



Artículo especial

Guía de práctica clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ALAT-2014: Preguntas y respuestas



María Montes de Oca^{a,*}, María Victorina López Varela^b, Agustín Acuña^c, Eduardo Schiavi^d,
María Alejandra Rey^b, José Jardim^e, Alejandro Casas^f, Antonio Tokumoto^g, Carlos A. Torres Duque^f,
Alejandra Ramírez-Venegas^h, Gabriel Garcíaⁱ, Roberto Stirbulov^j, Aquiles Camelier^k, Miguel Bergna^l,
Mark Cohen^m, Santiago Guzmánⁿ y Efraín Sánchez^c

^a Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

^b Universidad de la República, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay

^c Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, y Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela

^d Hospital de Rehabilitación Respiratoria «María Ferrer», Buenos Aires, Argentina

^e Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

^f Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia

^g Hospital Central Fuerza Aérea del Perú, Lima, Perú

^h Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México

ⁱ Hospital Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina

^j Facultad de Ciencias Médicas, Santa Casa de San Pablo, São Paulo, Brasil

^k Universidade Federal da Bahia e Escola Bahiana de Medicina, Salvador, Brasil

^l Hospital Dr. Antonio Cetrángolo, Vicente López, Buenos Aires, Argentina

^m Hospital Centro Médico, Guatemala, Guatemala

ⁿ Hospital José Gregorio Hernández, Caracas, Venezuela

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de junio de 2014

Aceptado el 17 de noviembre de 2014

On-line el 14 de enero de 2015

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Guía de práctica clínica

R E S U M E N

La guía de práctica clínica de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ALAT 2014 fue elaborada contestando preguntas clínicas en formato PICO a través del análisis de evidencias sobre factores de riesgo, búsqueda de casos, evaluación pronóstica, tratamiento y exacerbaciones. La evidencia indica que existen factores de riesgo diferentes al tabaco, diferencias según el género, soporta la búsqueda activa de casos en población de riesgo y el valor predictivo de los índices multidimensionales. En la EPOC estable se encuentran similares beneficios de la monoterapia broncodilatadora (LAMA o LABA) sobre la disnea, función pulmonar o calidad de vida, y mayor efectividad del LAMA para prevenir exacerbaciones. La doble terapia broncodilatadora tiene mayores beneficios comparada con la monoterapia. La eficacia de la terapia con LAMA y la combinación LABA/CI es similar, con mayor riesgo de neumonía con la combinación LABA/CI. Existe limitada información sobre la eficacia y la seguridad de la triple terapia. La evidencia soporta el uso de vacunación contra la influenza en todos los pacientes y contra neumococo en <65 años y/o con obstrucción grave. Los antibióticos profilácticos pueden disminuir la frecuencia de exacerbaciones en pacientes de riesgo. Está justificado el uso de corticosteroides sistémicos y antibióticos en exacerbaciones que requieren tratamiento intrahospitalario y en algunas de tratamiento ambulatorio.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

ALAT-2014 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Clinical Practice Guidelines: Questions and Answers

A B S T R A C T

ALAT-2014 COPD Clinical Practice Guidelines used clinical questions in PICO format to compile evidence related to risk factors, COPD screening, disease prognosis, treatment and exacerbations. Evidence reveals the existence of risk factors for COPD other than tobacco, as well as gender differences in disease presentation. It shows the benefit of screening in an at-risk population, and the predictive value use of

Keywords:

Clinical practice guideline

Chronic obstructive pulmonary disease

(COPD)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: montesdeoca.maria@gmail.com (M. Montes de Oca).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.11.017>

0300-2896/© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

multidimensional prognostic indexes. In stable COPD, similar benefits in dyspnea, pulmonary function and quality of life are achieved with LAMA or LABA long-acting bronchodilators, whereas LAMA is more effective in preventing exacerbations. Dual bronchodilator therapy has more benefits than monotherapy. LAMA and combination LABA/IC are similarly effective, but there is an increased risk of pneumonia with LABA/IC. Data on the efficacy and safety of triple therapy are scarce. Evidence supports influenza vaccination in all patients and anti-pneumococcal vaccination in patients < 65 years of age and/or with severe airflow limitation. Antibiotic prophylaxis may decrease exacerbation frequency in patients at risk. The use of systemic corticosteroids and antibiotics are justified in exacerbations requiring hospitalization and in some patients managed in an outpatient setting.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El documento ALAT-2014 sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa un esfuerzo asociativo que contiene información regional e incorpora herramientas de elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) para mejorar la efectividad, la eficiencia y la seguridad de las decisiones que se tomen en la práctica diaria en estos pacientes.

Este documento presenta la metodología de la GPC y el desarrollo de las preguntas PICO formuladas por capítulo. La versión completa de la GPC está disponible online.

Metodología

Grupo elaborador y formulación de preguntas clínicas

El grupo de trabajo se integró con aquellos asociados que participaron en el consenso de expertos 2011 y se invitó a nuevos integrantes con experiencia en elaboración y/o evaluación de GPC. Se formaron 5 subgrupos de trabajo:

- Metodología.
- Epidemiología y definición.
- Diagnóstico.
- Tratamiento de la EPOC estable.
- Exacerbación.

Estos subgrupos definieron las preguntas clínicas a contestar en la guía.

Para las preguntas se siguió el formato PICO o su variante PECO: Paciente (Problema o Población), Intervención o Exposición, Comparación y *Outcome* (desenlace)¹.

La estrategia de búsqueda bibliográfica se realizó en 2 metabuscadores: Tripdatabase y PubMed. El primero se utilizó para jerarquizar la información introductoria de cada capítulo, y contestar las preguntas PICO; PubMed, con el uso de MeSh, se empleó para contrastar y complementar la búsqueda de las preguntas PICO. La *tabla 1* muestra las palabras clave usadas para la búsqueda en Tripdatabase y los términos MeSh. Para cada pregunta, el número y los tipos de trabajos capturados fueron evaluados por al menos 3 expertos y se seleccionaron solo los estudios que obtuvieran una puntuación en CASPe $\geq 70\%$, que se resume en la *tabla 2*. Para la actualización del cuerpo de cada capítulo se dio prioridad a: guías publicadas previamente, evidencias secundarias, ensayos clínicos e investigaciones primarias extendidas capturadas en Tripdatabase con una estrategia de búsqueda basada en palabras clave.

Criterios de elegibilidad

Para los resultados obtenidos de las preguntas PICO se priorizó la selección al nivel más alto de evidencia (ensayos controlados aleatorizados [ECA], metaanálisis y revisiones sistemáticas) que mejor respondiera a la pregunta clínica. Si esto no era posible,

se seleccionaron estudios de nivel moderado (observacionales) o bajo (abiertos, serie de casos o consensos) en la jerarquización de evidencias. Se siguió la recomendación de selección algorítmica principalmente para las preguntas terapéuticas². No se describen por separado los resultados de aquellos ECA incluidos en una revisión sistemática, a menos que en ellos se haya considerado un aspecto muy relevante que amerite comentario adicional (por ejemplo, desenlaces secundarios). Se consideraron publicaciones en español, portugués e inglés. La fecha de cierre de la última búsqueda fue octubre de 2013.

Análisis crítico y formulación de recomendaciones

Para el análisis crítico de las referencias seleccionadas se usaron las recomendaciones y plantillas de la red CASPE (www.redcaspe.org). Se utilizó el «ACCP grading system», el cual clasifica las recomendaciones en FUERTE o DÉBIL de acuerdo con el balance entre riesgo, beneficio, carga y, en ocasiones, costo. La calidad de la evidencia fue clasificada en ALTA, MODERADA o BAJA según el diseño del estudio, la consistencia de los resultados y la claridad de la evidencia para responder a la pregunta PICO. Ese sistema fue seleccionado por ser simple, transparente, explícito y consistente con la aproximación metodológica actual para el proceso de desarrollo de GPC basada en evidencia³.

Se propuso un grupo de revisores externos con experiencia en EPOC, que aparece en la sección de ***«autores y colaboradores». La versión final de la guía ha sido revisada y aprobada por el grupo de autores.

Preguntas PICO

Mediante la introducción de preguntas PICO, la GPC aborda evidencias y controversias en: factores de riesgo, búsqueda de casos, evaluación pronóstica, tratamiento de la EPOC estable, prevención y tratamiento de exacerbaciones.

Factores de riesgo

Persiste el debate sobre la importancia de otros factores de riesgo diferentes al tabaco en la EPOC y la influencia del género.

1. Pregunta: ¿Existen otros factores de riesgo inhalados diferentes al humo de tabaco relacionados con el desarrollo de la EPOC?

Justificación

Aunque el consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para la EPOC, existe una proporción importante de casos no atribuibles a esta exposición. Otros factores de riesgo (exposición al humo de biomasa, ocupacionales a polvos, gases y contaminación del aire exterior) han sido vinculados con su patología⁴.

