.
621. Dowson C, Laing R, Barraclough R, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001; **114(1141)**: 447-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11700772>.
622. Kunik ME, Veazey C, Cully JA, et al. COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptoms of depression and anxiety in COPD patients: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2008; **38(3)**: 385-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17922939>.
623. Blackstock FC, Webster KE, McDonald CF, Hill CJ. Comparable improvements achieved in chronic obstructive pulmonary disease through pulmonary rehabilitation with and without a structured educational intervention: a randomized controlled trial. *Respirology* 2014; **19(2)**: 193-202 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24261584>.
624. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; **48(1)**: 46-54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27076595>.
625. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980; **46(2)**: 23-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7392019>.
626. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991; **16(4)**: 199-202 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1852971>.
627. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **2005(4)**: CD001744 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16235285>.
628. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016; **375(17)**: 1617
629. Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **11(11)**: CD006429 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27886372>.
630. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, 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-e41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185464>.
631. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J* 2019; **53(5)**: 1802429 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880289>.
632. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011; **66 Suppl 1**: i1-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21856702>.
633. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung

- disease. *Chest* 1992; **101(3): 638-41** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1541125>.
634. Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC, Ryg M, Skjongsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012; **67(11): 964-9** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22767877>.
635. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjongsberg 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): 635-9** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10780752>.
636. Raveling T, Vonk J, Struik FM, et al. Chronic non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **8(8): CD002878** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34368950>.
637. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2013(6): CD002878** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23766138>.
638. Srivali N, Thongprayoon C, Tangpanithandee S, Cheungpasitporn W, Won C. The use of continuous positive airway pressure in COPD-OSA overlap syndrome: A systematic review. *Sleep Med* 2023; **108: 55-60** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37336060>.
639. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182(3): 325-31** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378728>.
640. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: „Don't think twice, it's alright!". *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185(2): 121-3** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22246701>.
641. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185(2): 152-9** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22016446>.
642. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2014; **174(12): 1982-93** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25347545>.
643. Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS, et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020; **323(5): 455-65** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016309>.
644. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; **317(21): 2177-86** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528348>.
645. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014; **108(5): 722-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24702885>.
646. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Sleep Med* 2015; **11(6): 663-70** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25766720>.
647. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; **20(3): 529-38** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12358325>.
648. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2(9): 698-705** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066329>.
649. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; **69(9): 826-34** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24781217>.
650. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; **118(6): 1582-90** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11115443>.
651. White DP, Criner GJ, Dreher M, et al. The role of noninvasive ventilation in the management and mitigation of exacerbations and hospital admissions/readmissions for the patient with moderate to severe COPD (multimedia activity). *Chest* 2015; **147(6): 1704-5** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033131>.
652. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; **326(7382): 185** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12543832>.
653. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; **30(2): 293-306** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17459893>.
654. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006; **130(1): 133-42** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16840393>.
655. Johnson-Warrington V, Mitchell KE, Singh SJ. Is a practice incremental shuttle walk test needed for patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to hospital for an acute exacerbation? *Respiration* 2015; **90(3): 206-10** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406442>.
656. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192(11): 1373-86** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26623686>.
657. Janjua S, Pike KC, Carr R, Coles A, Fortescue R, Batavia M. Interventions to improve adherence to pharmacological therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **9(9): CD013381** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34496032>.
658. American Academy of H, Palliative M, Center to Advance Palliative C, et al. National Consensus Project for Quality Palliative Care:

- Clinical Practice Guidelines for quality palliative care, executive summary. *J Palliat Med* 2004; **7(5)**: 611-27 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15588352>.
659. Au DH, Udris EM, Fihn SD, McDonell MB, Curtis JR. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med* 2006; **166(3)**: 326-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16476873>.
660. Levy MH, Adolph MD, Back A, et al. Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; **10(10)**: 1284-309 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23054879>.
661. Morrison RS, Maroney-Galin C, Kralovec PD, Meier DE. The growth of palliative care programs in United States hospitals. *J Palliat Med* 2005; **8(6)**: 1127-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16351525>.
662. Han MK, Martinez CH, Au DH, et al. Meeting the challenge of COPD care delivery in the USA: a multiprovider perspective. *Lancet Respir Med* 2016; **4(6)**: 473-526 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27185520>.
663. Ambrosino N, Fracchia C. Strategies to relieve dyspnoea in patients with advanced chronic respiratory diseases. A narrative review. *Pulmonology* 2019; **25(5)**: 289-98 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129045>.
664. 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)**: 1079-92 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803110>.
665. Rocker GM, Simpson AC, Joanne Young B, et al. Opioid therapy for refractory dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: patients' experiences and outcomes. *CMAJ Open* 2013; **1(1)**: E27-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25077099>.
666. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2011; **18(2)**: 69-78 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499589>.
667. Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G, Jr., Umpierre D, Arena R, Chiappa GR. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients. *Respir Med* 2014; **108(4)**: 609-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24418570>.
668. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, Lynch A, Booth S. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; **39(5)**: 831-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20471544>.
669. Marchetti N, Lammi MR, Travaline JM, Ciccolella D, Civic B, Criner GJ. Air Current Applied to the Face Improves Exercise Performance in Patients with COPD. *Lung* 2015; **193(5)**: 725-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26255060>.
670. Ekström M, Ferreira D, Chang S, 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)**: 2022-32 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36413230>.
671. Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N, et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. *Eur Respir J* 2017; **50(4)**: 1701235 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051274>.
672. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201(9)**: e56-e69 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283960>.
673. 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)**: 492-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25472664>.
674. von Trott P, Oei SL, Ramsenthaler C. Acupuncture for Breathlessness in Advanced Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2020; **59(2)**: 327-38 e3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31539602>.
675. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2(12)**: 979-87 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465642>.
676. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD007354 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091630>.
677. Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD005623 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425927>.
678. Putcha N, Anzueto AR, Calverley PMA, 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)**: 204-13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406915>.
679. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **12**: CD000998 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235577>.
680. Gouzi F, Maury J, Heraud N, et al. Additional Effects of Nutritional Antioxidant Supplementation on Peripheral Muscle during Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Randomized Controlled Trial. *Oxid Med Cell Longev* 2019; **2019**: 5496346 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178967>.
681. van Beers M, Rutten-van Molken M, van de Boel C, et al. Clinical outcome and cost-effectiveness of a 1-year nutritional intervention programme in COPD patients with low muscle mass: The randomized controlled NUTRAIN trial. *Clin Nutr* 2020; **39(2)**: 405-13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954363>.
682. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014; **23(133)**: 345-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176970>.
683. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25547641>.
684. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **1**: **CD008427** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22258985>.
685. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; **330(7498)**: **1007-11** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15860828>.
686. Eriksen N, Vestbo J. Management and survival of patients admitted with an exacerbation of COPD: comparison of two Danish patient cohorts. *Clin Respir J* 2010; **4(4)**: **208-14** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20887343>.
687. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; **124(2)**: **459-67** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12907529>.
688. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; **7**: **571-6** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23055707>.
689. Disler RT, Green A, Luckett T, et al. Experience of advanced chronic obstructive pulmonary disease: metasynthesis of qualitative research. *J Pain Symptom Manage* 2014; **48(6)**: **1182-99** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24780181>.
690. Halpin DMG, Seamark DA, Seamark CJ. Palliative and end-of-life care for patients with respiratory diseases. *Eur Respir Monograph* 2009; **43**: **327-53**
691. Patel K, Janssen DJ, Curtis JR. Advance care planning in COPD. *Respirology* 2012; **17(1)**: **72-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008225>.
692. Pinnock H, Kendall M, Murray SA, et al. Living and dying with severe chronic obstructive pulmonary disease: multi-perspective longitudinal qualitative study. *BMJ* 2011; **342**: **d142** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21262897>.
693. Weber C, Stirnemann J, Herrmann FR, Pautex S, Janssens JP. Can early introduction of specialized palliative care limit intensive care, emergency and hospital admissions in patients with severe and very severe COPD? a randomized study. *BMC Palliat Care* 2014; **13**: **47** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25927907>.
694. Ek K, Andershed B, Sahlberg-Blom E, Ternstedt BM. „The unpredictable death“—The last year of life for patients with advanced COPD: Relatives' stories. *Palliat Support Care* 2015; **13(5)**: **1213-22** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315360>.
695. National Hospice and Palliative Care Organization. Web Page. 2019. <http://www.nhpco.org> (accessed Oct 2022).
696. Whittaker H, Rothnie KJ, Quint JK. Cause-specific mortality in COPD subpopulations: a cohort study of 339 647 people in England. *Thorax* 2023: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37328279>.
697. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; **356(8)**: **775-89** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17314337>.
698. Vestbo J, Anderson J, Brook RD, et al. The Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur Respir J* 2013; **41(5)**: **1017-22** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23018908>.
699. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; **142(4)**: **233-9** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15710956>.
700. Lu HY, Chen CF, Lee DL, Tsai YJ, Lin PC. Effects of Early Pulmonary Rehabilitation on Hospitalized Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; **18**: **881-93** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37215744>.
701. Ryrso CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2018; **18(1)**: **154** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30219047>.
702. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): **CD005305** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975749>.
703. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **12(12)**: **Cd005305** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27930803>.
704. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *JAMA* 2020; **323(18)**: **1813-23** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396181>.
705. NOTT Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; **93(3)**: **391-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6776858>.
706. MRC 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)**: **681-6** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6110912>.
707. Lacasse Y, Casaburi R, Sliwinski 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)**: **1029-37** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35817074>.
708. Park SY, Yoo KH, Park YB, et al. The Long-term Efficacy of Domiciliary Noninvasive Positive-Pressure Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2022; **85(1)**: **47-55** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34775737>.
709. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; **64(7)**: **561-6** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19213769>.
710. Vock DM, Durheim MT, Tsuang WM, et al. Survival Benefit of Lung Transplantation in the Modern Era of Lung Allocation. *Ann Am Thorac Soc* 2017; **14(2)**: **172-81** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27779905>.

711. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **2003(2)**: **CD002999** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12804448>.
712. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **3(3)**: **CD008286** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009521>.
713. Okuyemi KS, Nollen NL, Ahluwalia JS. Interventions to facilitate smoking cessation. *Am Fam Physician* 2006; **74(2)**: **262-71** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16883923>.
714. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking Cessation: information for specialists. Rockville, MD; 1996.
715. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol* 2017; **91(4)**: **1565-94** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27699443>.
716. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; **382(9905)**: **1629-37** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24029165>.
717. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. E-cigarettes compared with nicotine replacement therapy within the UK Stop Smoking Services: the TEC RCT. *Health Technol Assess* 2019; **23(43)**: **1-82** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434605>.
718. 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)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35321930>.
719. Morphet K, Fraser D, Borland R, et al. A Pragmatic Randomized Comparative Trial of e-Cigarettes and Other Nicotine Products for Quitting or Long-Term Substitution in Smokers. *Nicotine Tob Res* 2022; **24(7)**: **1079-88** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34929031>.
720. Walker N, Parag V, Verbiest M, Laking G, Laugesen M, Bullen C. Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2020; **8(1)**: **54-64** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515173>.
721. He T, Oks M, Esposito M, Steinberg H, Makaryus M. „Tree-in-Bloom“: Severe Acute Lung Injury Induced by Vaping Cannabis Oil. *Ann Am Thorac Soc* 2017; **14(3)**: **468-70** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28248584>.
722. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of Vaping-Associated Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; **381(15)**: **1486-7** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491070>.
723. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med* 2020; **382(10)**: **903-16** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491072>.
724. Centers for Disease Control and Prevention; U.S. Department of Health & Human Services. Outbreak of Lung Injury Associated with E-Cigarette Use, or Vaping [https://www.cdc.gov/tobacco/basic\\_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html](https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html) [accessed Oct 2023].
725. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020; **382(8)**: **697-705** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860793>.
726. Garcia-Arcos I, Geraghty P, Baumlin N, et al. Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner. *Thorax* 2016; **71(12)**: **1119-29** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558745>.
727. Higham A, Bostock D, Booth G, Dungwa JV, Singh D. The effect of electronic cigarette and tobacco smoke exposure on COPD bronchial epithelial cell inflammatory responses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: **989-1000** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29615835>.
728. Higham A, Rattray NJ, Dewhurst JA, et al. Electronic cigarette exposure triggers neutrophil inflammatory responses. *Respir Res* 2016; **17(1)**: **56** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184092>.
729. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One* 2015; **10(2)**: **e0116732** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25658421>.
730. Reidel B, Radicioni G, Clapp PW, et al. E-Cigarette Use Causes a Unique Innate Immune Response in the Lung, Involving Increased Neutrophilic Activation and Altered Mucin Secretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197(4)**: **492-501** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053025>.
731. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019; **366**: **I5275** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570493>.
732. Xie W, Kathuria H, Galitsatos P, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Incident Respiratory Conditions Among US Adults From 2013 to 2018. *JAMA Netw Open* 2020; **3(11)**: **e2020816** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180127>.
733. Bowler RP, Hansel NN, Jacobson S, et al. Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts. *J Gen Intern Med* 2017; **32(12)**: **1315-22** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28884423>.
734. Li J, Hui X, Fu J, Ahmed MM, Yao L, Yang K. Electronic cigarettes versus nicotine-replacement therapy for smoking cessation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Tob Induc Dis* 2022; **20**: **90** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36339933>.
735. Jimenez Ruiz CA, Ramos Pinedo A, Cicero Guerrero A, Mayayo Ulibarri M, Cristobal Fernandez M, Lopez Gonzalez G. Characteristics of COPD smokers and effectiveness and safety of smoking cessation medications. *Nicotine Tob Res* 2012; **14(9)**: **1035-9** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22345320>.
736. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; **320(7245)**: **1297-303** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10807619>.
737. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; **272(19)**: **1497-505** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966841>.

738. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; **340(25)**: 1948-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379018>.
739. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **353(9167)**: 1819-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10359405>.
740. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; **359(15)**: 1543-54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18836213>.
741. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, et al. Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203(6)**: 689-98 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966751>.
742. World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, online document available here: <https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-pen-disease-interventions-for-primary-health-care> [accessed Oct 2023].
743. O'Donnell DE, Sciarba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; **130(3)**: 647-56 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16963658>.
744. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable „fixed“ airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138(3)**: 624-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3202416>.
745. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; **5(6)**: 659-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1628722>.
746. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; **297(6662)**: 1506-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3147048>.
747. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; **139(5)**: 1188-91 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2523681>.
748. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; **4(4)**: 415-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1830277>.
749. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138(4)**: 850-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2462383>.
750. Donohue JF, Anzueto A, Brooks J, Mehta R, Kalberg C, Crater G. A randomized, double-blind dose-ranging study of the novel LAMA GSK573719 in patients with COPD. *Respir Med* 2012; **106(7)**: 970-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22498110>.
751. Donohue JF, Kalberg C, Shah P, et al. Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Pharmacol* 2014; **54(11)**: 1214-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24895108>.
752. Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The risks and benefits of indacaterol--the FDA's review. *N Engl J Med* 2011; **365(24)**: 2247-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22168640>.
753. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; **86(4)**: 317-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1448587>.
754. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987; **91(6)**: 804-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3556051>.
755. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD001495 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519559>.
756. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013; **107(6)**: 848-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23490225>.
757. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **10(10)**: CD010177 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127118>.
758. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013; **13**: 26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23617268>.
759. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **1(1)**: CD010139 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25575340>.
760. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via RespiMat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 697-714 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25045258>.
761. Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; **26(2)**: 256-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23232038>.
762. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990; **98(4)**: 811-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2209135>.
763. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993; **14(6)**: 744-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8325299>.
764. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease.

- Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160(3)**: 1028-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10471636>.
765. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat(R) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *COPD* 2015; **12(5)**: 484-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25692310>.
766. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; **65(6)**: 473-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20522841>.
767. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; **8(4)**: 479-501 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109098>.
768. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
769. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **2006(3)**: CD006101 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856113>.
770. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily acridinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012; **40(4)**: 830-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22441743>.
771. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2014(7)**: CD009285 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25046211>.
772. Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC, et al. The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2022; **31(164)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35508331>.
773. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; **3(1)**: 127-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18488436>.
774. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; **127(3)**: 809-17 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15764761>.
775. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; **364(12)**: 1093-103 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21428765>.
776. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; **1(7)**: 524-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461613>.
777. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; **16(2)**: 97-105 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20019615>.
778. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; **64(6-7)**: 457-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10069510>.
779. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; **130(6)**: 1695-703 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17166984>.
780. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166(3)**: 333-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12153966>.
781. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; **363(12)**: 1097-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843240>.
782. Verhamme KM, Afonso A, Romão S, Stricker BC, Brusselle GG, Sturkenboom MC. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; **42(3)**: 606-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23520322>.
783. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; **369(16)**: 1491-501 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992515>.
784. Packe GE, Cayton RM, Mashhoudi N. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. *Lancet* 1984; **2(8404)**: 691 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6147708>.
785. Mulpeter KM, Walsh JB, O'Connor M, O'Connell F, Burke C. Ocular hazards of nebulized bronchodilators. *Postgrad Med J* 1992; **68(796)**: 132-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1533281>.
786. Hall SK. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined beta-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994; **23(4)**: 884-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8161065>.
787. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; **9(2)**: 311-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3292130>.
788. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; **48(3)**: 227-32 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8497820>.
789. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988; **9(2)**: 325-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3292131>.
790. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2002(4)**: CD003902 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519617>.
791. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; **119(6)**: 1661-70 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11399688>.
792. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; **33(2)**: 152-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11399688>.

- [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17724534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17724534).
793. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest* 2016; **150(1)**: 123-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107490>.
794. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; **11(5)**: 603-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16916334>.
795. Devereux G, Cotton S, Fielding S, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; **320(15)**: 1548-59 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326124>.
796. Jenkins CR, Wen FQ, Martin A, et al. The effect of low-dose corticosteroids and theophylline on the risk of acute exacerbations of COPD: the TASCs randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2021; **57(6)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334939>.
797. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; **23(4)**: 257-67 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381630>.
798. Ray R, Tombs L, Naya I, Compton C, Lipson DA, Boucot I. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umeclidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: A pooled post hoc analysis of seven clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; **57**: 101802 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31096036>.
799. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; **65(5)**: 354-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9782217>.
800. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; **6(1)**: 17-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19229704>.
801. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **10(10)**: CD008989 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26490945>.
802. Halpin DMG, Rothnie KJ, Banks V, et al. Comparative Adherence and Persistence of Single- and Multiple-Inhaler Triple Therapies Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in an English Real-World Primary Care Setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 2417-29 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36185170>.
803. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J* 2012; **21(1)**: 101-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22222945>.
804. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; **43(6)**: 1599-609 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24176997>.
805. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; **109(10)**: 1312-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320402>.
806. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015; **16(1)**: 92 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233481>.
807. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017; **152(6)**: 1169-78 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28720336>.
808. Vogelmeier CF, Kerwin EM, Bjermer LH, et al. Impact of baseline COPD symptom severity on the benefit from dual versus mono-bronchodilators: an analysis of the EMAX randomised controlled trial. *Thorax* 2020; **75(14)**: 1753-1760 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33167780>.
809. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192(9)**: 1068-79 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177074>.
810. Bai C, Ichinose M, Lee SH, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 3329-39 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29200840>.
811. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; **1(3)**: 199-209 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429126>.
812. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; **6(5)**: 337-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605624>.
813. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; **374(23)**: 2222-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181606>.
814. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice. *Chest* 2019; **155(6)**: 1158-65 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922950>.
815. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013; **12(7)**: 543-59 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23977698>.
816. Boardman C, Chachi L, Gavrila A, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; **29(2)**: 129-43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25218650>.
817. Sonnex K, Alleemudder H, Knaggs R. Impact of smoking status on the efficacy of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ Open* 2020; **10(4)**: e037509 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300001>.
818. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane*

- Database Syst Rev* 2012; **2012(7)**: CD002991 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786484>.
819. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **387(10030)**: 1817-26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27203508>.
820. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197(1)**: 47-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737971>.
821. Suissa S, Dell'Aniello S, Gonzalez AV, Ernst P. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2020; **55(2)**: 1901720 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31744837>.
822. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012(9)**: CD006829 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972099>.
823. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2013(8)**: CD006826 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23990350>.
824. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; **375(13)**: 1253-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27593504>.
825. Beech AS, Lea S, Kolsum U, et al. Bacteria and sputum inflammatory cell counts; a COPD cohort analysis. *Respir Res* 2020; **21(1)**: 289 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131502>.
826. Dicker AJ, Huang JTJ, Loneragan M, et al. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2021; **147(1)**: 158-67 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353489>.
827. Wang Z, Locantore N, Haldar K, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203(12)**: 1488-502 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332995>.
828. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, et al. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection, and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Network Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201(9)**: 1078-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31922913>.
829. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195(9)**: 1189-97 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28278391>.
830. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4(5)**: 390-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27066739>.
831. Leitao Filho FS, Takiguchi H, Akata K, et al. Effects of Inhaled Corticosteroid/Long-Acting beta(2)-Agonist Combination on the Airway Microbiome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial (DISARM). *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **204(10)**: 1143-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464242>.
832. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; **1(3)**: 210-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429127>.
833. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12(1)**: 27-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25490706>.
834. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med* 2017; **131**: 27-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947039>.
835. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; **4(9)**: 731-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460163>.
836. Johnell O, Paūwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; **19(6)**: 1058-63 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12108857>.
837. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; **136(6)**: 1456-65 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581353>.
838. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; **66(8)**: 699-708 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21602540>.
839. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; **123(11)**: 1001-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870201>.
840. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009; **116(4)**: 652-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243828>.
841. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; **68(3)**: 256-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22781123>.
842. Dong YH, Chang CH, Wu FL, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; **145(6)**: 1286-97 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24504044>.
843. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013; **68(12)**:

- 1105-13** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23749841>.
844. Castellana G, Castellana M, Castellana C, et al. Inhaled Corticosteroids And Risk Of Tuberculosis In Patients With Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Non-randomized Studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: **2219-27** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576118>.
845. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013; **22(1)**: **92-100** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23135217>.
846. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD--a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; **12(1)**: **107** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21838890>.
847. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166(10)**: **1358-63** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12406823>.
848. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; **60(6)**: **480-7** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15923248>.
849. Kunz LIZ, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; **148(2)**: **389-96** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25836351>.
850. Magnussen H, Disse B, Rodríguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; **371(14)**: **1285-94** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25196117>.
851. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: **2207-17** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527869>.
852. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180(8)**: **741-50** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644045>.
853. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of „triple“ therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; **63(7)**: **592-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18245142>.
854. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; **106(3)**: **382-9** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975275>.
855. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; **106(1)**: **91-101** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22040533>.
856. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; **70(6)**: **519-27** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25841237>.
857. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196(4)**: **438-46** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375647>.
858. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016; **13(1)**: **1-10** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451734>.
859. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **388(10048)**: **963-73** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27598678>.
860. Bardsley S, Criner GJ, Halpin DMG, et al. Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus dual therapy in current and former smokers with COPD: IMPACT trial post hoc analysis. *Respir Med* 2022; **205**: **107040** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36470149>.
861. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2018; **52(6)**: **1801230** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209195>.
862. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201(12)**: **1508-16** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162970>.
863. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; **103(7)**: **975-94** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19372037>.
864. 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; (9): **CD001288** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178099>.
865. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; **109(5)**: **1156-62** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8625660>.
866. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162(1)**: **174-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10903238>.
867. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011; **163(1)**: **53-67** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21232047>.
868. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; **374(9691)**: **685-94** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716960>.
869. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; **374(9691)**: **695-703** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716960>.

- [nlm.nih.gov/19716961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716961).
870. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **11(11)**: **CD002309** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24190161>.
871. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961; **2(5258)**: **979-85** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13894512>.
872. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960; **1(5169)**: **297-303** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13824401>.
873. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969; **4(5678)**: **265-9** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4899454>.
874. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (11): **CD009764** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24288145>.
875. Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; **10(3)**: **e0121257** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25812085>.
876. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178(11)**: **1139-47** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18723437>.
877. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2(5)**: **361-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24746000>.
878. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; **11(1)**: **10** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20109213>.
879. Allinson JP, Vlies BH, Brill SE, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Long-Term Doxycycline Therapy on Exacerbation Rate in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208(5)**: **549-58** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37450935>.
880. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; **24(137)**: **451-61** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324807>.
881. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): **CD001287** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222376>.
882. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; **50(4)**: **PA675** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025888>.
883. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res* 2019; **20(1)**: **104** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133026>.
884. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **5(5)**: **CD001287** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107966>.
885. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; **377(17)**: **1613-29** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893134>.
886. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019; **381(11)**: **1023-34** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112385>.
887. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* 2023; **389(3)**: **205-14** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272521>.
888. 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)**: **477-86** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972156>.
889. 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)**: **829-34** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461616>.
890. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175(9)**: **926-34** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17290043>.
891. Fraser A, Poole P. Immunostimulants versus placebo for preventing exacerbations in adults with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; **11(11)**: **Cd013343** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36373977>.
892. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019; **381(24)**: **2304-14** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31633896>.
893. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; **370(23)**: **2201-10** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836125>.
894. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015; **70(1)**: **33-40** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349333>.
895. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; **156(2)**: **105-14** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250141>.
896. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; **74(4)**: **337-45** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630893>.
897. Rafiq R, Aleva FE, Schruppf JA, et al. Vitamin D supplementation in chronic obstructive pulmonary disease patients with low

- serum vitamin D: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2022; **116(2)**: 491-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35383823>.
898. World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action (2003) [edited by Eduardo Sabaté]. Online document available at <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682> [accessed Oct 2023].
899. Chen R, Gao Y, Wang H, Shang H, Xuan J. Association Between Adherence to Maintenance Medication in Patients with COPD and Acute Exacerbation Occurrence and Cost in China: A Retrospective Cohort Database Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 963-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32440108>.
900. Chrystyn H, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of patients' satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD. *Respir Med* 2014; **108(2)**: 358-65 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24209768>.
901. Ierodiakonou D, Sifaki-Pistolla D, Kampouraki M, et al. Adherence to inhalers and comorbidities in COPD patients. A cross-sectional primary care study from Greece. *BMC Pulm Med* 2020; **20(1)**: 253 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32977779>.
902. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, et al. Low use and adherence to maintenance medication in chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *J Gen Intern Med* 2015; **30(1)**: 51-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25245885>.
903. Moreira ATA, Pinto CR, Lemos ACM, Assuncao-Costa L, Souza GS, Martins Netto E. Evidence of the association between adherence to treatment and mortality among patients with COPD monitored at a public disease management program in Brazil. *J Bras Pneumol* 2021; **48(1)**: e20210120 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34909924>.
904. van Boven JF, Chavannes NH, van der Molen T, Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med* 2014; **108(1)**: 103-13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24070566>.
905. van Boven JF, Tommelein E, Boussery K, et al. Improving inhaler adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cost-effectiveness analysis. *Respir Res* 2014; **15(1)**: 66 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24929799>.
906. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009; **64(11)**: 939-43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19703830>.
907. Wisniewski D, Porzezinska M, Gruchala-Niedoszytko M, Niedoszytko M, Slominski JM, Jassem E. Factors influencing adherence to treatment in COPD patients and its relationship with disease exacerbations. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; **82(2)**: 96-104 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615193>.
908. Kim JA, Lim MK, Kim K, Park J, Rhee CK. Adherence to Inhaled Medications and Its Effect on Healthcare Utilization and Costs Among High-Grade Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clin Drug Investig* 2018; **38(4)**: 333-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29209982>.
909. Moradkhani B, Mollazadeh S, Niloofar P, Bashiri A, Oghazian MB. Association between medication adherence and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharm Health Care Sci* 2021; **7(1)**: 40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34775992>.
910. Bhattarai B, Walpola R, Mey A, Anoopkumar-Dukie S, Khan S. Barriers and Strategies for Improving Medication Adherence Among People Living With COPD: A Systematic Review. *Respir Care* 2020; **65(11)**: 1738-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576706>.
911. Unni EJ, Gupta S, Sternbach N. Using the Medication Adherence Reasons Scale (MAR-Scale) in asthma and chronic obstructive pulmonary disease to determine the extent and identify the reasons for non-adherence. *Respir Med* 2021; **179**: 106337 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33639405>.
912. Jarab AS, Mukattash TL. Exploring variables associated with medication non-adherence in patients with COPD. *Int J Clin Pharm* 2019; **41(5)**: 1202-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31468254>.
913. Montes de Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, et al. Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: The LASSYC study. *PLoS One* 2017; **12(11)**: e0186777 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29140978>.
914. Ngo CQ, Phan DM, Vu GV, et al. Inhaler Technique and Adherence to Inhaled Medications among Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Vietnam. *Int J Environ Res Public Health* 2019; **16(2)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634631>.
915. Shrestha R, Pant A, Shakya Shrestha S, Shrestha B, Gurung RB, Karmacharya BM. A Cross-Sectional Study of Medication Adherence Pattern and Factors Affecting the Adherence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2015; **13(49)**: 64-70 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620752>.
916. Rand CS. I took the medicine like you told me, doctor: Self-report of adherence with medical regimens. In: Stone A, ed. The science of self-report: implications for research and practice. Mahway, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2000: 257-76.
917. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; **42(3)**: 200-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076819>.
918. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax* 2008; **63(9)**: 831-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18728206>.
919. Swiatoniowska N, Chabowski M, Polanski J, Mazur G, Jankowska-Polanska B. Adherence to Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol* 2020; **1271**: 37-47 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016912>.
920. Le TT, Bjarnadottir M, Qato DM, Magder L, Zafari Z, Simoni-Wastila L. Prediction of treatment nonadherence among older adults with chronic obstructive pulmonary disease using Medicare real-world data. *J Manag Care Spec Pharm* 2022; **28(6)**: 631-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35621722>.
921. Totteborg SS, Lange P, Johnsen SP, Nielsen H, Ingebrigtsen TS, Thomsen RW. Socioeconomic inequalities in adherence to inhaled maintenance medications and clinical prognosis of COPD. *Respir Med* 2016; **119**: 160-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692139>.
922. Tabyshova A, Sooronbaev T, Akyzbekov A, et al. Medication availability and economic barriers to adherence in asthma and COPD patients in low-resource settings. *NPI Prim Care Respir Med* 2022; **32(1)**: 20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35637220>.
923. Bosnic-Anticevich S, Chrystyn H, Costello RW, et al. The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 59-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692139>.