Tabla 1
Estrategia de búsqueda (palabras claves del Tripdatabase y términos MeSh)

Pregunta clínica	Pregunta PICO	Estrategia de búsqueda con términos Mesh
¿Existen otros factores de riesgo inhalados diferentes al humo de tabaco relacionados con el desarrollo de EPOC?	a) P= COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I= outdoor air pollution OR occupational exposure C= Ø O= Risk factor b) P= COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I= secondhand smoke C= Ø O= Risk factor c) P= COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I= biomass C= Ø O= Risk factor	a) Términos para COPD AND OCCUPATIONAL EXPOSURE AND AIR POLLUTION («pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction AND «Occupational Exposure»[Mesh] AND «Air Pollutants, Occupational»[Mesh] AND («risk factors»[MeSH Terms] OR risk factors[Text Word] OR factors, risk OR factors, risk OR risk factor)) b) Términos para COPD AND SECOND HAND SMOKING («pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction) AND (Passive OR Passive Smoking OR Smoking, Passive OR Secondhand Smoking OR Secondhand Smoking OR Smoking, Secondhand OR Smoking, Secondhand OR Second Hand Smoke OR Hand Smoke, Second OR Hand Smoke, Second OR Second Hand Smoke OR Smoke, Second Hand OR Smokes, Second Hand OR Secondhand Smoke OR Secondhand Smoke OR Smoke, Secondhand OR Smokes, Secondhand OR Involuntary Smoking OR Involuntary Smoking OR Smoking, Involuntary OR Smoking, Involuntary OR Passive Smoking) AND («risk factors»[MeSH Terms] OR risk factors[Text Word] OR factors, risk OR factors, risk OR risk factor) c) Términos para COPD AND BIOMASS EXPOSURE («pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction) AND «Biomass»[Mesh] AND («risk factors»[MeSH Terms] OR risk factors[Text Word] OR factors, risk OR factors, risk OR risk factor)
La EPOC en mujeres ¿tiene características epidemiológicas y clínicas diferentes?	P= COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I= Gender C= Ø O= Ø	(«pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction AND «Gender Identity»[Mesh] AND («gender identity»[MeSH Terms] OR «gender»[All Fields] AND «identity»[All Fields]) OR «gender identity»[All Fields] OR «gender»[All Fields] AND «identities»[All Fields]) OR «gender identities»[All Fields])
¿Es la búsqueda activa de casos por medio de espirometría en población expuesta a factores de riesgo el mejor método para detectar pacientes con EPOC?	P= COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I= spirometry C= Ø O= diagnosis	(«pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction) AND («Mass screening»[MeSH Terms] AND «spirometry»[Mesh terms]) AND «Diagnosis»[Mesh terms])
¿Qué índices multidimensionales han sido validados para predecir mortalidad en EPOC?	P= COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I= multidimensional index or Severity of Illness Index C= Ø O= Mortality	(«pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction) AND («Severity of Illness Index»[Mesh] and «mortality»[Mesh])
Los antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA) ¿proporcionan mayores beneficios que los β ₂ -agonistas de acción prolongada (LABA) en pacientes con EPOC?	P= COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I= Tiotropium C= Long-acting beta2-agonist O= Ø	(«pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction) AND ((«Adrenergic beta-2 Receptor Agonists»[Mesh]) OR («indacaterol»[Supplementary Concept] OR 5- AND (2- AND (5,6-diethylindan-2-ylamino) AND -1-hydroxyethyl) AND -8-hydroxy-1H-quinolin-2-one OR QAB-149 OR arcapta neohaler OR Onbrez)) AND ((«Cholinergic Antagonists»[Mesh]) OR («tiotropium»[Supplementary Concept] OR Spiriva OR tiotropium bromide OR 7- AND ((hydroxybis AND (2-thienyl) AND acetyl) AND oxy) AND -9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo AND (3.3.1.0 AND (2,4)) AND nonane bromide OR BA 679 BR OR BA-679 BR))
La asociación LABA + LAMA ¿proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA o LABA en pacientes con EPOC?	P= COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I= long-acting beta2-agonist and tiotropium C= tiotropium OR long-acting beta2-agonist O= Ø	(«pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction) AND ((«tiotropium»[Supplementary Concept] OR Spiriva OR tiotropium bromide OR 7- AND ((hydroxybis AND (2-thienyl) AND acetyl) AND oxy) AND -9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo AND (3.3.1.0 AND (2,4)) AND nonane bromide OR BA 679 BR OR BA-679 BR) AND ((«Adrenergic beta-2 Receptor Agonists»[Mesh]) OR («indacaterol»[Supplementary Concept] OR 5- AND (2- AND (5,6-diethylindan-2-ylamino) AND -1-hydroxyethyl) AND -8-hydroxy-1H-quinolin-2-one OR QAB-149 OR arcapta neohaler OR Onbrez)))

Tabla 1
(continuación)

Pregunta clínica	Pregunta PICO	Estrategia de búsqueda con términos Mesh
La terapia combinada LABA/corticoides inhalados (LABA/CI) ¿proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA en pacientes con EPOC?	P = COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I = Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist C = Tiotropium O = Ø	(«pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction) AND (((«Adrenergic beta-2 Receptor Agonists»[Mesh]) OR («indacaterol»[Supplementary Concept] OR 5- AND (2- AND (5,6-diethylindan-2-ylamino) AND -1-hydroxyethyl) AND -8-hydroxy-1H-quinolin-2-one OR QAB-149 OR arcapta neohaler OR Onbrez)) AND («Glucocorticoids»[Mesh] OR glucocorticoid effect OR effects, glucocorticoid OR glucorticoid effects OR effects, glucorticoid)) AND ((«Cholinergic Antagonists»[Mesh]) OR («tiotropium»[Supplementary Concept] OR Spiriva OR tiotropium bromide OR 7- AND ((hydroxybis AND (2-thienyl) AND acetyl) AND oxy) AND -9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo AND (3.3.1.0 AND (2,4)) AND nonane bromide OR BA 679 BR OR BA-679 BR))
La combinación LABA/CI sumada a tiotropio (terapia triple) ¿proporciona mayores beneficios comparada con la monoterapia con tiotropio, la combinación LABA/CI o la doble terapia broncodilatadora (LABA + LAMA) en pacientes con EPOC?	P = COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I = inhaled steroid plus long-acting beta2-agonist plus tiotropium C = tiotropium OR inhaled steroid and long-acting beta2-agonist O = Ø	(«pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction) AND ((«tiotropium»[Supplementary Concept] OR Spiriva OR tiotropium bromide OR 7- AND ((hydroxybis AND (2-thienyl) AND acetyl) AND oxy) AND -9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo AND (3.3.1.0 AND (2,4)) AND nonane bromide OR BA 679 BR OR BA-679 BR) AND ((«indacaterol»[Supplementary Concept] OR 5- AND (2- AND (5,6-diethylindan-2-ylamino) AND -1-hydroxyethyl) AND -8-hydroxy-1H-quinolin-2-one OR QAB-149 OR arcapta neohaler OR Onbrez)) OR («Adrenergic beta-2 Receptor Agonists»[Mesh]) AND («Glucocorticoids»[Mesh] OR glucocorticoid effect OR effects, glucocorticoid OR glucorticoid effects OR effects, glucorticoid))
¿Se justifica la aplicación de inmunizaciones y lisados bacterianos en pacientes con EPOC?	P = COPD or Chronic Obstructive Pulmonary Disease I = vaccine or vaccination C = Ø O = exacerbation or hospitalization or mortality	((«pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction) AND («Vaccines»[Mesh]) AND ((«Mortality»[Mesh]) OR («Hospitalization»[Mesh]) OR («Disease Progression»[Mesh]) OR exacerbation*))
El uso profiláctico de antibióticos en pacientes con EPOC estable ¿previene las exacerbaciones?	P = COPD exacerbations I = Prophylactic antibiotics C = Ø O = Prevention and Control	((«pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction) AND (acute* OR Exacerbation*)) AND («prevention and control»[Subheading]) AND («Anti-Bacterial Agents»[Mesh])
¿Son los antibióticos efectivos en todas las exacerbaciones de la EPOC?	P = COPD exacerbations I = Antibiotics C = Ø O = hospitalization or mortality	((«pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction) AND (acute* OR Exacerbation*)) AND («Anti-Bacterial Agents»[Mesh]) AND («Mortality»[Mesh] OR «Hospitalization»[Mesh])
¿Son los corticosteroides sistémicos (vía oral o parenteral) efectivos en el tratamiento de las E-EPOC?	P = COPD exacerbations I = Systemic corticosteroids C = Ø O = Ø	((«pulmonary disease, chronic obstructive»[MeSH Terms] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction) AND (acute* OR Exacerbation*)) AND («Glucocorticoids»[Mesh] OR glucocorticoid effect OR effects, glucocorticoid OR glucorticoid effects OR effects, glucorticoid) AND ((systemic[All Fields] OR systemic/10[All Fields] OR systemic/aerosol[All Fields] OR systemic/airway[All Fields] OR systemic/anaphylactic[All Fields] OR systemic/anaphylaxis[All Fields] OR systemic/arterial[All Fields] OR systemic/bladder[All Fields] OR systemic/central[All Fields] OR systemic/cerebral[All Fields] OR systemic/compartmental[All Fields] OR systemic/constitutional[All Fields] OR systemic/core[All Fields] OR systemic/cutaneous[All Fields] OR systemic/disseminated[All Fields] OR systemic/distal[All Fields] OR systemic/environmental[All Fields] OR systemic/extracutaneous[All Fields] OR systemic/familial[All Fields] OR systemic/family[All Fields] OR systemic/general[All Fields] OR systemic/generalised[All Fields] OR systemic/genetic[All Fields] OR systemic/glomerular[All Fields] OR systemic/hepatic[All Fields] OR systemic/historic[All Fields] OR systemic/i[All Fields] OR systemic/immunomodulating[All Fields] OR systemic/inhaled/nebulized[All Fields] OR systemic/intracerebellar[All Fields] OR systemic/intraperitoneal[All Fields] OR systemic/intrasac[All Fields] OR systemic/intrathecal[All Fields] OR systemic/intravenous[All Fields] OR systemic/intravitreal[All Fields] OR systemic/it[All Fields] OR systemic/liver[All Fields] OR systemic/local[All Fields] OR systemic/localized[All Fields] OR systemic/malignant[All Fields] OR systemic/management[All Fields] OR systemic/metabolic[All Fields] OR systemic/metabolic/toxic[All Fields] OR systemic/metastatic[All Fields] OR systemic/microvascular[All Fields] OR systemic/mucosal[All Fields] OR systemic/multiorgan[All Fields] OR systemic/muscular[All Fields] OR systemic/neurologic[All Fields] OR systemic/neurophysiological[All Fields] OR