- [nlm.nih.gov/28053517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28053517).
924. Gallefoss F, Bakke PS. Impact of patient education and self-management on morbidity in asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; **94(3)**: 279-87 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10783940>.
  925. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD* 2009; **6(3)**: 177-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19811373>.
  926. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158(1)**: 49-59 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9655706>.
  927. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160(5 Pt 1)**: 1468-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556107>.
  928. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; **33(6)**: 1345-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196813>.
  929. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med* 2017; **5(1)**: 51-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27916480>.
  930. Stockley RA, Edgar RG, Pillai A, Turner AM. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 1745-56 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27536086>.
  931. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185(3)**: 246-59 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21960536>.
  932. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2016; **3(3)**: 668-82 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848891>.
  933. Schildmann EK, Remi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease--a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011; **25(3)**: 209-18 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21806417>.
  934. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; **347(8999)**: 436-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8618485>.
  935. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; **42(4)**: 982-92 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429918>.
  936. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2(4)**: 293-300 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24717626>.
  937. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax* 1987; **42(11)**: 843-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3424265>.
  938. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; **59(11)**: 992-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15516478>.
  939. Alghamdi SM, Alsulayyim AS, Alasmari AM, et al. Oscillatory positive expiratory pressure therapy in COPD (O-COPD): a randomised controlled trial. *Thorax* 2023; **78(2)**: 136-43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35948418>.
  940. Coppolo DP, Schloss J, Suggett JA, Mitchell JP. Non-Pharmaceutical Techniques for Obstructive Airway Clearance Focusing on the Role of Oscillating Positive Expiratory Pressure (OPEP): A Narrative Review. *Pulm Ther* 2022; **8(1)**: 1-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34860355>.
  941. Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med* 2005; **99(1)**: 27-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15672845>.
  942. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med* 2011; **105(12)**: 1831-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018993>.
  943. Clarke SW, Lopez-Vidriero MT, Pavia D, Thomson ML. The effect of sodium 2-mercapto-ethane sulphonate and hypertonic saline aerosols on bronchial clearance in chronic bronchitis. *Br J Clin Pharmacol* 1979; **7(1)**: 39-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/104724>.
  944. Valderramas SR, Atallah AN. Effectiveness and safety of hypertonic saline inhalation combined with exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Care* 2009; **54(3)**: 327-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245725>.
  945. Zhang Y, Song A, Liu J, Dai J, Lin J. Therapeutic effect of nebulized hypertonic saline for muco-obstructive lung diseases: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Investig Med* 2021; **69(3)**: 742-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272932>.
  946. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest* 2016; **149(5)**: 1181-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26923629>.
  947. McGarvey L, Morice AH, Smith JA, et al. Effect of acclidinium bromide on cough and sputum symptoms in moderate-to-severe COPD in three phase III trials. *BMJ Open Respir Res* 2016; **3(1)**: e000148 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28074135>.
  948. Hasani A, Toms N, Agnew JE, Sarno M, Harrison AJ, Dilworth P. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD. *Chest* 2004; **125(5)**: 1726-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15136383>.
  949. Powrie DJ, Wilkinson TM, Donaldson GC, et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and

- exacerbations in COPD. *Eur Respir J* 2007; **30(3)**: 472-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17504798>.
950. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998; **113(5)**: 1329-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9596315>.
951. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, Hart A, Crockett A, Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2014(5)**: CD001289 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24789119>.
952. Ehre C, Rushton ZL, Wang B, et al. An Improved Inhaled Mucolytic to Treat Airway Muco-obstructive Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **199(2)**: 171-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212240>.
953. Rowe SM, Jones I, Dransfield MT, et al. Efficacy and Safety of the CFTR Potentiator Icatibafator (QBW251) in COPD: Results from a Phase 2 Randomized Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 2399-409 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33116455>.
954. Garner JL, Shaipanich T, Hartman JE, et al. A prospective safety and feasibility study of metered cryospray for patients with chronic bronchitis in COPD. *Eur Respir J* 2020; **56(6)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586881>.
955. Slebos DJ, Breen D, Coad J, et al. Safety and Histological Effect of Liquid Nitrogen Metered Spray Cryotherapy in the Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196(10)**: 1351-2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358989>.
956. Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. *Thorax* 2015; **70(5)**: 411-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25739911>.
957. Valipour A, Shah PL, Herth FJ, et al. Two-Year Outcomes for the Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Study of Targeted Lung Denervation in Patients with Moderate to Severe COPD: AIRFLOW-2. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 2807-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177818>.
958. Schrijver J, Lenferink A, Brusse-Keizer M, et al. Self-management interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; **1(1)**: CD002990 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35001366>.
959. Fan VS, Gaziano JM, Lew R, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2012; **156(10)**: 673-83 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22586006>.
960. Peytremann-Bridevaux I, Taffe P, Burnand B, Bridevaux PO, Puhon MA. Mortality of patients with COPD participating in chronic disease management programmes: a happy end? *Thorax* 2014; **69(9)**: 865-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24718640>.
961. Kessler R, Casan-Clara P, Koehler D, et al. COMET: a multicomponent home-based disease-management programme versus routine care in severe COPD. *Eur Respir J* 2018; **51(1)**: 1701612 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326333>.
962. Rose L, Istanboulian L, Carriere L, et al. Program of Integrated Care for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Multiple Comorbidities (PIC COPD(+)): a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018; **51(1)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326330>.
963. Aboumatar H, Naqibuddin M, Chung S, et al. Effect of a Hospital-Initiated Program Combining Transitional Care and Long-term Self-management Support on Outcomes of Patients Hospitalized With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; **322(14)**: 1371-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593271>.
964. Benzo R, Vickers K, Novotny PJ, et al. Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194(6)**: 672-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953637>.
965. Benzo R, McEvoy C. Effect of Health Coaching Delivered by a Respiratory Therapist or Nurse on Self-Management Abilities in Severe COPD: Analysis of a Large Randomized Study. *Respir Care* 2019; **64(9)**: 1065-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30914491>.
966. Poot CC, Meijer E, Kruis AL, Smidt N, Chavannes NH, Honkoop PJ. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **9(9)**: CD009437 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34495549>.
967. Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ* 2014; **349**: g5392 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25209620>.
968. Gregersen TL, Green A, Frausing E, Ringbaek T, Brondum E, Suppli Ulrik C. Do telemedical interventions improve quality of life in patients with COPD? A systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 809-22 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143872>.
969. Cartwright M, Hirani SP, Rixon L, et al. Effect of telehealth on quality of life and psychological outcomes over 12 months (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested study of patient reported outcomes in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013; **346**: f653 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23444424>.
970. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171(9)**: 972-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15665324>.
971. Watz H, Pitta F, Rochester CL, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014; **44(6)**: 1521-37 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359358>.
972. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; **61(9)**: 772-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16738033>.
973. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing* 2002; **31(2)**: 137-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11937477>.
974. Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, MacNee W, Rabinovich RA. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2016; **48(1)**: 69-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103381>.
975. Spielmanns M, Gloeckl R, Jarosch I, et al. Using a smartphone application maintains physical activity following pulmonary rehabilitation in patients with COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2023; **78(5)**: 442-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41111111>.

- [gov/35450945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35450945).
976. Robinson SA, Shimada SL, Quigley KS, Moy ML. A web-based physical activity intervention benefits persons with low self-efficacy in COPD: results from a randomized controlled trial. *J Behav Med* 2019; **42(6)**: 1082-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980223>.
977. Nguyen HQ, Moy ML, Liu IA, et al. Effect of Physical Activity Coaching on Acute Care and Survival Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2019; **2(8)**: e199657 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31418811>.
978. Wan ES, Kantorowski A, Polak M, et al. Long-term effects of web-based pedometer-mediated intervention on COPD exacerbations. *Respir Med* 2020; **162**: 105878 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056676>.
979. Yang Y, Wei L, Wang S, et al. The effects of pursed lip breathing combined with diaphragmatic breathing on pulmonary function and exercise capacity in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Physiother Theory Pract* 2022; **38(7)**: 847-57 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32808571>.
980. Lahham A, McDonald CF, Holland AE. Exercise training alone or with the addition of activity counseling improves physical activity levels in COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 3121-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27994451>.
981. Ortega F, Toral J, Cejudo P, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166(5)**: 669-74 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12204863>.
982. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; **43(7)**: 1334-59 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21694556>.
983. Horowitz MB, Littenberg B, Mahler DA. Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD. *Chest* 1996; **109(5)**: 1169-75 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8625662>.
984. Puhan MA, Busching G, Schunemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; **145(11)**: 816-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17146066>.
985. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; **20(1)**: 12-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12166558>.
986. Liu X, Fu C, Hu W, et al. The effect of Tai Chi on the pulmonary rehabilitation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021; **10(4)**: 3763-82 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894710>.
987. Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997; **112(2)**: 336-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9266866>.
988. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159(3)**: 896-901 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10051269>.
989. Velloso M, do Nascimento NH, Gazzotti MR, Jardim JR. Evaluation of effects of shoulder girdle training on strength and performance of activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; **8**: 187-92 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23589685>.
990. Cardim AB, Marinho PE, Nascimento JF, Jr., Fuzari HK, Dornelas de Andrade A. Does Whole-Body Vibration Improve the Functional Exercise Capacity of Subjects With COPD? A Meta-Analysis. *Respir Care* 2016; **61(11)**: 1552-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27651524>.
991. Beaumont M, Forget F, Couturaud F, Reyckler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018; **12(7)**: 2178-88 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29665262>.
992. Charusisin N, Gosselink R, Decramer M, et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD. *Thorax* 2018; **73(10)**: 942-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29914940>.
993. Chuang HY, Chang HY, Fang YY, Guo SE. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised experimental study. *J Clin Nurs* 2017; **26(23-24)**: 4830-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28382660>.
994. Beaumont M, Mialon P, Le Ber C, et al. Effects of inspiratory muscle training on dyspnoea in severe COPD patients during pulmonary rehabilitation: controlled randomised trial. *Eur Respir J* 2018; **51(1)**: 1701107 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371379>.
995. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25705944>.
996. Moecke DP, Zhu K, Gill J, et al. Safety and Efficacy of Inpatient Pulmonary Rehabilitation for Patients Hospitalized with an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-analyses. *Ann Am Thorac Soc* 2023; **20(2)**: 307-19 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36191273>.
997. Sahin H, Naz I, Varol Y, Aksel N, Tuksavul F, Ozsoz A. Is a pulmonary rehabilitation program effective in COPD patients with chronic hypercapnic failure? *Expert Rev Respir Med* 2016; **10(5)**: 593-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26954769>.
998. Stolz D, Boersma W, Blasi F, et al. Exertional hypoxemia in stable COPD is common and predicted by circulating proadrenomedullin. *Chest* 2014; **146(2)**: 328-38 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24722847>.
999. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research G, Albert RK, Au DH, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med* 2016; **375(17)**: 1617-27 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27783918>.
1000. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17443585>.
1001. Pisani L, Fasano L, Corcione N, et al. Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen

- therapy in stable hypercapnic COPD. *Thorax* 2017; **72(4)**: 373-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28104830>.
1002. Vitacca M, Paneroni M, Zampogna E, et al. High-Flow Oxygen Therapy During Exercise Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Hypoxemia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Phys Ther* 2020; **100(8)**: 1249-59 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329780>.
  1003. Carlucci A, Rossi V, Cirio S, et al. Portable High-Flow Nasal Oxygen during Walking in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Respiration* 2021; **100(12)**: 1158-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34261072>.
  1004. Stefan MS, Pekow PS, Priya A, et al. Association between Initiation of Pulmonary Rehabilitation and Rehospitalizations in Patients Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **204(9)**: 1015-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283694>.
  1005. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2014; **349**: g4315 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25004917>.
  1006. Rutkowski S, Rutkowska A, Kiper P, et al. Virtual Reality Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 117-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32021150>.
  1007. Coultas DB, Jackson BE, Russo R, et al. Home-based Physical Activity Coaching, Physical Activity, and Health Care Utilization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Self-Management Activation Research Trial Secondary Outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2018; **15(4)**: 470-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29283670>.
  1008. Stone PW, Hickman K, Steiner MC, Roberts CM, Quint JK, Singh SJ. Predictors of pulmonary rehabilitation completion in the UK. *ERJ Open Res* 2021; **7(1)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33585658>.
  1009. Holland AE, Mahal A, Hill CJ, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2017; **72(1)**: 57-65 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27672116>.
  1010. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; **149(12)**: 869-78 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19075206>.
  1011. Bourne S, DeVos R, North M, et al. Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; **7(7)**: e014580 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716786>.
  1012. Horton EJ, Mitchell KE, Johnson-Warrington V, et al. Comparison of a structured home-based rehabilitation programme with conventional supervised pulmonary rehabilitation: a randomised non-inferiority trial. *Thorax* 2018; **73(1)**: 29-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28756402>.
  1013. Nolan CM, Kaliaraju D, Jones SE, et al. Home versus outpatient pulmonary rehabilitation in COPD: a propensity-matched cohort study. *Thorax* 2019; **74(10)**: 996-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278173>.
  1014. Guell MR, Cejudo P, Ortega F, et al. Benefits of Long-Term Pulmonary Rehabilitation Maintenance Program in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Three-Year Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195(5)**: 622-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611807>.
  1015. Gordon CS, Waller JW, Cook RM, Cavallera SL, Lim WT, Osadnik CR. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Symptoms of Anxiety and Depression in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2019; **156(1)**: 80-91 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31034818>.
  1016. Lacasse Y, Cates CJ, McCarthy B, Welsh EJ. This Cochrane Review is closed: deciding what constitutes enough research and where next for pulmonary rehabilitation in COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11): ED000107 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593129>.
  1017. Baltzan MA, Kamel H, Alter A, Rotaple M, Wolkove N. Pulmonary rehabilitation improves functional capacity in patients 80 years of age or older. *Can Respir J* 2004; **11(6)**: 407-13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15510248>.
  1018. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160(4)**: 1248-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10508815>.
  1019. Verrill D, Barton C, Beasley W, Lippard WM. The effects of short-term and long-term pulmonary rehabilitation on functional capacity, perceived dyspnea, and quality of life. *Chest* 2005; **128(2)**: 673-83 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16100153>.
  1020. Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **1(1)**: CD013040 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33511633>.
  1021. Houchen-Wolloff L, Steiner MC. Pulmonary rehabilitation at a time of social distancing: prime time for tele-rehabilitation? *Thorax* 2020; **75(6)**: 446-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398319>.
  1022. Holland AE, Malaguti C, Hoffman M, et al. Home-based or remote exercise testing in chronic respiratory disease, during the COVID-19 pandemic and beyond: A rapid review. *Chron Respir Dis* 2020; **17**: 1479973120952418 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840385>.
  1023. Silva J, Hipólito N, Machado P, Flora S, Cruz J. Technological features of smartphone apps for physical activity promotion in patients with COPD: A systematic review. *Pulmonology* 2023; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37394341>.
  1024. Collins PF, Elia M, Kurukulaaratchy RJ, Stratton RJ. The influence of deprivation on malnutrition risk in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Nutr* 2018; **37(1)**: 144-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866758>.
  1025. Collins PF, Stratton RJ, Kurukulaaratchy RJ, Elia M. Influence of deprivation on health care use, health care costs, and mortality in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 1289-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719384>.
  1026. Gunay E, Kaymaz D, Selcuk NT, Ergun P, Sengul F, Demir N. Effect of nutritional status in individuals with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Respirology* 2013; **18(8)**: 1217-22 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714353>.
  1027. Hoong JM, Ferguson M, Hukins C, Collins PF. Economic and operational burden associated with malnutrition in chronic

- obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 2017; **36(4)**: 1105-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496063>.
1028. Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, Nguyen NV, Pham TD, Gallegos DL. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 215-26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30666102>.
1029. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2013; **18(4)**: 616-29 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432923>.
1030. King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; **5(4)**: 519-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18453365>.
1031. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162(4 Pt 1)**: 1239-45 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11029324>.
1032. Schols A. Nutrition as a metabolic modulator in COPD. *Chest* 2013; **144(4)**: 1340-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24081345>.
1033. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; **139(6)**: 1435-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2658702>.
1034. Kim V, Kretschman DM, Sternberg AL, DeCamp MM, Jr., Criner GJ, National Emphysema Treatment Trial Research G. Weight gain after lung reduction surgery is related to improved lung function and ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186(11)**: 1109-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22878279>.
1035. Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001; **33(7 Suppl)**: S662-70 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11462075>.
1036. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; **7(10)**: 1793-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7828687>.
1037. Franssen FM, Wouters EF, Schols AM. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases. *Clin Nutr* 2002; **21(1)**: 1-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11884007>.
1038. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152(4 Pt 1)**: 1268-74 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7551381>.
1039. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; **58(9)**: 745-51 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12947128>.
1040. Vermeeren MA, Wouters EF, Geraerts-Keeris AJ, Schols AM. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation; a randomized controlled feasibility trial. *Clin Nutr* 2004; **23(5)**: 1184-92 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380912>.
1041. van Wetering CR, Hoogendoorn M, Broekhuizen R, et al. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J Am Med Dir Assoc* 2010; **11(3)**: 179-87 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20188315>.
1042. Deutz NE, Ziegler TR, Matheson EM, et al. Reduced mortality risk in malnourished hospitalized older adult patients with COPD treated with a specialized oral nutritional supplement: Sub-group analysis of the NOURISH study. *Clin Nutr* 2021; **40(3)**: 1388-95 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921503>.
1043. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26238644>.
1044. Travaline JM, Addonizio VP, Criner GJ. Effect of bullectomy on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152(5 Pt 1)**: 1697-701 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7582315>.
1045. Marchetti N, Criner KT, Keresztury MF, Furukawa S, Criner GJ. The acute and chronic effects of bullectomy on cardiovascular function at rest and during exercise. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **135(1)**: 205-6, 6 e1 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18179944>.
1046. Kanoh S, Kobayashi H, Motoyoshi K. Intrabullous blood injection for lung volume reduction. *Thorax* 2008; **63(6)**: 564-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511641>.
1047. Kemp SV, Zoumot Z, Shah PL. Three-Year Follow-Up of a Patient with a Giant Bulla Treated by Bronchoscopic Intrabullous Autologous Blood Instillation. *Respiration* 2016; **92(4)**: 283-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27606975>.
1048. Zoumot Z, Kemp SV, Caneja C, Singh S, Shah PL. Bronchoscopic intrabullous autologous blood instillation: a novel approach for the treatment of giant bullae. *Ann Thorac Surg* 2013; **96(4)**: 1488-91 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24088475>.
1049. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **109(1)**: 106-16; discussion 16-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7815786>.
1050. Stolk J, Versteegh MI, Montenij LJ, et al. Densitometry for assessment of effect of lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J* 2007; **29(6)**: 1138-43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17331971>.
1051. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157(5 Pt 1)**: 1578-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9603141>.
1052. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155(6)**: 1984-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9196106>.
1053. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157(3 Pt 1)**: 715-22 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9517581>.
1054. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177(2)**: 164-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17962632>.
1055. Geddes D, Davies M, Koyama H, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med*

- 2000; **343(4): 239-45** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10911005>.
1056. 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): 313-24** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30744937>.
1057. Lim E, Sousa I, Shah PL, Diggle P, Goldstraw P. Lung Volume Reduction Surgery: Reinterpreted With Longitudinal Data Analyses Methodology. *Ann Thorac Surg* 2020; **109(5): 1496-501** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31891694>.
1058. National Emphysema Treatment Trial Research Group, Fishman A, Fessler H, et al. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; **345(15): 1075-83** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11596586>.
1059. Greening NJ, Vaughan P, Oey I, et al. Individualised risk in patients undergoing lung volume reduction surgery: the Glenfield BFG score. *Eur Respir J* 2017; **49(6):** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572121>.
1060. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest* 2006; **129(4): 873-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16608932>.
1061. Caviezel C, Schaffter N, Schneiter D, et al. Outcome After Lung Volume Reduction Surgery in Patients With Severely Impaired Diffusion Capacity. *Ann Thorac Surg* 2018; **105(2): 379-85** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223424>.
1062. Caviezel C, Froehlich T, Schneiter D, et al. Identification of target zones for lung volume reduction surgery using three-dimensional computed tomography rendering. *ERJ Open Res* 2020; **6(3):** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32963992>.
1063. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, et al. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; **348(21): 2092-102** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12759480>.
1064. Ginsburg ME, Thomashow BM, Bulman WA, et al. The safety, efficacy, and durability of lung-volume reduction surgery: A 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; **151(3): 717-24 e1** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26670190>.
1065. Abdelsattar ZM, Allen M, Blackmon S, et al. Contemporary Practice Patterns of Lung Volume Reduction Surgery in the United States. *Ann Thorac Surg* 2021; **112(3): 952-60** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161015>.
1066. Stanifer BP, Ginsburg ME. Lung volume reduction surgery in the post-National Emphysema Treatment Trial era. *J Thorac Dis* 2018; **10(Suppl 23): S2744-S7** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30210827>.
1067. BATTERY S, Lewis A, Oey I, et al. Patient experience of lung volume reduction procedures for emphysema: a qualitative service improvement project. *ERJ Open Res* 2017; **3(3):** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835891>.
1068. McNulty W, Jordan S, Hopkinson NS. Attitudes and access to lung volume reduction surgery for COPD: a survey by the British Thoracic Society. *BMJ Open Respir Res* 2014; **1(1): e000023** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25478175>.
1069. Rathinam S, Oey I, Steiner M, Spyt T, Morgan MD, Waller DA. The role of the emphysema multidisciplinary team in a successful lung volume reduction surgery programmedagger. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; **46(6): 1021-6; discussion 6** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24771753>.
1070. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018; **37(10): 1169-83** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293613>.
1071. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; **34(1): 1-15** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25085497>.
1072. Arjuna A, Olson MT, Walia R. Current trends in candidate selection, contraindications, and indications for lung transplantation. *J Thorac Dis* 2021; **13(11): 6514-27** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34992831>.
1073. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; **31(10): 1073-86** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22975097>.
1074. Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, Geiran O, Boe J. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant* 2006; **25(1): 75-84** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399534>.
1075. Tanash HA, Riise GC, Hansson L, Nilsson PM, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe alpha1-anti-trypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant* 2011; **30(12): 1342-7** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21821433>.
1076. Tanash HA, Riise GC, Ekstrom MP, Hansson L, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. *Ann Thorac Surg* 2014; **98(6): 1930-5** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443001>.
1077. Eskander A, Waddell TK, Faughnan ME, Chowdhury N, Singer LG. BODE index and quality of life in advanced chronic obstructive pulmonary disease before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011; **30(12): 1334-41** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782467>.
1078. Lahzami S, Bridevaux PO, Soccia PM, et al. Survival impact of lung transplantation for COPD. *Eur Respir J* 2010; **36(1): 74-80** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19996194>.
1079. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177(10): 1156-63** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18310481>.
1080. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. Slide Sets - Overall Lung Transplantation Statistics. Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp> (accessed Oct 2022).
1081. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008; **371(9614): 744-51** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313503>.
1082. Pochettino A, Kotloff RM, Rosengard BR, et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary

- disease: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 2000; **70(6)**: 1813-8; discussion 8-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11156077>.
1083. Dickson RP, Davis RD, Rea JB, Palmer SM. High frequency of bronchogenic carcinoma after single-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; **25(11)**: 1297-301 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17097492>.
1084. Gonzalez FJ, Alvarez E, Moreno P, et al. The influence of the native lung on early outcomes and survival after single lung transplantation. *PLoS One* 2021; **16(4)**: e0249758 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33826650>.
1085. Minai OA, Shah S, Mazzone P, et al. Bronchogenic carcinoma after lung transplantation: characteristics and outcomes. *J Thorac Oncol* 2008; **3(12)**: 1404-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19057264>.
1086. Weill D, Torres F, Hodges TN, Olmos JJ, Zamora MR. Acute native lung hyperinflation is not associated with poor outcomes after single lung transplant for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1999; **18(11)**: 1080-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10598731>.
1087. Yonan NA, el-Gamel A, Egan J, Kakadellis J, Rahman A, Deiraniya AK. Single lung transplantation for emphysema: predictors for native lung hyperinflation. *J Heart Lung Transplant* 1998; **17(2)**: 192-201 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9513858>.
1088. Benvenuto LJ, Costa J, Piloni D, et al. Right single lung transplantation or double lung transplantation compared with left single lung transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2020; **39(9)**: 870-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32693937>.
1089. Mal H, Brugiere O, Sleiman C, et al. Morbidity and mortality related to the native lung in single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 2000; **19(2)**: 220-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10703700>.
1090. Ramos KJ, Harhay MO, Mulligan MS. Which Shall I Choose? Lung Transplantation Listing Preference for Individuals with Interstitial Lung Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2019; **16(2)**: 193-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707065>.
1091. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990; **322(11)**: 772-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2308605>.
1092. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001001 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054132>.
1093. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184(8)**: 881-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21719757>.
1094. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4(3)**: 185-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899390>.
1095. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196(12)**: 1535-43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885054>.
1096. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194(9)**: 1073-82 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27580428>.
1097. van Geffen WH, Klooster K, Hartman JE, et al. Pleural Adhesion Assessment as a Predictor for Pneumothorax after Endobronchial Valve Treatment. *Respiration* 2017; **94(2)**: 224-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28637047>.
1098. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011; **37(6)**: 1346-51 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20947683>.
1099. Garner J, Kemp SV, Toma TP, et al. Survival after Endobronchial Valve Placement for Emphysema: A 10-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194(4)**: 519-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27525462>.
1100. Gompelmann D, Benjamin N, Bischoff E, et al. Survival after Endoscopic Valve Therapy in Patients with Severe Emphysema. *Respiration* 2019; **97(2)**: 145-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227420>.
1101. Hartman JE, Welling JBA, Klooster K, Carpaij OA, Augustijn SWS, Slebos DJ. Survival in COPD patients treated with bronchoscopic lung volume reduction. *Respir Med* 2022; **196**: 106825 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35325741>.
1102. Mansfield C, Sutphin J, Shriner K, Criner GJ, Celli BR. Patient Preferences for Endobronchial Valve Treatment of Severe Emphysema. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2018; **6(1)**: 51-63 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775424>.
1103. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; **82(2)**: 431-43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16888872>.
1104. DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, et al. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2006; **82(1)**: 197-206; discussion -7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16798215>.
1105. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; **378(9795)**: 997-1005 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21907863>.
1106. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; **46(3)**: 651-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25837041>.
1107. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016; **4(9)**: e44-e5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27451345>.
1108. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **315(2)**: 175-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26757466>.
1109. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe

- Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **315(20)**: 2178-89 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179849>.
1110. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; **1(3)**: 233-40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429129>.
1111. Slebos DJ, Cicienia J, Scirba FC, et al. Predictors of Response to Endobronchial Coil Therapy in Patients With Advanced Emphysema. *Chest* 2019; **155(5)**: 928-37 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797746>.
1112. Bavaria JE, Pochettino A, Kotloff RM, et al. Effect of volume reduction on lung transplant timing and selection for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **115(1)**: 9-17; discussion -8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9451040>.
1113. Senbaklavaci O, Wissner W, Ozpeker C, et al. Successful lung volume reduction surgery brings patients into better condition for later lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; **22(3)**: 363-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12204724>.
1114. Slama A, Taube C, Kamler M, Aigner C. Lung volume reduction followed by lung transplantation-considerations on selection criteria and outcome. *J Thorac Dis* 2018; **10(Suppl 27)**: S3366-S75 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450243>.
1115. Reece TB, Mitchell JD, Zamora MR, et al. Native lung volume reduction surgery relieves functional graft compression after single-lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **135(4)**: 931-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18374782>.
1116. Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP, Perricone A, Smith CM, Jamieson SW. Volume reduction surgery in the native lung after single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1997; **16(7)**: 752-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9257257>.
1117. Crespo MM, Johnson BA, McCurry KR, Landreneau RJ, Scirba FC. Use of endobronchial valves for native lung hyperinflation associated with respiratory failure in a single-lung transplant recipient for emphysema. *Chest* 2007; **131(1)**: 214-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218578>.
1118. Venuta F, De Giacomo T, Rendina EA, et al. Thoracoscopic volume reduction of the native lung after single lung transplantation for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157(1)**: 292-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9445313>.
1119. Kemp SV, Carby M, Cetti EJ, Herth FJ, Shah PL. A potential role for endobronchial valves in patients with lung transplant. *J Heart Lung Transplant* 2010; **29(11)**: 1310-2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20708411>.
1120. Perch M, Riise GC, Hogarth K, et al. Endoscopic treatment of native lung hyperinflation using endobronchial valves in single-lung transplant patients: a multinational experience. *Clin Respir J* 2015; **9(1)**: 104-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24506317>.
1121. Shigemura N, Gilbert S, Bhama JK, et al. Lung transplantation after lung volume reduction surgery. *Transplantation* 2013; **96(4)**: 421-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23736352>.
1122. Slama A, Ceulemans LJ, Hedderich C, et al. Lung Volume Reduction Followed by Lung Transplantation in Emphysema-A Multicenter Matched Analysis. *Transpl Int* 2022; **35**: 10048 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35497884>.
1123. Fuehner T, Clajus C, Fuge J, et al. Lung transplantation after endoscopic lung volume reduction. *Respiration* 2015; **90(3)**: 243-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138023>.
1124. Bhatt SP, Terry NL, Nath H, et al. Association Between Expiratory Central Airway Collapse and Respiratory Outcomes Among Smokers. *JAMA* 2016; **315(5)**: 498-505 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26836732>.
1125. Ernst A, Majid A, Feller-Kopman D, et al. Airway stabilization with silicone stents for treating adult tracheobronchomalacia: a prospective observational study. *Chest* 2007; **132(2)**: 609-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699133>.
1126. Wright CD, Mathisen DJ. Tracheobronchoplasty for tracheomalacia. *Ann Cardiothorac Surg* 2018; **7(2)**: 261-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707504>.
1127. Hartman JE, Garner JL, Shah PL, Slebos DJ. New bronchoscopic treatment modalities for patients with chronic bronchitis. *Eur Respir Rev* 2021; **30(159)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33472961>.
1128. Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, et al. Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic Bronchitis. Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202(5)**: 681-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32407638>.
1129. U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. RejuvenAir® System Trial for COPD With Chronic Bronchitis (SPRAY-CB) [accessed Oct 2023]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03893370>.
1130. U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis [accessed Oct 2023]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04677465>.
1131. Valipour A, Asadi S, Pison C, et al. Long-term safety of bilateral targeted lung denervation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 2163-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30038492>.
1132. Valipour A, Shah PL, Pison C, et al. Safety and Dose Study of Targeted Lung Denervation in Moderate/Severe COPD Patients. *Respiration* 2019; **98(4)**: 329-39 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31220851>.
1133. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, et al. Safety and Adverse Events after Targeted Lung Denervation for Symptomatic Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AIRFLOW). A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **200(12)**: 1477-86 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31404499>.
1134. Mazzone PJ. Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. *Expert Rev Respir Med* 2010; **4(1)**: 97-113 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20387296>.
1135. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; **23(6)**: 932-46 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15219010>.
1136. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002; **23(1)**: 159-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11901909>.
1137. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999; **340(12)**: 937-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10089188>.
1138. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients

- (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; **34(1)**: 17-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567600>.
1139. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT, American College of Chest P. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; **132(3 Suppl)**: 161S-77S <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873167>.
1140. Spies R, Potter M, Hollamby R, et al. Sputum Color as a Marker for Bacteria in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2023; **20(5)**: 738-48 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36724375>.
1141. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; **106(2)**: 196-204 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3492164>.
1142. Beghe B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2013; **41(4)**: 993-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543648>.
1143. Stolz D, Breidhardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; **133(5)**: 1088-94 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18339792>.
1144. Crisafulli E, Manco A, Ferrer M, et al. Pneumonic versus Nonpneumonic Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; **41(6)**: 817-29 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726837>.
1145. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 2015; **70(10)**: 984-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26219979>.
1146. Couturaud F, Bertolotti L, Pastre J, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA* 2021; **325(1)**: 59-68 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33399840>.
1147. Jimenez D, Agusti A, Taberner E, et al. Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; **326(13)**: 1277-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34609451>.
1148. Calverley PMA, Martinez FJ, Vestbo J, et al. International Differences in the Frequency of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Reported in Three Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206(1)**: 25-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35363593>.
1149. 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)**: 1095-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36656550>.
1150. 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)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37228266>.
1151. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **169(12)**: 1298-303 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14990395>.
1152. Vijayasaritha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008; **133(1)**: 34-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17989153>.
1153. Konstantinoudis G, Minelli C, Vicedo-Cabrera AM, Ballester J, Gasparrini A, Blangiardo M. Ambient heat exposure and COPD hospitalisations in England: a nationwide case-crossover study during 2007-2018. *Thorax* 2022; **77(11)**: 1098-104 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35459745>.
1154. Li N, Ma J, Ji K, Wang L. Association of PM2.5 and PM10 with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease at lag0 to lag7: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2022; **19(1)**: 243-54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35616887>.
1155. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017; **72(9)**: 788-95 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27941160>.
1156. Liang L, Cai Y, Barratt B, et al. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, 2013-17: an ecological analysis. *Lancet Planet Health* 2019; **3(6)**: e270-e9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31229002>.
1157. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; **58(1)**: 73-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12511727>.
1158. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; **26(6)**: 1138-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16319346>.
1159. Bafadhel M, McKenna S, Agbetile J, et al. Aspergillus fumigatus during stable state and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2014; **43(1)**: 64-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23598955>.
1160. Huerta A, Soler N, Esperatti M, et al. Importance of Aspergillus spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study. *Respir Res* 2014; **15(1)**: 17 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24517318>.
1161. Mir T, Uddin M, Khalil A, et al. Mortality outcomes associated with invasive aspergillosis among acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patient population. *Respir Med* 2022; **191**: 106720 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34959147>.
1162. Hammond EE, McDonald CS, Vestbo J, Denning DW. The global impact of Aspergillus infection on COPD. *BMC Pulm Med* 2020; **20(1)**: 241 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32912168>.
1163. Gu Y, Ye X, Liu Y, et al. A risk-predictive model for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2021; **22(1)**: 176 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34107968>.
1164. Tiew PY, Narayana JK, Quek MSL, et al. Sensitisation to recombinant Aspergillus fumigatus allergens and clinical outcomes in COPD. *Eur Respir J* 2023; **61(1)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35926878>.

1165. Bulpa P, Duplaquet F, Dimopoulos G, Vogelaers D, Blot S. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; **41(6)**: 851-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599634>.
1166. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **173(10)**: 1114-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484677>.
1167. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184(6)**: 662-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21680942>.
1168. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; **18(11)**: 1264-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25299856>.
1169. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *Lancet Respir Med* 2015; **3(8)**: e26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26282478>.
1170. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186(1)**: 48-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22447964>.
1171. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161(5)**: 1608-13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10806163>.
1172. Halpin DMG, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses. *ERJ Open Res* 2018; **4(2)**: 00119-2017 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750142>.
1173. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192(8)**: 943-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26151174>.
1174. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **179(5)**: 369-74 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19074596>.
1175. Donaldson GC, Mullerova H, Locantore N, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res* 2013; **14(1)**: 79 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899210>.
1176. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGen study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; **261(1)**: 274-82 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788524>.
1177. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; **135(4)**: 975-82 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19017866>.
1178. Rafiq R, Aleva FE, Schrupf JA, et al. Vitamin D supplementation in chronic obstructive pulmonary disease patients with low serum vitamin D: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2022; **116(2)**: 491-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35383823>.
1179. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; **4(1)**: 101-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16441213>.
1180. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178(4)**: 332-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511702>.
1181. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; **29(6)**: 1224-38 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17540785>.
1182. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; **37(3)**: 508-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20595157>.
1183. Piquet J, Chavaillon JM, David P, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2013; **42(4)**: 946-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349446>.
1184. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013; **10(2)**: 81-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23607835>.
1185. Guo Y, Zhang T, Wang Z, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95(28)**: e4225 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428228>.
1186. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; **66(7)**: 585-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21515553>.
1187. Chen J, Yang J, Zhou M, et al. Cold spell and mortality in 31 Chinese capital cities: Definitions, vulnerability and implications. *Environ Int* 2019; **128**: 271-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31071590>.
1188. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JA. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **12(12)**: CD005074 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27990628>.
1189. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG115>.
1190. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569680>.
1191. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; **327(7416)**: 643 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14500434>.
1192. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; **60(9)**: 713-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939732>.
1193. Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2018; **18(1)**: 157 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285695>.

1194. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **354**(9177): 456-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10465169>.
1195. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**(5): 698-703 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874817>.
1196. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; **340**(25): 1941-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379017>.
1197. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **154**(2 Pt 1): 407-12 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8756814>.
1198. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011; **171**(21): 1939-46 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22123804>.
1199. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; **348**(26): 2618-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12826636>.
1200. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; **309**(21): 2223-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23695200>.
1201. Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Rasmussen DB, et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respir Res* 2019; **6**(1): e000407 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31179005>.
1202. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007; **132**(6): 1741-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17646228>.
1203. Gunen H, Hacieviyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; **29**(4): 660-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17251232>.
1204. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, controlled, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res* 2009; **10**(1): 11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19228428>.
1205. Ding Z, Li X, Lu Y, 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27888990>.
1206. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, et al. Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting beta(2)-Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(9): 1136-46 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266965>.
1207. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; **357**: j1415 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404617>.
1208. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* 2019; **7**(8): 699-709 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122894>.
1209. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(9): 1618-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11719299>.
1210. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **12**: CD010257 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235687>.
1211. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012; **39**(6): 1354-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22034649>.
1212. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD004403 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625602>.
1213. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; **133**(3): 756-66 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18321904>.
1214. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; **40**(1): 17-27 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22135277>.
1215. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P, et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; **5**(6): 492-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483402>.
1216. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015; **45**(1): 76-86 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25186260>.
1217. Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2013; **345**(3): 190-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221507>.
1218. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J* 2019; **53**(5): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880285>.

1219. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019; **381(2)**: 111-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291514>.
1220. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; **363(9409)**: 600-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14987884>.
1221. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; **302(10)**: 1059-66 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19738090>.
1222. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012(9)**: CD007498 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972110>.
1223. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis* 2016; **48**: 40-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27155210>.
1224. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, et al. Procalcitonin for Antibiotic Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective. *Pulm Ther* 2020; **6(2)**: 201-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32676981>.
1225. Daubin C, Valette X, Thiollie F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2018; **44(4)**: 428-37 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663044>.
1226. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; **18(6)**: 503-12 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11738336>.
1227. Llor C, Moragas A, Miravittles M, Mesquita P, Cordoba G. Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2022; **72**: 102111 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35032637>.
1228. Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000; **117**: 1345-52
1229. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; **116(1)**: 40-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10424501>.
1230. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157(5 Pt 1)**: 1498-505 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9603129>.
1231. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; **135(3)**: 786-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812453>.
1232. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010; **35(6)**: 1243-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19926740>.
1233. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res* 2013; **14(1)**: 75 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23865769>.
1234. Kahn S, Lim W, Dunn A, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141((2 Suppl))**: e195S-226S
1235. **Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; **341**: c5462 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20959284>.**
1236. Sjoding MW, Dickson RP, Iwashyna TJ, Gay SE, Valley TS. Racial Bias in Pulse Oximetry Measurement. *N Engl J Med* 2020; **383(25)**: 2477-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33326721>.
1237. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016; **71(3)**: 210-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26628461>.
1238. Roca O, Hernandez G, Diaz-Lobato S, et al. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care* 2016; **20(1)**: 109 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121707>.
1239. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016; **71(8)**: 759-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27015801>.
1240. Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195(9)**: 1207-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27997805>.
1241. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med* 2017; **5(14)**: 297 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828372>.
1242. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2017; **131**: 58-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947043>.
1243. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2018; **15(4)**: 432-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29283682>.
1244. Braunlich J, Dellweg D, Bastian A, et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 1411-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31308647>.
1245. Bruni A, Garofalo E, Cammarota G, et al. High Flow Through Nasal Cannula in Stable and Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Rev Recent Clin Trials* 2019; **14(4)**: 247-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291880>.
1246. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, et al. Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2019; **16(5-6)**: 368-77 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31656111>.
1247. Fu C, Liu X, Zhu Q, et al. Efficiency of High-Flow Nasal Cannula on Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2020; **2020**: 7097243 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083481>.
1248. Nagata K, Horie T, Chohnabayashi N, et al. Home High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Stable Hypercapnic COPD: A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206(11)**: 1326-35 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35771533>.
1249. Xia J, Gu S, Lei W, et al. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in acute COPD exacerbation with mild hypercapnia: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care* 2022; **26(1)**: 109 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35428349>.
1250. Oczkowski S, Ergun B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2022; **59(4)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34649974>.
1251. 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28702957>.
1252. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; **333(13)**: 817-22 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7651472>.
1253. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; **120(9)**: 760-70 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8147550>.
1254. Consensus development conference committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999; **116(2)**: 521-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10453883>.
1255. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; **341(8860)**: 1555-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8099639>.
1256. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151(6)**: 1799-806 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7767523>.
1257. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; **355(9219)**: 1931-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10859037>.
1258. Sellares J, Ferrer M, Anton A, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2017; **50(1)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679605>.
1259. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; **28(12)**: 1701-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12447511>.
1260. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; **287(3)**: 345-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790214>.
1261. Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *BMJ* 2007; **335(7630)**: 1132 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17975254>.
1262. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; **26(2)**: 234-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055870>.
1263. Kong CW, Wilkinson TMA. Predicting and preventing hospital readmission for exacerbations of COPD. *ERJ Open Res* 2020; **6(2)**: 00325-2019 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420313>.
1264. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. Predischarge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest* 2015; **147(5)**: 1227-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940250>.
1265. Alqahtani JS, Njoku CM, Bereznicki B, et al. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2020; **29(156)**: epub 30 Jun <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499306>.
1266. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest* 2016; **149(4)**: 905-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26204260>.
1267. Ringbaek T, Green A, Laursen LC, Frausing E, Brondum E, Ulrik CS. Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1801-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26366072>.
1268. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016; **47(1)**: 113-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26493806>.
1269. Jordan RE, Majothi S, Heneghan NR, et al. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. *Health Technol Assess* 2015; **19(36)**: 1-516 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25980984>.
1270. Walker PP, Pompilio PP, Zanaboni P, et al. Telemonitoring in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CHROMED). A Randomized

- Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198(5)**: 620-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29557669>.
1271. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest* 2015; **148(2)**: 375-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25611698>.
1272. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; **6**: 521-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22069363>.
1273. Spece LJ, Epler EM, Duan K, et al. Reassessment of Home Oxygen Prescription after Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Potential Target for Deimplementation. *Ann Am Thorac Soc* 2021; **18(3)**: 426-32 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075243>.
1274. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187(8)**: 823-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392438>.
1275. Alsallakh MA, Sivakumaran S, Kennedy S, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med* 2021; **19(1)**: 124 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33993870>.
1276. Chan KPF, Ma TF, Kwok WC, et al. Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic. *Respir Med* 2020; **171**: 106085 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32917356>.
1277. Huh K, Kim YE, Ji W, et al. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax* 2021; **76(9)**: 939-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782081>.
1278. Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, Sim XYJ, Venkatachalam I. COVID-19 public health measures: a reduction in hospital admissions for COPD exacerbations. *Thorax* 2021; **76(5)**: 512-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33273024>.
1279. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA* 2021; **325(18)**: 1829-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33787821>.
1280. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; **33(5)**: 1165-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19407051>.
1281. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; **28(6)**: 1245-57 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138679>.
1282. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; **12(7)**: 685-91 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20395261>.
1283. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest* 2014; **145(5)**: 972-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24077342>.
1284. Campo G, Napoli N, Serenelli C, Tebaldi M, Ferrari R. Impact of a recent hospitalization on treatment and prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; **167(1)**: 296-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084113>.
1285. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; **31(1)**: 204-12 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166598>.
1286. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186(2)**: 155-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561964>.
1287. Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB, et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail* 2015; **21(3)**: 240-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25541376>.
1288. Yeoh SE, Dewan P, Serenelli M, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction patients with chronic obstructive pulmonary disease in EMPHASIS-HF and RALES. *Eur J Heart Fail* 2022; **24(3)**: 529-38 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536265>.
1289. Maclagan LC, Croxford R, Chu A, et al. Quantifying COPD as a risk factor for cardiac disease in a primary prevention cohort. *Eur Respir J* 2023; **62(2)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37385658>.
1290. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; **162(4)**: 237-51 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727296>.
1291. Matamis D, Tsagourias M, Papatheanasiou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *J Crit Care* 2014; **29(2)**: 315 e7-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24369757>.
1292. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016; **4(2)**: 138-48 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26781000>.
1293. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J, et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units : Precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med* 2016; **16(1)**: 97 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387544>.
1294. National Heart Lung & Blood Institute. Assessing Cardiovascular Risk: Systematic Evidence Review from the Risk Assessment Work Group. 2013. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/assessing-cardiovascular-risk> (accessed Oct 2021).
1295. Dransfield MT, Criner GJ, Halpin DMG, et al. Time-Dependent Risk of Cardiovascular Events Following an Exacerbation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Post Hoc Analysis From the IMPACT Trial. *J Am Heart Assoc* 2022; **11(18)**: e024350 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102236>.
1296. Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of Cardiovascular Events in Patients With COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation. *Chest* 2020; **158(3)**: 973-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184108>.

1297. Adamson PD, Anderson JA, Brook RD, et al. Cardiac Troponin I and Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; **72(10)**: 1126-37 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165984>.
1298. Hoiseth AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011; **66(9)**: 775-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21653926>.
1299. Liu X, Chen Z, Li S, Xu S. Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Arrhythmia Risks: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021; **8**: 732349 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34660734>.
1300. 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)**: 1012-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12797497>.
1301. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; **18(19)**: 2908-17 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339486>.
1302. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013; **68(1)**: 114-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22764216>.
1303. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; **142(2)**: 305-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22871756>.
1304. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; **125(6)**: 2309-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189956>.
1305. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010; **11(1)**: 149 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034447>.
1306. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361(9356)**: 449-56 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12583942>.
1307. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; **21(1)**: 74-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12570112>.
1308. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; **22(6)**: 912-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14680078>.
1309. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; **65(8)**: 719-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685748>.
1310. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012; **142(2)**: 298-304 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22871755>.
1311. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; **130(23)**: e199-267 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24682347>.
1312. Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med* 2004; **98(10)**: 1016-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15481279>.
1313. Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest* 1990; **98(3)**: 672-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2394145>.
1314. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195(2)**: 189-97 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532739>.
1315. Abusaid GH, Barbagelata A, Turo E, Mahmood A, Sharma G. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med* 2009; **121(4)**: 76-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19641273>.
1316. Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, et al. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2013; **8(6)**: e68034 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826360>.
1317. Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, et al. beta-Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT. *Ann Am Thorac Soc* 2018; **15(5)**: 608-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29406772>.
1318. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; **136(5)**: E359-86 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220842>.
1319. Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191(1)**: 19-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25369325>.
1320. Lopez-Encuentra A, Astudillo J, Cereza J, et al. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **27(1)**: 8-13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15736303>.
1321. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003; **163(12)**: 1475-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12824098>.
1322. de Torres JP, Marin JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-- incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184(8)**: 913-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21799072>.
1323. Caramori G, Casolari P, Cavalleco GN, Giuffre S, Adcock I, Papi A. Mechanisms involved in lung cancer development in COPD. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; **43(7)**: 1030-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20951226>.
1324. Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: common pathogenesis, shared clinical challenges. *Proc Am Thorac Soc* 2012; **9(2)**: 74-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22550249>.
1325. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; **13(4)**: 233-45 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826360>.

- [nlm.nih.gov/23467302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23467302).
1326. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007; **132(6)**: 1932-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18079226>.
1327. Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR, Reilly JJ, Sciurba FC, Weissfeld JL. Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction, and lung cancer in the pittsburgh lung screening study. *J Thorac Oncol* 2011; **6(7)**: 1200-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21610523>.
1328. Dhariwal J, Tennant RC, Hansell DM, et al. Smoking cessation in COPD causes a transient improvement in spirometry and decreases micronodules on high-resolution CT imaging. *Chest* 2014; **145(5)**: 1006-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24522562>.
1329. International Early Lung Cancer Action Program I, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; **355(17)**: 1763-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17065637>.
1330. U. S. Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021; **325(10)**: 962-70 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687470>.
1331. Aldrich MC, Mercaldo SF, Sandler KL, Blot WJ, Grogan EL, Blume JD. Evaluation of USPSTF Lung Cancer Screening Guidelines Among African American Adult Smokers. *JAMA Oncol* 2019; **5(9)**: 1318-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31246249>.
1332. Bandiera FC, Assari S, Livaudais-Toman J, Perez-Stable EJ. Latino and Black smokers in the Health and Retirement Study are more likely to quit: the role of light smoking. *Tob Induc Dis* 2016; **14**: 23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27436994>.
1333. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006; **354(4)**: 333-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16436765>.
1334. Kaplan RC, Bangdiwala SI, Barnhart JM, et al. Smoking among U.S. Hispanic/Latino adults: the Hispanic community health study/study of Latinos. *Am J Prev Med* 2014; **46(5)**: 496-506 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24745640>.
1335. Lin HH, Murray M, Cohen T, Colijn C, Ezzati M. Effects of smoking and solid-fuel use on COPD, lung cancer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study. *Lancet* 2008; **372(9648)**: 1473-83 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18835640>.
1336. Park HY, Kang D, Shin SH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax* 2020; **75(6)**: 506-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32241883>.
1337. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Cancer Among People Who Never Smoked, November 2020, <https://www.cdc.gov/cancer/lung/nonsmokers/index.htm> [accessed Oct 2023].
1338. de-Torres JP, Casanova C, Marin JM, et al. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: a pilot study. *Respir Med* 2013; **107(5)**: 702-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465176>.
1339. Lam VK, Miller M, Dowling L, Singhal S, Young RP, Cabebe EC. Community low-dose CT lung cancer screening: a prospective cohort study. *Lung* 2015; **193(1)**: 135-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503535>.
1340. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014; **69(6)**: 574-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24443174>.
1341. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, FitzGerald JM, Marra CA, Lynd LD. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2019; **53(6)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956205>.
1342. Seijo LM, Soriano JB, Peces-Barba G. New evidence on the chemoprevention of inhaled steroids and the risk of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2019; **53(6)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167885>.
1343. Ge F, Feng Y, Huo Z, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among chronic obstructive pulmonary disease patients: a comprehensive analysis of nine prospective cohorts. *Transl Lung Cancer Res* 2021; **10(3)**: 1266-76 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33889508>.
1344. Kiri VA, Fabbri LM, Davis KJ, Soriano JB. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among COPD patients who quit smoking. *Respir Med* 2009; **103(1)**: 85-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18793832>.
1345. Lee YM, Kim SJ, Lee JH, Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int J Cancer* 2018; **143(9)**: 2311-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29943812>.
1346. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udriș EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175(7)**: 712-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17185647>.
1347. Sandelin M, Mindus S, Thuresson M, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 1833-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922050>.
1348. Raymakers AJ, McCormick N, Marra CA, Fitzgerald JM, Sin D, Lynd LD. Do inhaled corticosteroids protect against lung cancer in patients with COPD? A systematic review. *Respirology* 2017; **22(1)**: 61-70 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27761973>.
1349. Sorli K, Thorvaldsen SM, Hatlen P. Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Lung Cancer, the HUNT Study. *Lung* 2018; **196(2)**: 179-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427221>.
1350. Wu MF, Jian ZH, Huang JY, et al. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis and pneumonia increases lung cancer in patients with COPD. *BMC Cancer* 2016; **16(1)**: 778 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27724847>.
1351. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; **55(8)**: 635-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10899238>.
1352. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; **294(10)**: 1255-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16160134>.
1353. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; **160(11)**: 1683-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10847262>.
1354. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged

- adults. *N Engl J Med* 1993; **328(17)**: 1230-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8464434>.
1355. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; **6(4)**: 651-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2935359>.
1356. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151(1)**: 82-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7812577>.
1357. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985; **78(1)**: 28-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2578248>.
1358. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; **131(6)**: 835-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4003933>.
1359. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138(2)**: 345-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3143285>.
1360. Sterling KL, Pepin JL, Linde-Zwirble W, et al. Impact of Positive Airway Pressure Therapy Adherence on Outcomes in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206(2)**: 197-205 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35436176>.
1361. Luyster FS, Boudreaux-Kelly MY, Bon JM. Insomnia in chronic obstructive pulmonary disease and associations with healthcare utilization and costs. *Respir Res* 2023; **24(1)**: 93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36964552>.
1362. Hobbins S, Chapple IL, Sapey E, Stockley RA. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 1339-49 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496317>.
1363. Sapey E, Yonel Z, Edgar R, et al. The clinical and inflammatory relationships between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol* 2020; **47(9)**: 1040-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567697>.
1364. Shen TC, Chang PY, Lin CL, et al. Risk of Periodontal Diseases in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; **94(46)**: e2047 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579813>.
1365. Takahashi T, Muro S, Tanabe N, et al. Relationship between periodontitis-related antibody and frequent exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2012; **7(7)**: e40570 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22792372>.
1366. Apeessos I, Voulgaris A, Agrafiotis M, Andreadis D, Steiropoulos P. Effect of periodontal therapy on COPD outcomes: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2021; **21(1)**: 92 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33736634>.
1367. Zaigham S, Tanash H, Nilsson PM, Muhammad IF. Triglyceride-Glucose Index is a Risk Marker of Incident COPD Events in Women. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 1393-401 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35746923>.
1368. Cebon 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26914392>.
1369. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPD Gene cohort. *Respir Res* 2014; **15(1)**: 62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24894541>.
1370. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; **20(1)**: 101-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25297724>.
1371. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; **57(8)**: 1453-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515110>.
1372. Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology* 2016; **21(5)**: 883-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26970108>.
1373. Benson VS, Mullerova H, Vestbo J, et al. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015; **109(9)**: 1147-54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166017>.
1374. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010; **4(1)**: 22-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20298414>.
1375. Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183(7)**: 885-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20935108>.
1376. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008; **102(5)**: 651-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308533>.
1377. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170(12)**: 1286-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15374843>.
1378. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, et al. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers. Men and COPD Patients at Increased Risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12(5)**: 648-56 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25719895>.
1379. Jaramillo J, Wilson C, Stinson D, et al. Erratum: reduced bone density and vertebral fractures in smokers. men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12(7)**: 1112 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26203620>.
1380. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respir Care* 2011; **56(5)**: 644-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21276321>.
1381. Balasubramanian A, Henderson RJ, Putcha N, et al. Haemoglobin as a biomarker for clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ Open Res* 2021; **7(3)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34322549>.
1382. Boutou AK, Karrar S, Hopkinson NS, Polkey MI. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor. *Respiration* 2013; **85(2)**: 126-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759351>.
1383. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, Group AO. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving

- long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; **128(3)**: 1201-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16162707>.
1384. 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)**: 923-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17251227>.
1385. Martinez-Rivera C, Portillo K, Munoz-Ferrer A, et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. *COPD* 2012; **9(3)**: 243-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22360381>.
1386. Xu Y, Hu T, Ding H, Chen R. Effects of anemia on the survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* 2020; **14(12)**: 1267-77 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869670>.
1387. Schneckentpointner R, Jorres RA, Meidenbauer N, Kollert F, Pfeifer M, Budweiser S. The clinical significance of anaemia and disturbed iron homeostasis in chronic respiratory failure. *Int J Clin Pract* 2014; **68(1)**: 130-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24341307>.
1388. Vasquez A, Logomarsino JV. Anemia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Potential Role of Iron Deficiency. *COPD* 2016; **13(1)**: 100-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26418826>.
1389. Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T, et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2006; **27(5)**: 972-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16446313>.
1390. Bakris GL, Sauter ER, Hussey JL, Fisher JW, Gaber AO, Winsett R. Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. *N Engl J Med* 1990; **323(2)**: 86-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2163024>.
1391. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med* 2006; **166(13)**: 1380-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16832003>.
1392. Ilan Y, Dranitzki-Elhallel M, Rubinger D, Silver J, Popovtzer MM. Erythrocytosis after renal transplantation. The response to theophylline treatment. *Transplantation* 1994; **57(5)**: 661-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8140628>.
1393. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, et al. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD. *Chest* 2010; **137(4)**: 831-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19903974>.
1394. Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JF, Prchal JT. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997; **100(9)**: 2310-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9410909>.
1395. Oren R, Beeri M, Hubert A, Kramer MR, Matzner Y. Effect of theophylline on erythrocytosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1997; **157(13)**: 1474-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224226>.
1396. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; **27(2)**: 390-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452598>.
1397. Vlahakos DV, Marathias KP, Madias NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis* 2010; **56(3)**: 558-65 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400218>.
1398. Ferrari M, Manea L, Anton K, et al. Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2015; **15**: 58 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25952923>.
1399. Zhang J, DeMeo DL, Silverman EK, et al. Secondary polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *BMC Pulm Med* 2021; **21(1)**: 235 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34261472>.
1400. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; **6**: 199-208 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21660297>.
1401. Zeng Z, Song Y, He X, 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35068930>.
1402. Calverley PM, Leggett RJ, McElderry L, Flenley DC. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1982; **125(5)**: 507-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7081807>.
1403. Chambellan A, Coulon S, Cavailles A, Hermine O, Similowski T. [COPD and erythropoiesis: interactions and consequences]. *Rev Mal Respir* 2012; **29(2)**: 213-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405115>.
1404. Nakamura A, Kasamatsu N, Hashizume I, et al. Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration* 2000; **67(5)**: 502-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11070452>.
1405. Samareh Fekri M, Torabi M, Azizi Shoul S, Mirzaee M. Prevalence and predictors associated with severe pulmonary hypertension in COPD. *Am J Emerg Med* 2018; **36(2)**: 277-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797558>.
1406. Guo L, Chughtai AR, Jiang H, et al. Relationship between polycythemia and in-hospital mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients with low-risk pulmonary embolism. *J Thorac Dis* 2016; **8(11)**: 3119-31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28066591>.
1407. Xu L, Chen Y, Xie Z, et al. High hemoglobin is associated with increased in-hospital death in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease: a retrospective multicenter population-based study. *BMC Pulm Med* 2019; **19(1)**: 174 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533673>.
1408. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; **127(4)**: 1205-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821196>.
1409. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007; **167(1)**: 60-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17210879>.
1410. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008; **134(4 Suppl)**: 43S-56S <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18842932>.
1411. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010; **65(3)**: 229-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20335292>.