Tabla 1
(continuación)

Pregunta clínica	Pregunta PICO	Estrategia de búsqueda con términos Mesh
		systemic/nonsystemic[All Fields] OR systemic/ocular[All Fields] OR systemic/oral[All Fields] OR systemic/organ[All Fields] OR systemic/organism[All Fields] OR systemic/organizational[All Fields] OR systemic/organs[All Fields] OR systemic/other[All Fields] OR systemic/periocular[All Fields] OR systemic/peripheral[All Fields] OR systemic/portal[All Fields] OR systemic/process[All Fields] OR systemic/productive[All Fields] OR systemic/pulmonary[All Fields] OR systemic/reflective[All Fields] OR systemic/regional[All Fields] OR systemic/remote[All Fields] OR systemic/renal[All Fields] OR systemic/respiratory[All Fields] OR systemic/rheumatic[All Fields] OR systemic/serum[All Fields] OR systemic/strategic[All Fields] OR systemic/structural[All Fields] OR systemic/suprasystemic[All Fields] OR systemic/systems[All Fields] OR systemic/targeted[All Fields] OR systemic/technical[All Fields] OR systemic/tissue[All Fields] OR systemic/topical[All Fields] OR systemic/urticarial[All Fields] OR systemic/vascular[All Fields] OR systemic/vital[All Fields] OR systemic'[All Fields] OR systemicca[All Fields] OR systemicall[All Fields] OR systemicly[All Fields] OR systemicly/orally[All Fields] OR systemicly'[All Fields] OR systemicautoimmune[All Fields] OR systemicc[All Fields] OR systemicchemotherapy[All Fields] OR systemicch[All Fields] OR systemicche[All Fields] OR systemicchem[All Fields] OR systemicity[All Fields] OR systemiclych[All Fields] OR systemiclupus[All Fields] OR systemicly[All Fields] OR systemicmastocytosis[All Fields] OR systemicco[All Fields] OR systemicportal[All Fields] OR systemicpulmonary[All Fields] OR systemicpulmonary[All Fields] OR systemicresistance[All Fields] OR systemic[All Fields] OR systemicto[All Fields] OR systemicus[All Fields] OR systemicuse[All Fields] OR Endovenous[All Fields])

Selección de búsqueda

Se capturaron 158 referencias (MeSh: 114; Tripdatabase: 44), seleccionando 13 para responder la pregunta (2 revisiones sistemáticas, 7 estudios de corte transversal y 4 estudios de cohorte).

Resumen de la evidencia

Cerca del 50% de los hogares a nivel mundial y el 90% de los rurales utilizan la biomasa como fuente de energía doméstica. Los resultados de un metaanálisis indican que los expuestos al humo de biomasa tienen 2,44 veces más posibilidad (IC 95%: 1,9-3,33) de desarrollar EPOC⁵. Esta exposición fue identificada como factor de riesgo para hombres y mujeres⁵. Otro metaanálisis en mujeres del área rural indica asociación de esta exposición con EPOC (OR: 2,40; IC 95%: 1,47-3,93)⁶. Estudios latinoamericanos confirman esta relación, e indican que los síntomas respiratorios se presentan a partir de una exposición de 100 h/año y la limitación al flujo de aire a partir de 200 h/año o > 10 años⁷.

Existe información limitada sobre contaminación del aire exterior y desarrollo de EPOC. Los resultados de un estudio transversal⁸ y el seguimiento de esta corte sugieren asociación de esta exposición con la pérdida de función pulmonar⁹ y reducción de los síntomas con la disminución de la exposición a partículas ambientales¹⁰. Otros estudios han reportado la asociación entre admisión hospitalaria y el aumento en los niveles de contaminación¹¹⁻¹³.

Existe evidencia para inferir una relación causal entre exposición ocupacional y desarrollo de EPOC. Un estudio de incidencia acumulada de EPOC en 10 años mostró una tendencia como factor de riesgo para la ocupación de obrero manual de la industria (OR: 1,78; IC 95%: 0,80-3,97)¹⁴. Pacientes con EPOC moderada-grave no fumadores reportaron exposición a polvos orgánicos en el lugar de trabajo con mayor frecuencia que los sujetos sin obstrucción (30,4% vs. 23%)¹⁵. Según datos de NHANES-III, el 31% de los casos de EPOC en no fumadores sería atribuible a exposición laboral¹⁶.

Un estudio transversal indica que la exposición pasiva al humo del tabaco ≥ 20 h semanales aumenta 1,18 veces el riesgo de EPOC (IC 95%: 1,0-1,4)¹⁷.

Conclusiones y recomendaciones

Existen otros factores de riesgo inhalados diferentes al tabaco para desarrollar EPOC.

Evidencia ALTA para sugerir la asociación con exposición ocupacional y al humo de biomasa. Recomendación FUERTE para explorar clínica y epidemiológicamente otros factores de riesgo inhalados diferente al tabaco.

2. Pregunta: La EPOC en mujeres ¿tiene características epidemiológicas y clínicas diferentes?

Justificación

Existen controversias sobre posibles diferencias en la expresión clínica de la EPOC en mujeres (impacto, características clínicas, progresión y mortalidad).

Selección de búsqueda

Se capturaron 27 referencias (MeSh: 5; Tripdatabase: 22), seleccionando 10 para responder la pregunta (4 estudios de cohorte, 3 estudios de corte transversal y 3 estudios casos y controles).

Resumen de la evidencia

Frente a la misma exposición al humo del tabaco, las mujeres son más propensas a desarrollar EPOC a edad más temprana y con mayor deterioro de la función pulmonar^{18,19}. El subdiagnóstico en mujeres es 1,27 veces más frecuente (86,0% vs. 67,6%; $p < 0,05$)²⁰.

Estudios en población general y seleccionada muestran que las mujeres con similar gravedad de obstrucción presentan: mayor disnea, ansiedad y depresión, menos enfisema en la radiología, peor calidad de vida y mejor supervivencia²¹⁻²⁷.

Conclusiones y recomendaciones

Existen diferencias en la epidemiología y en la expresión clínica de la EPOC en mujeres. Es importante considerar e identificar estas manifestaciones y desarrollar estrategias para su adecuado control, especialmente en los casos de ansiedad y depresión.

Tabla 2
Número y tipo de trabajos seleccionados para responder las preguntas clínicas

Pregunta clínica	Total referencias capturadas	Captura Trip	Captura Mesh	Referencias seleccionadas para responder la pregunta	Tipos de estudio seleccionados
¿Existen otros factores de riesgo inhalados diferentes al humo de tabaco relacionados con el desarrollo de EPOC?	158	44	114	13	2 revisiones sistemáticas o metanálisis, 7 estudios transversales y 4 estudios de cohorte
La EPOC en mujeres ¿tiene características epidemiológicas y clínicas diferentes?	27	22	5	10	4 estudio de cohorte, 3 transversales y 3 casos-controles
¿Es la búsqueda activa de casos por medio de espirometría en población expuesta a factores de riesgo el mejor método para detectar pacientes con EPOC?	90	32	58	22	21 transversales, un ECA
¿Qué índices multidimensionales han sido validados para predecir mortalidad en EPOC?	192	0	192	7	Una revisión sistemática, 6 estudios de cohorte
Los antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA) ¿proporcionan mayores beneficios que los β -2 agonistas de acción prolongada (LABA) en pacientes con EPOC?	142	28	114	4	2 revisiones sistemáticas, 2 ECA
La asociación LABA + LAMA ¿proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA o LABA en pacientes con EPOC?	174	104	70	6	3 revisiones sistemáticas, 3 ECA
La terapia combinada LABA/corticoides inhalados (LABA/CI) ¿proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA en pacientes con EPOC?	68	57	11	2	2 revisiones sistemáticas
La combinación LABA/CI sumada a tiotropio (terapia triple) ¿proporciona mayores beneficios comparada con la monoterapia con tiotropio, la combinación LABA/CI o la doble terapia broncodilatadora (LABA + LAMA) en pacientes con EPOC?	32	8	24	4	3 revisiones sistemáticas, un ECA
¿Se justifica la aplicación de inmunizaciones y lisados bacterianos en pacientes con EPOC?	112	15	97	5	4 revisiones sistemáticas, un metaanálisis
El uso profiláctico de antibióticos en pacientes con EPOC estable ¿previene las exacerbaciones?	123	77	46	5	2 metaanálisis, 3 ECA
¿Son los antibióticos efectivos en todas las exacerbaciones de la EPOC?	92	35	57	2	Una revisión sistemática, un ECA
¿Son los corticosteroides sistémicos (vía oral o parenteral) efectivos en el tratamiento de las E-EPOC?	60	34	60	6	3 revisiones sistemáticas, 3 ECA

ECA: ensayo controlado aleatorizado.

Evidencia ALTA que confirma las diferencias epidemiológicas y clínicas en la EPOC según el género. Recomendación FUERTE para considerar al género como un factor importante en el riesgo de desarrollar EPOC y su impacto en la expresión clínica.

Búsqueda de casos

Persiste la controversia sobre las posibles estrategias para enfrentar el subdiagnóstico en EPOC.

3. Pregunta: ¿Es la búsqueda activa de casos por medio de espirometría en población expuesta a factores de riesgo el mejor método para detectar pacientes con EPOC?

Justificación

El subdiagnóstico de la EPOC es un problema importante²⁸⁻³². Los principales factores asociados con el subdiagnóstico son: menor edad, menor gravedad de obstrucción y pocos síntomas respiratorios²⁹. Un tercio de los pacientes detectados en estudios

poblacionales o por búsqueda activa en atención primaria son asintomáticos, y más del 50% tienen manifestaciones leves^{30,33-35}. La ausencia y la pobre percepción de síntomas en esta fase preclínica contribuye al subdiagnóstico^{29,31,32}.

Las alteraciones espirométricas son frecuentemente la única evidencia de la enfermedad en etapas tempranas^{31,36}. Sigue siendo controversial la selección de la población y el mejor momento de realizar la espirometría para reducir el subdiagnóstico. La búsqueda activa de casos con espirometría en la población general (tamizaje o cribado masivo) no es costo-efectiva porque la detección de casos es baja si no se discrimina una población de alto riesgo y no hay certeza sobre los beneficios del tratamiento farmacológico en pacientes asintomáticos³⁷⁻³⁹.

También hay controversias sobre el costo-efectividad de la búsqueda activa de casos con espirometría en población de riesgo, ya que en esta también existe una proporción significativa de sujetos asintomáticos o con enfermedad leve que no se beneficiarían de intervenciones terapéuticas³⁷. Sin embargo, otros autores argumentan que el diagnóstico en esta etapa permitiría intervenir sobre

los factores de riesgo, modificando el curso de la enfermedad, realizar cambios del estilo de vida, capacitar al pacientes a entender la enfermedad y el uso de recursos disponibles^{38,40}. La selección de la población en riesgo se puede realizar por interrogatorio simple o cuestionarios estructurados que identifiquen síntomas respiratorios crónicos y exposiciones a factores de riesgo⁴¹.

Selección de búsqueda

Se capturaron 90 referencias (MeSh: 58; Tripdatabase: 32), seleccionando 22 para responder la pregunta (un ECA y 21 estudios de corte transversal).

Resumen de la evidencia

Los estudios analizados evalúan fundamentalmente el rendimiento de las estrategias de búsqueda de casos en términos de prevalencia, proporción de nuevos casos y sus costos^{33,35,42-60}. Ninguno analiza el rendimiento en términos de su impacto sobre el curso de la enfermedad o morbimortalidad.

Para discriminar la población ≥ 40 años en riesgo y justificar el uso de espirometría algunos estudios parten de la historia de exposición a tabaco, otros de los síntomas respiratorios o la combinación de ambos.

La aplicación de cuestionarios, tanto a la población general (búsqueda activa) como a la que consulta por cualquier causa (búsqueda oportunista), permitió seleccionar una población con mayor riesgo y mejoró el rendimiento diagnóstico de la espirometría^{49,57}. La discriminación inicial del riesgo por la presencia de síntomas respiratorios crónicos tuvo menor rendimiento que la historia de exposición a tabaco (10,8% vs. 36,3%)⁵⁹. Cuando la discriminación del riesgo parte de la historia de exposición a contaminantes (tabaco), la proporción de casos fue superior a la prevalencia de EPOC en población general⁶¹. La presencia concomitante de síntomas en individuos expuestos aumenta la probabilidad de diagnóstico. Un estudio mostró que la búsqueda de casos de EPOC entre fumadores de una clínica de cesación de tabaco, con o sin síntomas respiratorios, puede tener mayor rendimiento que entre fumadores sintomáticos de la población general (13,3% vs. 10,1%)⁵⁴. Dado que la población en estos programas tiene por lo general mayor exposición al tabaco, este rendimiento no puede ser extrapolado a la búsqueda de casos en otras poblaciones consultantes u oportunistas (por ejemplo, atención primaria).

Conclusiones y recomendaciones

Se recomienda el uso de la espirometría para la detección de casos de EPOC en población ≥ 40 años expuesta a factores de riesgo como tabaco (≥ 10 paquetes/año), humo de biomasa (≥ 200 h/año o ≥ 10 años) u ocupación, con o sin síntomas respiratorios, tanto en población que no consulta (búsqueda activa de casos) como en población que consulta por cualquier causa (búsqueda oportunista de casos).

Evidencia BAJA del rendimiento diagnóstico de la búsqueda activa de casos de EPOC por medio de espirometría en población de riesgo. Recomendación FUERTE para realizar espirometría en población expuesta a factores de riesgo con síntomas respiratorios. Recomendación DÉBIL para realizar espirometría en población expuesta a factores de riesgo asintomática.

Evaluación pronóstica

La estratificación de la gravedad utilizando variables sencillas de fácil aplicación constituye una primera aproximación pronóstica en la EPOC. A partir del desarrollo del índice BODE⁶² se han

introducido otros índices utilizando diferentes variables para evaluar el pronóstico.

4. Pregunta: ¿Qué índices multidimensionales han sido validados para predecir mortalidad en EPOC?

Justificación

Aunque el deterioro de la función pulmonar está relacionado con la morbimortalidad en la EPOC, su naturaleza heterogénea obliga a buscar y validar marcadores pronósticos de carácter multidimensional⁶³⁻⁶⁸. La gravedad de la disnea, la edad, la capacidad de ejercicio, el índice de masa corporal, las exacerbaciones y la calidad de vida han sido utilizadas individualmente como predictores de mortalidad por todas las causas. Una visión más integral de la EPOC debe involucrar escalas multidimensionales que apoyen en la toma de decisiones y a establecer pronóstico. Se han propuesto varios índices pronóstico en la EPOC, pero persiste la controversia sobre cuáles predicen con más certeza mortalidad.

Selección de búsqueda

Se capturaron 192 referencias (MeSh: 192), seleccionando 7 para contestar la pregunta (una revisión sistemática y 6 estudios de cohorte).

Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática⁶⁹ describe el valor predictivo de mortalidad de 8 índices: ADO (por su acrónimo en inglés *Age, Dyspnea, Obstruction*)^{64,70}, BODE (*Body mass index, Obstruction Dyspnea, Exercise*)⁶², HADO (*Health, Activity, Dyspnea, Obstruction*)⁷¹, DOREMI BOX (*Dyspnea, Obstruction, Rate of Exacerbation, Movement exercise Intolerance, Body Mass Index, Ox-blood oxygen disturbances*)⁷², PILE (*Predicted FEV₁, IL-6 and knee Extensor strength*)⁷³, e-BODE (*BODE plus Exacerbations*) y BODEx (*Body mass index, Obstruction Dyspnea, and Exacerbations*)⁷⁴. Otros índices evaluados en ensayos clínicos son el DOSE (*Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbation*)⁷⁵, mBODE (VO₂% esperado en lugar de la caminata)⁷⁶, mDOSE (DOSE modificado; sustituye exacerbaciones por calidad de vida)⁷⁶, i-BODE (sustituye la caminata por el shuttle test)⁷⁷, y CART (*Classification And Regression Tree*)⁷⁸.

En pacientes con EPOC se han validado todos estos índices para predecir mortalidad, con valores predictivos similares y superiores al VEF₁. En el estudio COCOMICS, al ajustar por edad, el índice BODE y sus variantes (e-BODE y BODEx) muestran una discreta superioridad⁷⁹.

Conclusiones y recomendaciones

La evidencia valida la superioridad de los índices multidimensionales sobre el VEF₁ para predecir mortalidad en la EPOC, mostrando el BODE o sus variantes (e-BODE y BODEx) una discreta superioridad.

Evidencia ALTA del valor predictivo de mortalidad de los índices multidimensionales de la EPOC. Recomendación FUERTE para el uso de los índices multidimensionales validados en la evaluación del pronóstico de estos pacientes.

Tratamiento de la EPOC estable

El tratamiento farmacológico está dirigido fundamentalmente a reducir los síntomas, la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, y a mejorar la calidad de vida, la función pulmonar y la tolerancia al ejercicio. El análisis de los datos sobre eficacia y seguridad de los fármacos permitirá orientar la terapéutica.

5. Pregunta: Los antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA) ¿proporcionan mayores beneficios que los β_2 -agonistas de acción prolongada (LABA) en pacientes con EPOC?

Justificación

Tanto los LAMA como los LABA han demostrado beneficios sobre algunos desenlaces en la EPOC, con un perfil de seguridad adecuado. Al disponer de ambas opciones terapéuticas, surge la pregunta si existen diferencias en términos de eficacia y seguridad entre estos tratamientos.

Selección de búsqueda

Se capturaron 142 referencias (MeSh: 114; Tripdatabase: 28), seleccionando 4 para responder la pregunta (2 revisiones sistemáticas y 2 ECA).