1412. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; **68 Suppl 2**: ii1-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23880483>.
1413. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; **8(4)**: e60532 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23585837>.
1414. Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J, Daumit G, Brown C, Dixon L. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004; **161(12)**: 2317-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15569908>.
1415. Jones DR, Macias C, Barreira PJ, Fisher WH, Hargreaves WA, Harding CM. Prevalence, severity, and co-occurrence of chronic physical health problems of persons with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2004; **55(11)**: 1250-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15534013>.
1416. Sampaio MS, Vieira WA, Bernardino IM, Herval AM, Flores-Mir C, Paranhos LR. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2019; **151**: 11-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31047105>.
1417. Siraj RA, McKeever TM, Gibson JE, Bolton CE. Incidence of depression and antidepressant prescription in patients with COPD: A large UK population-based cohort study. *Respir Med* 2022; **196**: 106804 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35325742>.
1418. van Beers M, Janssen DJA, Gosker HR, Schols A. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: disease burden, determinants and possible future interventions. *Expert Rev Respir Med* 2018; **12(12)**: 1061-74 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30296384>.
1419. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, Leroi I, Connolly MJ. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017; **18(5)**: 451 e1- e11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28292570>.
1420. Pierobon A, Ranzini L, Torlaschi V, et al. Screening for neuropsychological impairment in COPD patients undergoing rehabilitation. *PLoS One* 2018; **13(8)**: e0199736 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30067787>.
1421. Cleutjens FA, Franssen FM, Spruit MA, et al. Domain-specific cognitive impairment in patients with COPD and control subjects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 1-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28031706>.
1422. Cleutjens F, Spruit MA, Ponds R, et al. Cognitive impairment and clinical characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2018; **15(2)**: 91-102 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28553720>.
1423. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Curr Alzheimer Res* 2013; **10(5)**: 549-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23566344>.
1424. Xie F, Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 403-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30863040>.
1425. Baird C, Lovell J, Johnson M, Shiell K, Ibrahim JE. The impact of cognitive impairment on self-management in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Med* 2017; **129**: 130-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28732820>.
1426. Martinez CH, Richardson CR, Han MK, Cigolle CT. Chronic obstructive pulmonary disease, cognitive impairment, and development of disability: the health and retirement study. *Ann Am Thorac Soc* 2014; **11(9)**: 1362-70 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25285360>.
1427. von Siemens SM, Pernecky R, Vogelmeier CF, et al. The association of cognitive functioning as measured by the DemTect with functional and clinical characteristics of COPD: results from the COSYCONET cohort. *Respir Res* 2019; **20(1)**: 257 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727165>.
1428. Schure MB, Borson S, Nguyen HQ, et al. Associations of cognition with physical functioning and health-related quality of life among COPD patients. *Respir Med* 2016; **114**: 46-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27109810>.
1429. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60(10)**: 1839-46 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23035917>.
1430. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest* 2013; **144(1)**: 119-27 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349026>.
1431. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56(3)**: M146-56 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11253156>.
1432. Roberts MH, Mapel DW, Ganvir N, Dodd MA. Frailty Among Older Individuals with and without COPD: A Cohort Study of Prevalence and Association with Adverse Outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 701-17 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411140>.
1433. Xu J, Xu W, Qiu Y, Gong D, Man C, Fan Y. Association of Prefrailty and Frailty With All-Cause Mortality, Acute Exacerbation, and Hospitalization in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2023; **24(7)**: 937-44.e3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37150209>.
1434. Osadnik CR, Brighton LJ, Burtin C, et al. European Respiratory Society statement on frailty in adults with chronic lung disease. *Eur Respir J* 2023; **62(2)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414420>.
1435. Mahase E. Covid-19: Increased demand for steroid inhalers causes „distressing“ shortages. *BMJ* 2020; **369**: m1393 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245751>.
1436. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; **181(2)**: 271-80 e8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651>.
1437. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids: Another Beneficial Effect of Inhaled Corticosteroids? *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202(1)**: 8-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437628>.
1438. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for

- COVID-19. *Eur Respir J* 2020; **55(5)**: epub 2020/04/10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269089>.
1439. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev* 2020; **29(158)**: 200199 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153991>.
1440. Higham A, Singh D. Increased ACE2 Expression in Bronchial Epithelium of COPD Patients who are Overweight. *Obesity (Silver Spring)* 2020; **28(9)**: 1586-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32428380>.
1441. Watson A, Oberg L, Angermann B, et al. Dysregulation of COVID-19 related gene expression in the COPD lung. *Respir Res* 2021; **22(1)**: 164 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051791>.
1442. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202(1)**: 83-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348692>.
1443. Jacobs M, Van Eeckhoutte HP, Wijnant SRA, et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur Respir J* 2020; **56(2)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675207>.
1444. Milne S, Li X, Yang CX, et al. Inhaled corticosteroids downregulate SARS-CoV-2-related genes in COPD: results from a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2021; **58(1)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33795322>.
1445. Halpin DMG, Rabe AP, Loke WJ, et al. Epidemiology, Healthcare Resource Utilization, and Mortality of Asthma and COPD in COVID-19: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *J Asthma Allergy* 2022; **15**: 811-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35747745>.
1446. Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP, et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54-75 Years. *medRxiv* 2020: 2020.04.09.20059964 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511595>.
1447. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2020; **20(9)**: 1034-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422204>.
1448. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart* 2020; **106(19)**: 1503-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737124>.
1449. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J* 2020; **56(2)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817205>.
1450. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020; **8(5)**: 436-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251625>.
1451. Beltramo G, Cottenet J, Mariet AS, et al. Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study. *Eur Respir J* 2021; **58(6)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016619>.
1452. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; **369**: m1985 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444460>.
1453. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* 2020; **167**: 105941 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421537>.
1454. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020; **180(10)**: 1345-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667669>.
1455. Singh AK, Gillies CL, Singh R, et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; **22(10)**: 1915-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32573903>.
1456. Aveyard P, Gao M, Lindson N, et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; **9(8)**: 909-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812494>.
1457. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med* 2021; **9(7)**: 699-711 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33676593>.
1458. Reyes FM, Hache-Marliere M, Karamanis D, et al. Assessment of the Association of COPD and Asthma with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19. A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *J Clin Med* 2021; **10(10)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34068023>.
1459. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; **369**: m1966 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444366>.
1460. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 2020; **180(11)**: 1436-47 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667668>.
1461. Calmes D, Graff S, Maes N, et al. Asthma and COPD Are Not Risk Factors for ICU Stay and Death in Case of SARS-CoV2 Infection. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; **9(1)**: 160-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33038592>.
1462. Stridsman C, Vanfleteren L, Konradsen JR, et al. Predictors of severe COVID-19 in a registry-based Swedish cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2021; **58(5)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413151>.
1463. Elbeddini A, Tayefehchamani Y. Amid COVID-19 pandemic: Challenges with access to care for COPD patients. *Res Social Adm Pharm* 2021; **17(1)**: 1934-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513515>.
1464. Press VG, Gershon AS, Scirba FC, Blagev DP. Concerns About Coronavirus Disease-Related Collateral Damage for Patients With COPD. *Chest* 2020; **158(3)**: 866-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473947>.
1465. Berghaus TM, Karschnia P, Haberl S, Schwaiblmair M. Disproportionate decline in admissions for exacerbated COPD during the COVID-19 pandemic. *Respir Med* 2022; **191**: 106120 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839072>.
1466. Jones R, Davis A, Stanley B, et al. Risk Predictors and Symptom Features of Long COVID Within a Broad Primary Care Patient Population Including Both Tested and Untested Patients. *Pragmat Obs Res* 2021; **12**: 93-104 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839072>.

- [gov/34408531](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34408531).
1467. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy* 2021; **51(9)**: 1107-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351016>.
  1468. World Health Organization. Smoking and COVID-19: Scientific Brief 30 June 2020; online article available here: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19> [accessed Oct 2023].
  1469. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2020; **22(9)**: 1653-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399563>.
  1470. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020; **296(2)**: E115-E7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073353>.
  1471. Yue H, Zhang M, Xing L, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol* 2020; **92(11)**: 2870-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32530499>.
  1472. Gousseff M, Penot P, Gallay L, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect* 2020; **81(5)**: 816-46 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32619697>.
  1473. Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology* 2016; **21(4)**: 590-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26852737>.
  1474. Khatiwada S, Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Possible link and implications. *Hum Microb J* 2020; **17**: 100073 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835135>.
  1475. European Respiratory Society. Recommendation from ERS Group 9.1 (Respiratory function technologists /Scientists). Lung function testing during COVID-19 pandemic and beyond; online document available here: <https://ers.app.box.com/s/zs1uu88wy51monr0ewd990itoz4tsn2h> [accessed Oct 2023].
  1476. American Thoracic Society. Pulmonary Function Laboratories: Advice Regarding COVID-19; online article available here: <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/pulmonary-function-laboratories.php> [accessed Oct 2023].
  1477. Borg BM, Osadnik C, Adam K, et al. Pulmonary function testing during SARS-CoV-2: An ANZSRS/TSANZ position statement. *Respirology* 2022; **27(9)**: 688-719 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35981737>.
  1478. British Thoracic Society. Guidance for the resumption and continuation of urgent and elective outpatient respiratory services. Available online at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/covid-19/covid-19-resumption-and-continuation-of-respiratory-services> [accessed Oct 2023].
  1479. Wilson KC, Kaminsky DA, Michaud G, et al. Restoring Pulmonary and Sleep Services as the COVID-19 Pandemic Lessons. From an Association of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Division Directors and American Thoracic Society-coordinated Task Force. *Ann Am Thorac Soc* 2020; **17(11)**: 1343-51 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32663071>.
  1480. Jithoo A, Enright PL, Burney P, et al. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Eur Respir J* 2013; **41(3)**: 548-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22743668>.
  1481. Mahboub B, Alzaabi A, Soriano JB, et al. Case-finding of chronic obstructive pulmonary disease with questionnaire, peak flow measurements and spirometry: a cross-sectional study. *BMC Res Notes* 2014; **7**: 241 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24739210>.
  1482. Perez-Padilla R, Vollmer WM, Vazquez-Garcia JC, et al. Can a normal peak expiratory flow exclude severe chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; **13(3)**: 387-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19275802>.
  1483. Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. The relationship between FEV1 and peak expiratory flow in patients with airways obstruction is poor. *Chest* 2006; **130(5)**: 1454-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17099024>.
  1484. Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N, et al. Peak expiratory flow rate as a surrogate for forced expiratory volume in 1 second in COPD severity classification in Thailand. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1213-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150713>.
  1485. Llewellyn P, Sawyer G, Lewis S, et al. The relationship between FEV1 and PEF in the assessment of the severity of airways obstruction. *Respirology* 2002; **7(4)**: 333-7.
  1486. **Carpenter DM, Jurdi R, Roberts CA, Hernandez M, Horne R, Chan A. A Review of Portable Electronic Spirometers: Implications for Asthma Self-Management.** *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; **18(10)**: 53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145683>.
  1487. Ramos Hernández C, Nunez Fernandez M, Pallares Sanmartin A, et al. Validation of the portable Air-Smart Spirometer. *PLoS One* 2018; **13(2)**: e0192789 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474502>.
  1488. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020; **27(4)**: e52-e4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32195687>.
  1489. Wahidi MM, Shojaee S, Lamb CR, et al. The Use of Bronchoscopy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: CHEST/AABIP Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; **158(3)**: 1268-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361152>.
  1490. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; **296(2)**: E72-E8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216717>.
  1491. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020; **296(1)**: 172-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255413>.
  1492. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; **34**: 101623 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179124>.
  1493. Kulkarni S, Down B, Jha S. Point-of-care lung ultrasound in intensive care during the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol* 2020; **75(9)**: 710 e1- e4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405081>.
  1494. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease

- (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020; **2(2)**: e200110 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33778566>.
1495. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020; **215(1)**: 87-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32174129>.
1496. Wu F, Zhou Y, Wang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thorac Dis* 2020; **12(5)**: 1811-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642086>.
1497. Tittaferrante S, Gupta R, Kim V, Temple University C-RG. Thoracic Computed Tomography Features of Coronavirus Disease 2019 Patients with Emphysema. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; **7(3)**: 290-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32543160>.
1498. Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS. Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Review Panel. *Radiology* 2020; **296(2)**: E106-E12 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32175814>.
1499. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; **58(7)**: 1116-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172226>.
1500. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; **75(18)**: 2352-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201335>.
1501. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; **382(18)**: 1708-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013>.
1502. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; **18(5)**: 1094-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112>.
1503. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; **18(7)**: 1743-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320517>.
1504. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; **46(6)**: 1089-98 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32367170>.
1505. Talic S, Shah S, Wild H, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021; **375**: e068302 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34789505>.
1506. Esposito S, Principi N, Leung CC, Migliori GB. Universal use of face masks for success against COVID-19: evidence and implications for prevention policies. *Eur Respir J* 2020; **55(6)**: 2001260 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350103>.
1507. Long Y, Hu T, Liu L, et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2020; **13(2)**: 93-101 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167245>.
1508. American College of Chest Physicians, American Lung Association, American Thoracic Society, COPD Foundation. Joint Statement on Importance of Patients with Chronic Lung Disease Wearing Facial Coverings During COVID-19 Pandemic [accessed Oct 2023]. <https://www.chestnet.org/News/Press-Releases/2020/07/Joint-Statement-on-Importance-of-Facial-Coverings>.
1509. Kyung SY, Kim Y, Hwang H, Park JW, Jeong SH. Risks of N95 Face Mask Use in Subjects With COPD. *Respir Care* 2020; **65(5)**: 658-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992666>.
1510. Samannan R, Holt G, Calderon-Candelario R, Mirsaedi M, Campos M. Effect of Face Masks on Gas Exchange in Healthy Persons and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2021; **18(3)**: 541-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33003954>.
1511. Hopkins SR, Dominelli PB, Davis CK, et al. Face Masks and the Cardiorespiratory Response to Physical Activity in Health and Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2021; **18(3)**: 399-407 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196294>.
1512. Perencevich EN, Diekema DJ, Edmond MB. Moving Personal Protective Equipment Into the Community: Face Shields and Containment of COVID-19. *JAMA* 2020; **323(22)**: 2252-3
1513. Ergan B, Akgun M, Pacilli AMG, Nava S. Should I stay or should I go? COPD and air travel. *Eur Respir Rev* 2018; **27(148)**: 180030 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29898904>.
1514. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012; **7(4)**: e35797 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22563403>.
1515. Neufeld Z, Khataee H, Czirok A. Targeted adaptive isolation strategy for COVID-19 pandemic. *Infect Dis Model* 2020; **5**: 357-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32587932>.
1516. SSHAP. Considerations and principles for shielding people at high risk of severe outcomes from COVID-19 (April 2020). Online article available here: <https://www.ids.ac.uk/publications/considerations-and-principles-for-shielding-people-at-high-risk-of-severe-outcomes-from-covid-19-april-2020/> [accessed Oct 2023].
1517. Tal-Singer R, Crapo JD. COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; **7(2)**: 73-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324976>.
1518. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; **69(30)**: 993-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730238>.
1519. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; **370**: m3026 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32784198>.
1520. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; **324(6)**: 603-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644129>.
1521. Singanayagam A, Glanville N, Girkin JL, et al. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nat Commun* 2018; **9(1)**: 2229 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29884817>.
1522. Skevaki CL, Christodoulou I, Spyridaki IS, et al. Budesonide and formoterol inhibit inflammatory mediator production by bronchial epithelial cells infected with rhinovirus. *Clin Exp Allergy* 2009; **39(11)**: 1700-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19549024>.
1523. Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ, Bardin PG, Tate MD. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of

- adjuvant interferon. *Sci Rep* 2014; **4**: 7176 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25417801>.
1524. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig* 2020; **58(3)**: 155-68 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32094077>.
1525. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020; **55(5)**: 2001009 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32341100>.
1526. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis. *Lancet Respir Med* 2020;
1527. Singh D, Halpin DMG. Inhaled corticosteroids and COVID-19-related mortality: confounding or clarifying? *Lancet Respir Med* 2020; **8(11)**: 1065-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979985>.
1528. Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; **3(3)**: CD015125 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262185>.
1529. O'Neil CA, Li J, Leavey A, et al. Characterization of Aerosols Generated During Patient Care Activities. *Clin Infect Dis* 2017; **65(8)**: 1335-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29017249>.
1530. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess* 2010; **14(46)**: 131-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20923611>.
1531. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; **382(16)**: 1564-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182409>.
1532. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; **69(15)**: 472-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298249>.
1533. Tashkin DP, Barjaktarevic IZ. Nebulized Treatments and the Possible Risk of Coronavirus Transmission: Where Is the Evidence? *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; **7(3)**: 136-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413251>.
1534. Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic S. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; **43(4)**: 288-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294813>.
1535. Demeyer H, Louvaris Z, Frei A, et al. Physical activity is increased by a 12-week semiautomated telecoaching programme in patients with COPD: a multicentre randomised controlled trial. *Thorax* 2017; **72(5)**: 415-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28137918>.
1536. American Thoracic Society. Assembly on Pulmonary Rehabilitation. Guidance for re-opening pulmonary rehabilitation programs, online document [accessed Oct 2023]. <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/pr/resources/ats-pr-assembly-re-opening-pr-document-final.pdf>.
1537. Nield M, Hoo GW. Real-time telehealth for COPD self-management using Skype. *COPD* 2012; **9(6)**: 611-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22946768>.
1538. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384(8)**: 693-704 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530>.
1539. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living guideline. Available online at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5> [accessed Oct 2023].
1540. Roche N, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Update June 2022: management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J* 2022; **60(2)**: 2200803 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35710264>.
1541. Muhammad S, Long X, Salman M. COVID-19 pandemic and environmental pollution: A blessing in disguise? *Sci Total Environ* 2020; **728**: 138820 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334164>.
1542. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; **16(8)**: e0255659 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34343205>.
1543. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax* 2016; **71(2)**: 158-74 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26611907>.
1544. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383(2)**: 120-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437596>.
1545. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch* 2020; **477(3)**: 359-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642842>.
1546. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med* 2014; **35(1)**: 157-63 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24507843>.
1547. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020; **369**: m1996 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32471884>.
1548. Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2021; **26(3)**: 107-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32934000>.
1549. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ* 2020; **369**: m1936 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32457027>.
1550. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; **395(10225)**: 683-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32122468>.
1551. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory

- Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197(6): 757-67** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29161116>.
1552. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; **31(4): 304-9** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15494274>.
1553. Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009; **200(4): 492-500** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19591575>.
1554. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; **395(10223): 473-5** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043983>.
1555. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance 27 May 2020; online document available here: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> [accessed Aug 2022].
1556. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; **180(7): 934-43** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524>.
1557. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; **324(13): 1330-41** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876694>.
1558. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; **71(9): 2459-68** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358954>.
1559. Verroken A, Scohy A, Gerard L, Wittebole X, Collienne C, Laterre PF. Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: a prospective cohort analysis. *Crit Care* 2020; **24(1): 410** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646494>.
1560. Jiang DH, McCoy RG. Planning for the Post-COVID Syndrome: How Payers Can Mitigate Long-Term Complications of the Pandemic. *J Gen Intern Med* 2020; **35(10): 3036-9** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32700223>.
1561. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol* 2020; **33(11): 2156-68** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32879413>.
1562. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020; **24(1): 154** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299472>.
1563. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a „Typical“ Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201(10): 1299-300** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228035>.
1564. Panwar R, Madotto F, Laffey JG, van Haren FMP. Compliance Phenotypes in Early Acute Respiratory Distress Syndrome before the COVID-19 Pandemic. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202(9): 1244-52** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32805143>.
1565. Brault C, Zerbib Y, Kontar L, et al. COVID-19- versus non-COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome: Differences and Similarities. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202(9): 1301-4** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32857595>.
1566. Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care* 2020; **24(1): 529** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859264>.
1567. Lechowicz K, Drozdal S, Machaj F, et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med* 2020; **9(6): 1917** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32575380>.
1568. Remmelink M, De Mendonca R, D'Haene N, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; **24(1): 495** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32787909>.
1569. Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Aging Clin Exp Res* 2020; **32(7): 1189-94** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458356>.
1570. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol* 2020; **45(8): 100618** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439197>.
1571. Puellas VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; **383(6): 590-2** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402155>.
1572. Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020; **40(11): 1130-51** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33006163>.
1573. Ambrosetti M, Ageno W, Spanevello A, Salerno M, Pedretti RF. Prevalence and prevention of venous thromboembolism in patients with acute exacerbations of COPD. *Thromb Res* 2003; **112(4): 203-7** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14987912>.
1574. Kim V, Goel N, Gangar J, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2014; **1(2): 239-49** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25844397>.
1575. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; **76(1): 122-4** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387623>.
1576. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; **323(13): 1239-42** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533>.
1577. Qiu H, Tong Z, Ma P, et al. Intensive care during the coronavirus epidemic. *Intensive Care Med* 2020; **46(4): 576-8** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077996>.
1578. Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center; online resource available here: <https://coronavirus.jhu.edu> [accessed Oct 2023].
1579. Rzymiski P, Kasianchuk N, Sikora D, Poniedzialek B. COVID-19 vaccinations and rates of infections, hospitalizations, ICU admissions, and deaths in Europe during SARS-CoV-2 Omicron wave in the first quarter of 2022. *J Med Virol* 2023; **95(1): e28131** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36068643>.
1580. Schunemann HJ, Khabsa J, Solo K, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including

- COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. *Ann Intern Med* 2020; **173(3)**: 204-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32442035>.
1581. Tandon P, Leibner E, Hackett A, et al. The fourth wave: vaccination status and intensive care unit mortality at a large hospital system in New York City. *Acute Crit Care* 2022; **37(3)**: 339-46 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102004>.
1582. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; **323(16)**: 1574-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32250385>.
1583. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020; **115(Suppl 3)**: 111-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291505>.
1584. Namendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* 2020; **8(4)**: e18 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145829>.
1585. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med* 2020; **8(4)**: e19 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105633>.
1586. Crimi C, Noto A, Cortegiani A, et al. Noninvasive respiratory support in acute hypoxemic respiratory failure associated with COVID-19 and other viral infections. *Minerva Anestesiol* 2020; **86(11)**: 1190-204 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32756535>.
1587. Patel M, Gangemi A, Marron R, et al. Use of High Flow Nasal Therapy to Treat Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure in COVID-19. *BMJ Open Respir Res* 2020; **7**: e000650
1588. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202(7)**: 1039-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32758000>.
1589. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; **372(23)**: 2185-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981908>.
1590. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2018; **36(2)**: 226-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780231>.
1591. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; **48(6)**: e440-e69 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224769>.
1592. Telias I, Katira BH, Brochard L. Is the Prone Position Helpful During Spontaneous Breathing in Patients With COVID-19? *JAMA* 2020; **323(22)**: 2265-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412579>.
1593. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; **369(22)**: 2126-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24283226>.
1594. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383(25)**: 2451-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412710>.
1595. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med* 2020; **8(8)**: 816-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645311>.
1596. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195(1)**: 67-77 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27753501>.
1597. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* 2020; **396(10257)**: 1071-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32987008>.
1598. Lorusso R, Combes A, Lo Coco V, et al. ECMO for COVID-19 patients in Europe and Israel. *Intensive Care Med* 2021; **47(3)**: 344-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420797>.
1599. Ma X, Liang M, Ding M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Med Sci Monit* 2020; **26**: e925364 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32759887>.
1600. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J* 2020; **66(5)**: 472-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243267>.
1601. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA* 2020; **323(13)**: 1245-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32074258>.
1602. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020; **8(5)**: 518-26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203711>.
1603. Shekar K, Badulak J, Peek G, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J* 2020; **66(7)**: 707-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32604322>.
1604. Supady A, Combes A, Barbaro RP, et al. Respiratory indications for ECMO: focus on COVID-19. *Intensive Care Med* 2022; **48(10)**: 1326-37 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35945343>.
1605. Hamele M, Neumayer K, Sweney J, Poss WB. Always ready, always prepared-preparing for the next pandemic. *Transl Pediatr* 2018; **7(4)**: 344-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30460186>.
1606. Zochios V, Brodie D, Charlesworth M, Parhar KK. Delivering extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19: what, who, when and how? *Anaesthesia* 2020; **75(8)**: 997-1001 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32319081>.
1607. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J* 2020; **55(5)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299867>.
1608. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre

- investigation in Toronto, Canada. *PLoS One* 2010; **5(5)**: e10717 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20502660>.
1609. Hautmann H, Gamarra F, Pfeifer KJ, Huber RM. Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheobronchial disease: indications and results. *Chest* 2001; **120(1)**: 43-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11451814>.
1610. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, et al. Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19. *Respiration* 2020; **99(6)**: 521-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564028>.
1611. Shaw KM, Lang AL, Lozano R, Szabo M, Smith S, Wang J. Intensive care unit isolation hood decreases risk of aerosolization during noninvasive ventilation with COVID-19. *Can J Anaesth* 2020; **67(10)**: 1481-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458266>.
1612. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; **40(2)**: 502-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21946660>.
1613. Needham DM, Feldman DR, Kho ME. The functional costs of ICU survivorship. Collaborating to improve post-ICU disability. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183(8)**: 962-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21498817>.
1614. Herridge MS, Chu LM, Matte A, et al. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194(7)**: 831-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26974173>.
1615. Griffith DM, Salisbury LG, Lee RJ, et al. Determinants of Health-Related Quality of Life After ICU: Importance of Patient Demographics, Previous Comorbidity, and Severity of Illness. *Crit Care Med* 2018; **46(4)**: 594-601 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29293149>.
1616. Holm SE, Mu K. Discharge Planning for the Elderly in Acute Care: The Perceptions of Experienced Occupational Therapists. *Physical & Occupational Therapy In Geriatrics* 2012; **30(3)**: 214-28
1617. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J* 2020; **56(6)**: 2002197 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817258>.
1618. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J* 2022; **60(2)**: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35144991>.
1619. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. Available online at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> [accessed Oct 2023].
1620. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. Available online at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [accessed Oct 2023].
1621. Watanabe A, So M, Iwagami M, et al. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2022; **27(8)**: 605-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35694728>.
1622. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2020; **15(5)**: e0233147 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392262>.
1623. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers* 2020; **6(1)**: 60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669623>.
1624. Lamas D. Chronic critical illness. *N Engl J Med* 2014; **370(2)**: 175-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401058>.
1625. Tracy CS, Bell SH, Nickell LA, Charles J, Upshur RE. The IMPACT clinic: innovative model of interprofessional primary care for elderly patients with complex health care needs. *Can Fam Physician* 2013; **59(3)**: e148-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23486816>.
1626. Bourbeau J, Nault D, Sedeno M. Action Plan from the Living Well with COPD series 2005. Available at <https://www.livingwellwithcopd.com/en/copd-treatment.html> [accessed Oct 2023].

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE



© 2023, 2024 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.  
Visite la página web de GOLD en [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)

Traducción y adaptación del diseño al español por EP Health Marketing, S.L.