Resumen de la evidencia

En términos de eficacia, 2 revisiones sistemáticas muestran que la mejoría en la calidad de vida, disnea, actividades de la vida diaria y función pulmonar fueron similares con las 2 opciones terapéuticas^{80,81}. Sin embargo, el tiotropio fue superior a los LABA como un solo grupo (indacaterol, salmeterol o formoterol) respecto a la disminución del número de exacerbaciones y hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad, sin diferencias en la tasa de hospitalizaciones generales (por cualquier causa) y mortalidad^{80,81}. En cuanto a la seguridad, se indica un menor número de eventos adversos serios y abandonos con el uso de tiotropio⁸⁰.

Un ensayo clínico controlado que comparó indacaterol con tiotropio en pacientes graves indica que ambas opciones terapéuticas mejoran la función pulmonar con similar perfil de seguridad⁸². El grupo tratado con tiotropio tuvo mayores beneficios en la prevención de exacerbaciones.

El aumento de mortalidad cardiovascular con el dispositivo Respimat[®] del tiotropio ha sido tema de controversia. Una revisión sistemática en la que fueron incluidos 2 estudios con tiotropio Respimat[®] reportó aumento del riesgo de mortalidad general y cardiovascular en la rama que usó Respimat[®] y disminución de ambos desenlaces con la terapia combinada (salmeterol/fluticasona)⁸³. Sin embargo, el estudio de seguridad TioSpir indica que ambas dosis de tiotropio Respimat[®] (5 o 2,5 $\mu\text{g}/\text{día}$) fueron similares al tiotropio HandiHaler[®] (18 μg) en términos de mortalidad general⁸⁴. En este estudio fueron excluidos aquellos pacientes con historia de infarto de miocardio en los 6 meses anteriores, hospitalización por insuficiencia cardíaca clase III-IV, o con arritmia inestable o potencialmente fatal que requirieron nuevo tratamiento dentro de los 12 meses anteriores al estudio.

No se encontraron estudios comparativos entre indacaterol versus nuevos LAMA como glicopirronio, umeclidinio y aclidinio.

Conclusiones y recomendaciones

En términos de eficacia, el tiotropio y los LABA tienen beneficios similares sobre la disnea, la función pulmonar y la calidad de vida. El tiotropio es más efectivo que los LABA para reducir la frecuencia de exacerbaciones. El perfil de seguridad es similar entre ambas opciones terapéuticas. De acuerdo con el desenlace evaluado:

Evidencia ALTA y recomendación FUERTE para el uso de LABA o LAMA (sin preferencia de algún broncodilatador en particular) en términos de mejoría de la disnea, calidad de vida y función pulmonar.

Evidencia ALTA y recomendación FUERTE para el uso preferencial de LAMA (tiotropio) sobre LABA en términos de reducir la frecuencia de exacerbaciones.

6. Pregunta: La asociación LABA + LAMA ¿proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA o LABA en pacientes con EPOC?

Justificación

Varios estudios han evaluado la eficacia y la seguridad de la doble terapia broncodilatadora (LABA + LAMA) comparada con la monoterapia LAMA o LABA. Se asume que la adición de un segundo broncodilatador con diferente mecanismo de acción incrementa los beneficios. Surge entonces la pregunta de si se justifica adicionar un segundo broncodilatador en aquellos pacientes que persisten sintomáticos con la monoterapia broncodilatadora.

Selección de búsqueda

Se capturaron 174 referencias (MeSh: 70; Tripdatabase: 104), seleccionando 6 para responder la pregunta (3 revisiones sistemáticas y 3 ECA).

Resumen de la evidencia

En términos de eficacia, una revisión sistemática muestra discreta mejoría en la calidad de vida con la combinación de tiotropio y LABA comparada con la monoterapia (tiotropio) en pacientes moderados-graves⁸⁵. Aunque esta diferencia fue estadísticamente significativa ($-1,61$; IC 95%: $-2,93$ a $-0,29$), el intervalo de confianza excluye la diferencia clínicamente importante (SGRQ -4 unidades). No se observaron diferencias en otros desenlaces (hospitalizaciones, mortalidad, función pulmonar, exacerbaciones y síntomas). En esta revisión no se incluyeron estudios que analizaran la eficacia de la doble terapia broncodilatadora comparada con LABA como monoterapia. El tiempo de seguimiento de los estudios incluidos fue < 1 año.

Otra revisión sistemática en pacientes moderados-muy graves que incluye estudios con seguimiento < 6 meses indica mayor beneficio de la doble terapia broncodilatadora sobre la monoterapia (tiotropio + LABA vs. tiotropio) en la calidad de vida (SGRQ $-1,81$ unidades), disnea (TDI disminución > 1 punto), función pulmonar (VEF₁ pre y posbroncodilatador > 100 ml), uso de medicación de rescate, pero no del riesgo de exacerbaciones⁸⁶. La mejoría en la calidad de vida no alcanzó la relevancia clínica.

En pacientes moderados-graves, una revisión sistemática muestra mejoría de la función pulmonar (VEF₁ 105 ml; IC 95%: 69-142) y la disnea (TDI 1,50; IC 95%: 1,01-1,99) con tiotropio + formoterol comparado con tiotropio⁸⁷. En 7 de los 8 estudios analizados se incluyeron pacientes con corticosteroides inhalados (CI), por lo que persiste la duda de si estos resultados pueden ser extrapolados de manera generalizada a los pacientes sin CI⁸⁷.

Un ECA que compara tiotropio + indacaterol vs. tiotropio en pacientes moderados-graves reporta mayores beneficios en la función pulmonar (VEF₁ > 100 ml) con la doble terapia broncodilatadora, en 12 semanas de seguimiento⁸⁸. Otro ECA compara indacaterol + glicopirronio vs. glicopirronio o tiotropio en pacientes graves-muy graves seguidos durante 64 semanas⁸⁹. La doble terapia broncodilatadora mostró mayores beneficios en la función pulmonar (VEF₁ 70-80 ml vs. glicopirronio y 60-80 ml vs. tiotropio), calidad de vida (SGRQ $-1,9$ a $-2,8$ vs. glicopirronio y $-1,7$ a $-3,1$ vs. tiotropio) y reducción en la tasa total de exacerbaciones. El análisis separado de los tipos de exacerbaciones no reportó diferencias en la tasa de exacerbaciones moderadas-graves. Por otra parte, la comparación de la doble terapia broncodilatadora (glicopirronio + indacaterol) mostró mayores beneficios comparada con placebo, tiotropio, glicopirronio e indacaterol en la función pulmonar, la disnea y la calidad de vida en pacientes moderados-graves, sin alcanzar la relevancia clínica⁹⁰.

En términos de seguridad, la frecuencia de efectos adversos fue similar para la doble terapia broncodilatadora comparada con la monoterapia de LABA o LAMA⁸⁸⁻⁹⁰.

Conclusiones y recomendaciones

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

Evidencia ALTA y recomendación FUERTE para el uso de la doble terapia broncodilatadora (LABA + LAMA) vs. LAMA o LABA en pacientes moderados-muy graves que persisten sintomáticos o con calidad de vida afectada con la monoterapia broncodilatadora.

7. Pregunta: La terapia combinada LABA/corticoides inhalados (LABA/CI) ¿proporciona mayores beneficios que la monoterapia con LAMA en pacientes con EPOC?

Justificación

La combinación LABA/CI y la monoterapia con LAMA son tratamientos de uso frecuentes en la EPOC⁹¹. El tiotropio y la terapia combinada (LABA/CI) han mostrado beneficios sobre la disnea, la calidad de vida, la frecuencia de exacerbaciones y las hospitalizaciones^{92,93}. Al disponer de ambas opciones terapéuticas surge la pregunta sobre diferencias en términos de eficacia y seguridad entre estos tratamientos.²

Selección de búsqueda

Se capturaron 68 referencias (MeSh: 11; Tripdatabase: 57), seleccionando 2 para responder la pregunta (2 revisiones sistemáticas).

Resumen de la evidencia

En términos de eficacia, una revisión sistemática muestra resultados similares en la frecuencia de exacerbaciones, ingresos hospitalarios por exacerbaciones y calidad de vida entre las 2 opciones terapéuticas⁹⁴. Sin embargo, el número de abandonos en uno de los estudios incluidos fue alto, con desequilibrio entre ambos grupos sin seguimiento de los pacientes luego del abandono, lo que limita parcialmente la aplicabilidad de sus resultados⁹⁵.

Otra revisión sistemática mostró mejoría modesta sobre el VEF₁ pre-broncodilatador (cambio 60 ml), uso de medicación de rescate y calidad de vida (SGRQ -2,07 unidades) con la terapia combinada comparada con la monoterapia con tiotropio, sin alcanzar estos cambios la relevancia clínica⁸⁶.

En términos de seguridad, se evidencia aumento del riesgo de neumonía y efectos adversos serios con la combinación salmeterol/fluticasona comparada con tiotropio^{86,94}. No se encontraron estudios comparativos entre otras combinaciones diferentes a salmeterol/fluticasona versus tiotropio u otros LAMA.

Conclusiones y recomendaciones

En términos de eficacia, la monoterapia con LAMA y la terapia LABA/CI son similares. En relación con la seguridad, existe evidencia que asocia mayor riesgo de neumonía con la combinación LABA/CI.

Evidencia ALTA para el uso de tiotropio o LABA/CI en términos de mejorar la disnea, la función pulmonar, la calidad de vida, la frecuencia de exacerbaciones y las hospitalizaciones por exacerbación. Recomendación DÉBIL para preferir el uso de LAMA sobre LABA/CI debido al riesgo aumentado de neumonía con el uso de LABA/CI.

8. Pregunta: La combinación LABA/CI sumada a tiotropio (terapia triple) ¿proporciona mayores beneficios comparada con la monoterapia con tiotropio, la combinación LABA/CI o la doble terapia broncodilatadora (LABA + LAMA) en pacientes con EPOC?

Justificación

Se ha sugerido que adicionar tiotropio a la combinación LABA/CI podría disminuir las exacerbaciones, las hospitalizaciones y el costo sanitario en pacientes con EPOC moderada-grave. Sin embargo, persiste la controversia sobre el perfil de eficacia y seguridad de la triple terapia (LABA/CI + tiotropio) comparada con la monoterapia o la doble terapia broncodilatadora (LABA + LAMA).

Selección de búsqueda

Se capturaron 32 referencias (MeSh: 24; Tripdatabase: 8), seleccionando 4 para responder la pregunta (3 revisiones sistemáticas y un ECA).

Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática en la que se identificó un solo estudio que compara la triple terapia (LABA/CI + tiotropio) vs. doble terapia broncodilatadora (LABA + LAMA) no mostró diferencias en términos de eficacia (calidad de vida, función pulmonar, mortalidad por todas las causas, exacerbaciones y hospitalizaciones), frecuencia de neumonías y otros eventos adversos⁹⁶. Aunque metodológicamente el estudio fue adecuado, la alta y desigual frecuencia de abandono (26% en la triple terapia y 46% en la doble terapia broncodilatadora) hace que los resultados no sean concluyentes.

Una segunda revisión sistemática que compara la triple terapia (LABA/CI + tiotropio), la terapia combinada (LABA/CI) y la monoterapia (tiotropio) indica una mejoría en la calidad de vida y en la función pulmonar con el uso de la triple terapia⁹⁷. Sin embargo, los beneficios sobre la mortalidad, la frecuencia de hospitalizaciones y exacerbaciones, así como los riesgos sobre neumonía a largo plazo de la triple terapia, son inciertos. En esta revisión se identificó un solo estudio que compara la triple terapia con la combinación LABA/ICS⁹⁸, mostrando mejoría significativa del VEF₁ con la triple terapia (0,05; IC 95%: 0,00-0,09), sin diferencia en efectos adversos y abandonos.

Otra revisión sistemática que compara la triple terapia con monoterapia (tiotropio) muestra mayores beneficios de la triple terapia sobre la función pulmonar y la calidad de vida, sin diferencias en la tasa de exacerbaciones, disnea, neumonías, eventos adversos serios y abandonos⁸⁶. Los resultados de un estudio abierto aleatorizado que compara triple terapia vs. monoterapia (tiotropio) mostró mayor eficacia de la triple terapia sobre la función pulmonar y calidad de vida en pacientes con VEF₁ ≤ 65%, sin diferencias en frecuencia de neumonías y eventos adversos⁹⁹.

Conclusiones y recomendaciones

En términos de eficacia, la triple terapia muestra discretos beneficios sobre la función pulmonar y la calidad de vida en pacientes moderados-graves, con un perfil de seguridad similar comparada con otras opciones terapéuticas (monoterapia con tiotropio o LABA/CI). No hay evidencia de superioridad de la triple terapia sobre la doble terapia broncodilatadora.

Evidencia ALTA, recomendación DÉBIL, para el uso de triple terapia en pacientes con EPOC moderada-grave comparado con LAMA como monoterapia (tiotropio) en términos de mejoría de la función pulmonar y de la calidad de vida.

Evidencia ALTA, recomendación DÉBIL para el uso de triple terapia en pacientes con EPOC moderada-grave comparado con terapia

combinada (LABA/CI) en términos de mejoría de la función pulmonar.

Prevención y tratamiento de exacerbaciones

El tratamiento de las exacerbaciones en la EPOC (E-EPOC) tendrá por objetivo minimizar su impacto y prevenir nuevas agudizaciones.

9. Pregunta: ¿Se justifica la aplicación de inmunizaciones y lisados bacterianos en pacientes con EPOC?

Justificación

Algunas pautas terapéuticas recomiendan la aplicación regular de inmunizaciones contra influenza y neumococo para prevenir las E-EPOC. Esto podría implicar mayor costo y posibles efectos adversos. Es controversial el uso de lisados bacterianos en la prevención de E-EPOC.

Selección de búsqueda

Se capturaron 112 referencias (MeSh: 97; Tripdatabase: 15), seleccionando 5 para responder la pregunta (4 revisiones sistemáticas y un metaanálisis).

Resumen de la evidencia

En términos de eficacia, una evaluación de evidencia indica que, en general, la probabilidad de no adquirir episodios de infecciones respiratorias agudas relacionadas con influenza en los sujetos vacunados contra la influenza (trivalente, virus fragmentado e inactivado) es del 76%¹⁰⁰. La efectividad de la vacuna fue del 84, del 45 y del 85% para la EPOC leve, moderada o grave, respectivamente¹⁰⁰. No se observaron diferencias en el número de hospitalizaciones por infecciones respiratorias agudas relacionadas con influenza y la necesidad de ventilación mecánica entre los pacientes vacunados y el grupo placebo¹⁰⁰. Similares hallazgos han sido reportados en otra revisión sistemática¹⁰¹. En términos de seguridad, los eventos adversos locales (prurito o inflamación) fueron mayores en los vacunados, pero no la frecuencia de reacciones sistémicas (cefalea, mialgia, fiebre y erupción cutánea)^{100,101}.

Una revisión sistemática que incluye estudios con las vacunas contra el neumococo (polisacáridos purificados de 14 y 23 serotipos) en pacientes con EPOC no mostró reducción del riesgo de desarrollar neumonía neumocócica y mortalidad cardiovascular o por cualquier causa¹⁰². Tampoco se observó reducción en la frecuencia de exacerbaciones, ingresos hospitalarios o visitas a urgencias. El análisis de un ensayo clínico en subgrupos de pacientes indica que la eficacia en la prevención de neumonías (neumocócica y de etiología desconocida) en pacientes < 65 años fue del 76 y del 48% en aquellos con obstrucción grave (VEF₁ < 40%)¹⁰³. En términos de seguridad, los efectos locales y sistémicos son comparables al placebo¹⁰².

Los resultados de un metaanálisis y una revisión sistemática no muestran efectos sobre la prevención de E-EPOC con el uso de lisados bacterianos obtenidos a partir de lisis por proteólisis^{104,105}. Los efectos adversos urológicos y cutáneos fueron comunes en los pacientes que recibían este tratamiento.

Conclusiones y recomendaciones

Evidencia ALTA y recomendación FUERTE para el uso anual de la vacuna contra la influenza en todo paciente con EPOC.

Evidencia ALTA y recomendación FUERTE para el uso de la vacuna contra neumococo en pacientes con EPOC < 65 años y/o con obstrucción grave (VEF₁ < 40%) y DÉBIL para el uso de esta inmunización de manera generalizada en el resto de los pacientes con EPOC.

Evidencia ALTA y recomendación FUERTE en contra del uso de lisados bacterianos orales para prevenir E-EPOC.

10. Pregunta: El uso profiláctico de antibióticos en pacientes con EPOC estable ¿previene las exacerbaciones?

Justificación

Varios estudios han evaluado la posibilidad de reducir la frecuencia de E-EPOC con el uso profiláctico de antibióticos. Los primeros estudios demostraron reducción de los días con discapacidad sin modificar la frecuencia de exacerbaciones, con el agravante de eventos adversos y el desarrollo de resistencia bacteriana¹⁰⁶. Estudios recientes han investigado la utilidad de diferentes esquemas con antibióticos intermitentes a largo plazo que ameritan su análisis para generar una recomendación sobre su uso en la prevención de E-EPOC.

Selección de búsqueda

Se capturaron 123 referencias (MeSh: 46; Tripdatabase: 77), seleccionando 5 para responder la pregunta (2 metaanálisis y 3 ECA).

Resumen de la evidencia

Los resultados de 2 metaanálisis que evalúan el uso de macrólidos muestran reducción de la frecuencia de exacerbaciones en los pacientes que recibieron estos fármacos por al menos 6 meses^{107,108}. Es importante destacar la heterogeneidad en los esquemas antibióticos de los estudios incluidos en los metaanálisis y del tratamiento inhalado de base (< 50% de los pacientes recibían terapia doble o triple).

El uso de 250 mg de eritromicina cada 12 h durante un año redujo las exacerbaciones moderadas y graves en pacientes moderados-graves¹⁰⁹. En forma similar, el uso de 250 mg de azitromicina al día durante un año disminuyó la frecuencia de exacerbaciones y mejoró la calidad de vida¹¹⁰.

En términos de seguridad, el uso de azitromicina se asocia con mayor resistencia a macrólidos y deterioro auditivo. En este estudio se excluyeron pacientes con taquicardia en reposo, o riesgo de intervalo QT corregido prolongado, por lo que persiste la controversia sobre el riesgo cardiovascular¹¹⁰.

El moxifloxacino (400 mg/día durante 5 días) en pulsos cada 8 semanas por 48 semanas no modificó la frecuencia de exacerbaciones ni otros desenlaces (hospitalizaciones, mortalidad o calidad de vida)¹¹¹. Sin embargo, en pacientes con expectoración purulenta redujo el número de exacerbaciones.

Los principales eventos adversos asociados al uso de moxifloxacino fueron gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea).

Conclusiones y recomendaciones

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

Evidencia ALTA de disminución de frecuencia de exacerbaciones con el uso de antibióticos profilácticos. Recomendación FUERTE para

evitar el uso rutinario o generalizado de antibióticos profilácticos en la EPOC debido a los efectos adversos.

11. Pregunta: ¿Son los antibióticos efectivos en todas las exacerbaciones de la EPOC?

Justificación

La causa más común de las E-EPOC son las infecciones respiratorias, que representan aproximadamente el 80% de los casos (50-70% de origen bacteriano). Por otra parte, se recomienda clasificar la gravedad de las E-EPOC según al nivel de atención requerida: ambulatorio, hospitalizado en sala general o en la UCI. Existe controversia sobre la indicación rutinaria de antibióticos en todas las E-EPOC.

Selección de búsqueda

Se capturaron 92 referencias (MeSh: 57; Tripdatabase: 35), seleccionando 2 para responder la pregunta (una revisión sistemática y un ECA).

Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática muestra en términos de eficacia beneficios del uso de antibióticos sobre el riesgo de fracaso de tratamiento, estancia hospitalaria y mortalidad en los pacientes con E-EPOC ingresados en la UCI¹¹². En pacientes hospitalizados fuera de la UCI con exacerbación grave, el uso de antibióticos redujo los fracasos de tratamiento pero no la estancia hospitalaria ni la mortalidad. Persiste la incertidumbre sobre los beneficios en E-EPOC de tratamiento ambulatorio. No se observaron diferencias en fracaso de tratamiento, reingresos y tiempo hasta la próxima exacerbación entre esquemas de corta (5-7 días) y larga duración (10-14 días)¹¹².

Un subanálisis de un ECA que evaluó predictores de desenlace en E-EPOC leves-moderadas encontró que fue mayor el fracaso clínico sin antibióticos (19,9%) comparado con el grupo que recibió amoxicilina/clavulánico (9,5%)¹¹³. Los principales factores asociados con el riesgo de fracaso sin antibióticos fueron la purulencia del esputo (OR=6,1; IC 95%: 1,5-25; p=0,005) y un nivel de PCR \geq 40 mg/l (OR=13,4; IC 95%: 4,6-38,8; p<0,001). Cuando ambos estaban presentes, la probabilidad de fracaso sin antibióticos fue del 63,7%¹¹³.

Conclusiones y recomendaciones

Está justificado el uso de antibióticos en las E-EPOC que requieran ingreso hospitalario, en particular en pacientes que ingresan a la UCI. En E-EPOC leves-moderadas se recomienda considerar el uso de antibiótico en pacientes con expectoración purulenta y/o nivel de PCR elevado.

Evidencia ALTA y recomendación FUERTE para el uso de antibióticos en exacerbaciones graves-muy graves.

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

12. Pregunta: ¿Son los corticosteroides sistémicos (vía oral o parenteral) efectivos en el tratamiento de las E-EPOC?

Justificación

Los corticosteroides sistémicos han sido utilizados en el tratamiento ambulatorio e intrahospitalario de la E-EPOC. Existen evidencias que respaldan su uso, aunque persisten las controversias sobre el riesgo de efectos adversos, dosis, vía de administración y duración del tratamiento.

Selección de búsqueda

Se capturaron 60 referencias (MeSh: 24; Tripdatabase: 36), seleccionando 6 para responder la pregunta (3 revisiones sistemáticas y 3 ECA).

Resumen de la evidencia

Dos revisiones sistemáticas muestran beneficio del uso de corticosteroides sistémicos (orales o parenterales) para disminuir el riesgo de fracaso terapéutico, duración de la estancia hospitalaria, recurrencias y readmisiones a los 30 días, mejoría del VEF₁, gases arteriales y disnea en pacientes con E-EPOC tratados en forma ambulatoria o intrahospitalaria^{114,115}.

Los resultados de 3 revisiones sistemáticas y 3 ECA apoyan el uso de prednisona por vía oral como primera elección (30-60 mg/día) durante 5-14 días, o metilprednisolona a dosis equivalentes¹¹⁵⁻¹¹⁹. Las evidencias indican igual efectividad al comparar esquemas de tratamiento de 5 vs. 14 días con 40 mg/día de prednisona. Los esquemas de corta duración (5-7 días) son igualmente efectivos que los de larga duración (10-14 días). Sin embargo, con los esquemas de corta duración se ha descrito menor frecuencia de efectos adversos (hiperglucemia e infecciones respiratorias).

En relación con la vía de administración, en términos de eficacia no hay diferencias entre la vía intravenosa y la oral; sin embargo, la vía parenteral se asoció con mayor costo y complicaciones locales^{116,118}. En términos de seguridad, el evento adverso más frecuente es la hiperglucemia transitoria. En los pacientes con frecuentes exacerbaciones que requieren múltiples cursos de corticosteroides, la dosis acumulativa aumenta el riesgo de diabetes, osteoporosis, fracturas, ganancia de peso, insomnio y complicaciones oculares¹¹⁹.

Conclusiones y recomendaciones

El uso de corticosteroides sistémicos, preferentemente por vía oral y a dosis equivalente de 40 mg/día de prednisona durante 5-10 días, es eficaz y seguro en el tratamiento de las E-EPOC. Se recomienda usar de rutina la vía oral y limitar el uso de la vía parenteral.

Evidencia ALTA y recomendación FUERTE a favor del uso de corticosteroides sistémicos orales en E-EPOC que requieran tratamiento ambulatorio o intrahospitalario.

Financiación

AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis y Takeda. Los patrocinadores no han influido ni han tenido participación en ninguna etapa de la elaboración de la guía. Ninguno de los autores ha recibido remuneración por su participación en la elaboración de esta actualización.

Conflicto de intereses

María Montes de Oca ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y Novartis.

María Victorina López Varela ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Novartis, GlaxoSmithKline y Takeda.

Agustín Acuña ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca y Novartis.

Eduardo Schiavi ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y Takeda.

María Alejandra Rey ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis y Roche.

José Jardim ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Novartis, GlaxoSmithKline, MSD, Chiesi, Grifols, CSL, Ache y Teva.

Alejandro Casas ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Takeda, Biotoscana y MSD.

Antonio Tokumoto ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca y Boehringer Ingelheim.

Carlos A. Torres Duque ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de Novartis, GlaxoSmithKline, MSD y Biotoscana.

Alejandra Ramírez-Venegas ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, GlaxoSmithKline y MSD.

Gabriel García ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de Novartis, GlaxoSmithKline, Pfizer, MSD y Sanofi.

Roberto Stirbulov ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Novartis y GlaxoSmithKline.

Aquiles Camelier ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, GlaxoSmithKline y Chiesi.

Miguel Bergna ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, GlaxoSmithKline y Sanofi.

Mark Cohen ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, GlaxoSmithKline, MSD y Oxirent.

Santiago Guzmán ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Bayer, GlaxoSmithKline, Biotoscana, Ferrer Leti, Pfizer y Takeda Nycomed.

Efraín Sánchez no tiene conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a Ciro Casanova (Hospital Universitario La Can delaria, Tenerife, España), Juan Pablo de Torres (Departamento Pulmonar, Clínica Universitaria de Navarra, España) y Rogelio Pérez-Padilla (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias [INER], Ciudad de México, México), quienes fueron los revisores externos de este documento.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.arbres.2014.11.017.

Bibliografía

- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:395-400.
- Glasziou P, del Mar C, Salisburry J. Evidence-Based Medicine Workbook. Finding and Applying the Best Evidence to Improve Patient Care. London: BMJ Books; 2003.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest.* 2006;129:174-81.
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009;374:733-43.
- Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: A meta-analysis. *Chest.* 2010;138:20-31.

- Po JYT, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2011;66:232-9.
- Regalado J, Pérez-Padilla R, Sansores R, Páramo Ramirez JI, Brauer M, Paré P, et al. The effect of biomass burning on respiratory symptoms and lung function in rural Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:901-5.
- Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolongini G, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:122-9.
- Downs SH, Schindler C, Liu L-JS, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med.* 2007;357:2338-47.
- Schindler C, Künzli N, Bongard JP, Leuenberger P, Karrer W, Rapp R, et al. Short-term variation in air pollution and in average lung function among never-smokers. The Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA). *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:356-61.
- Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: Results from the APHEA project. *Eur Respir J.* 1997;10:1064-71.
- Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for the elderly in Detroit, Michigan. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:648-55.
- Burnett RT, Dales R, Krewski D, Vincent R, Dann T, Brook JR. Associations between ambient particulate sulphate and admissions to Ontario hospitals for cardiac and respiratory diseases. *Am J Epidemiol.* 1995;142:15-22.
- Lindberg A, Jonsson A-C, Rönmark E, Lundgren R, Larsson L-G, Lundbäck B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest.* 2005;127:1544-52.
- Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* 2011;139:752-63.
- Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2002;156:738-46.
- Jordan RE, Cheng KK, Miller MR, Adab P. Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease: Cross-sectional analysis of data from the Health Survey for England. *BMJ Open.* 2011;1:e000153.
- Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J.* 1997;10:822-7.
- Sørheim I-C, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: Are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax.* 2010;65:480-5.
- Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. *Arch Bronconeumol.* 2013;49:223-9.
- Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muiño A, Perez-Padilla R, Tálamo C, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: The PLATINO study. *Eur Respir J.* 2010;36:1034-41.
- De Torres JP, Casanova C, Hernández C, Abreu J, Aguirre-Jaime A, Gender Celli BR. COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest.* 2005;128:2012-6.
- De Torres JP, Cote CG, López MV, Casanova C, Díaz O, Marin JM, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2009;33:528-35.
- Martínez FJ, Curtis JL, Sciruba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:243-52.
- Dransfield MT, Washko GR, Foreman MG, Estepar RSJ, Reilly J, Bailey WC. Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD. *Chest.* 2007;132:464-70.
- Celli B, Vestbo J, Jenkins CR, Jones PW, Ferguson GT, Calverley PM, et al. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:317-22.
- Gonzalez AV, Suissa S, Ernst P. Gender differences in survival following hospitalisation for COPD. *Thorax.* 2011;66:38-42.
- Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest.* 2008;133:343-9.
- Tálamo C, de Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest.* 2007;131:60-7.
- Murphy DE, Panos RJ. Diagnosis of COPD and clinical course in patients with unrecognized airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:199-208.
- Price D, Freeman D, Cleland J, Kaplan A, Cerasoli F. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. *Prim Care Respir J.* 2011;20:15-22.
- Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2009;374:721-32.
- Lu M, Yao W, Zhong N, Zhou Y, Wang C, Chen P, et al. Asymptomatic patients of chronic obstructive pulmonary disease in China. *Chin Med J (Engl).* 2010;123:1494-9.

34. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Tálamo C, Halbert RJ, Moreno D, Lopez MV, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: The PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23:29–35.
35. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax.* 2008;63:402–7.
36. Price D, Crockett A, Arne M, Garbe B, Jones RCM, Kaplan A, et al. Spirometry in primary care case-identification, diagnosis and management of COPD. *Prim Care Respir J.* 2009;18:216–23.
37. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155:179–91.
38. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:381–90.
39. Lin K, Watkins B, Johnson T, Rodriguez JA, Barton MB. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: Summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;148:535–43.
40. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:3–10.
41. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, Isonaka S, Halbert RJ. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest.* 2006;129:1531–9.
42. Zieliński J, Bednarek M. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest.* 2001;119:731–6.
43. Haroon S, Adab P, Griffin C, Jordan R. Case finding for chronic obstructive pulmonary disease in primary care: A pilot randomised controlled trial. *Br J Gen Pract.* 2013;63:e55–62.
44. Jithoo A, Enright PL, Burney P, Buist A S, Bateman ED, Tan WC, et al. Case-finding options for COPD: Results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Eur Respir J.* 2013;41:548–55.
45. Bunker J, Hermiz O, Zwar N, Dennis SM, Vagholkar S, Crockett A, et al. Feasibility and efficacy of COPD case finding by practice nurses. *Aust Fam Physician.* 2009;38:826–30.
46. Van Schayck CP, Loozen JMC, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: Cross sectional case finding study. *BMJ.* 2002;324:1370.
47. Jordan RE, Lam KH, Cheng KK, Miller MR, Marsh JL, Ayres JG, et al. Case finding for chronic obstructive pulmonary disease: A model for optimising a targeted approach. *Thorax.* 2010;65:492–8.
48. Hamers R, Bontemps S, van den Akker M, Souza R, Penaforte J, Chavannes N. Chronic obstructive pulmonary disease in Brazilian primary care: Diagnostic competence and case-finding. *Prim Care Respir J.* 2006;15:299–306.
49. Castillo D, Guayta R, Giner J, Burgos F, Capdevila C, Soriano JB, et al. COPD case finding by spirometry in high-risk customers of urban community pharmacies: A pilot study. *Respir Med.* 2009;103:839–45.
50. Løkke A, Ulrik CS, Dahl R, Plauborg L, Dollerup J, Kristiansen LC, et al. Detection of previously undiagnosed cases of COPD in a high-risk population identified in general practice. *COPD.* 2012;9:458–65.
51. Ulrik CS, Løkke A, Dahl R, Dollerup J, Hansen G, Cording PH, et al. Early detection of COPD in general practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:123–7.
52. Vandevoorde J, Verbanck S, Gijssels L, Schuermans D, Devroey D, de Backer J, et al. Early detection of COPD: A case finding study in general practice. *Respir Med.* 2007;101:525–30.
53. Buffels J, Degryse J, Heyrman J, Decramer M. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: The DIDASCO Study. *Chest.* 2004;125:1394–9.
54. Sansores RH, Ramírez-Venegas A, Hernández-Zenteno R, Mayar-Maya ME, Pérez-Bautista OG, Velázquez Uncal M. Prevalence and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among smokers at risk. A comparative study of case-finding vs. screening strategies. *Respir Med.* 2013;107:580–6.
55. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, Blouin M, Tan WC, Davis LL, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ.* 2010;182:673–8.
56. Takahashi T, Ichinose M, Inoue H, Shirato K, Hattori T, Takishima T. Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings. *Respirology.* 2003;8:504–8.
57. Schirnhöfer L, Lamprecht B, Firlie N, Kaiser B, Buist A S, Halbert RJ, et al. Using targeted spirometry to reduce non-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2011;81:476–82.
58. Tinkelman DG, Price D, Nordyke RJ, Halbert RJ. COPD screening efforts in primary care: What is the yield? *Prim Care Respir J.* 2007;16:41–8.
59. Konstantikaki V, Kostikas K, Minas M, Batavanis G, Daniil Z, Gourgoulanis KI, et al. Comparison of a network of primary care physicians and an open spirometry programme for COPD diagnosis. *Respir Med.* 2011;105:274–81.
60. Cui J, Zhou Y, Tian J, Wang X, Zheng J, Zhong N, et al. A discriminant function model as an alternative method to spirometry for COPD screening in primary care settings in China. *J Thorac Dis.* 2012;4:594–600.
61. Kögler H, Metzendorf N, Glaab T, Welte T. Preselection of patients at risk for COPD by two simple screening questions. *Respir Med.* 2010;104:1012–9.
62. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005–12.
63. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121:1434–40.
64. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, terRiet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: The updated BODE index and the ADO index. *Lancet.* 2009;374:704–11.
65. 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;167:544–9.
66. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1856–61.
67. Fan VS, Curtis JR, Tu S-P, McDonell MB, Fihn SD. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest.* 2002;122:429–36.
68. Mannino DM, Reichert MM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an adult population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:985–90.
69. Van Dijk WD, van den Bemt L, van den Haak-Rongen S, Bischoff E, van Weel C, Veen JC, et al. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. *Respir Res.* 2011;12:151.
70. Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, Enright P, Lange P, Hicks D, et al. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: An individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open.* 2012;2.
71. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Capelastegui A. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM.* 2006;99:751–9.
72. Kostianev SS, Hodgev VA, Iluchev DH. Multidimensional system for assessment of COPD patients. Comparison with BODE index. *Folia Med (Plovdiv).* 2008;50:29–38.
73. Mehrotra N, Freire AX, Bauer DC, Harris TB, Newman AB, Kritchevsky SB, et al. Predictors of mortality in elderly subjects with obstructive airway disease: The PILE score. *Ann Epidemiol.* 2010;20:223–32.
74. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009;103:692–9.
75. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Ställberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J.* 2012;21:295–301.
76. 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.
77. Williams JE, Green RH, Warrington V, Steiner MC, Morgan MD, Singh SJ. Development of the i-BODE: Validation of the incremental shuttle walking test within the BODE index. *Respir Med.* 2012;106:390–6.
78. Esteban C, Arostegui I, Moraza J, Aburto M, Quintana JM, Pérez-Izquierdo J, et al. Development of a decision tree to assess the severity and prognosis of stable COPD. *Eur Respir J.* 2011;38:1294–300.
79. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: The COCOMICS study. *Eur Respir J.* 2013;42:323–32.
80. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. CD009157.
81. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: A systematic review. *Chest.* 2012;142:1104–10.
82. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, 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;1:524–33.
83. Dong Y-H, Lin H-H, Shau W-Y, Wu Y-C, Chang C-H, Lai M-S. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax.* 2013;68:48–56.
84. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respiromat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med.* 2013;369:1491–501.
85. 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. CD008989.
86. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodríguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25:40–7.
87. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Respirology.* 2011;16:350–8.
88. Mahler DA, d'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: A randomised, double-blind comparison. *Thorax.* 2012;67:781–8.
89. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, 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;1:199-209.
90. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: The SHINE study. *Eur Respir J*. 2013;42:1484-94.
91. Agustí A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:507-13.
92. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
93. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
94. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5. CD007891.
95. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:19-26.
96. Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta 2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. CD009039.
97. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta 2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. CD008532.
98. Cazzola M, Andò F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20:556-61.
99. Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim Y-K, Shim J-J, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: A randomized controlled study. *Respir Med*. 2012;106:382-9.
100. Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): An evidence-based review. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12:1-64.
101. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. CD002733.
102. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. CD001390.
103. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006;61:189-95.
104. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25:62-8.
105. Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer J, Tramèr MR. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: Systematic review. *Chest*. 2004;126:1645-55.
106. Staykova T, Black PN, Chacko EE, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. CD004105.
107. Yao G-Y, Ma Y-L, Zhang M-Q, Gao Z-C. Macrolide therapy decreases chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: A meta-analysis. *Respiration*. 2013;86:254-60.
108. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2013;107:1385-92.
109. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1139-47.
110. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:689-98.
111. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2010;11:10.
112. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhon MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
113. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest*. 2013;144:1571-7.
114. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2002;162:2527-36.
115. Walters J, Wang W, Morley C, Soltani A. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. CD006897.
116. De Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HaM, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007;132:1741-7.
117. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2223-31.
118. Walters J, Gibson PG, Hannay M, Walters E. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. CD001288.
119. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, 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;340:1941-7.