

RECIBIDO:
20 abril 2025
ACEPTADO
2 julio 2025

Abordando los desafíos de la EPOC en Latinoamérica: preguntas y respuestas basadas en metodología GRADE

Addressing the Challenges of COPD in Latin America: Questions and Answers Based on the GRADE Methodology

Laura Mendoza
<https://orcid.org/0000-0001-5426-0439>
Efraín Sánchez-Angarita
<https://orcid.org/0000-0001-8189-2482>
David Torres
<https://orcid.org/0000-0003-2908-6365>
Juan Pablo Valenzuela
<https://orcid.org/0000-0003-0077-3495>
Mark Cohen
<https://orcid.org/0000-0003-0222-3817>
Rogelio Pérez Padilla
<https://orcid.org/0000-0002-1132-5308>

Laura Mendoza^{1,2}, Efraín Sánchez-Angarita³, David Torres⁴, Juan Pablo Valenzuela⁵, Mark Cohen⁶, Rogelio Pérez Padilla⁷

1. Universidad de Chile, Hospital Clínico, Sección Neumología, Santiago, Chile.
2. Universidad del Desarrollo, Clínica Alemana de Santiago, Servicio Broncopulmonar, Santiago, Chile.
3. Omni Hospital y MEDEX Program, Guayaquil, Guayas, Ecuador.
4. Universidad de Los Andes, Santiago, Chile.
5. Pontificia Universidad Católica de Chile, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Santiago, Chile.
6. Hospital Centro Médico, Ciudad de Guatemala, Guatemala.
7. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Departamento EPOC y Tabaquismo, Ciudad de México, México.

COLABORADORES

Representantes de **Sociedades Respiratorias Nacionales**

- **María Ines Medin** (Asociación Argentina de Medicina Respiratoria) <https://orcid.org/0009-0001-8189-2930>
- **Carla Murillo** (Sociedad Boliviana de Neumología) <https://orcid.org/0000-0003-2303-2139>
- **Fred Fernandes** (Sociedad Brasileira de Neumología y Tisiología) <https://orcid.org/0000-0002-3057-5716>
- **Karen Czischke** (Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias) <https://orcid.org/0000-0003-4999-0351>
- **Olga Milena García** (Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax) <https://orcid.org/0000-0002-9921-883X>
- **Edison Fernando Gualpa** (Sociedad Ecuatoriana de Neumología, Quito, Ecuador) <https://orcid.org/0009-0008-4785-1028>
- **Fernando Salazar Reinoso** (Sociedad Ecuatoriana de Tisiología y Enfermedades del Tórax) <https://orcid.org/0000-0001-5820-7600>
- **María Eugenia Fernández López** (Sociedad de Neumología de Manabí, Ecuador) <https://orcid.org/0009-0009-3198-9177>
- **Karla Araya** (Asociación Costarricense de Neumología y Cirugía del Tórax) <https://orcid.org/0000-0002-8398-5460>
- **Suyapa Sosa** (Asociación Hondureña de Neumología y Cirugía del Tórax) <https://orcid.org/0000-0002-7308-4167>
- **Maynor Palma** (Sociedad Guatemalteca de Neumología y Tisiología) <https://orcid.org/0000-0001-5820-7600>
- **Abelardo Elizondo** (Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax) <https://orcid.org/0000-0001-8307-3261>
- **José Serrano** (Asociación Panameña de Neumología y Cirugía del Tórax) <https://orcid.org/0000-0003-4999-0351>
- **Edwin Herrera** (Sociedad Peruana de Neumología) <https://orcid.org/0000-0001-8869-4403>
- **Sandra Gonzalez** (Sociedad Paraguaya de Neumología)
- **Natalia García** (Sociedad Dominicana de Neumología y Cirugía de Tórax) <https://orcid.org/0000-0002-7717-0484>

- **Yeinmy Morán** (Sociedad Venezolana de Neumonología y Cirugía de Tórax) <https://orcid.org/0009-0004-3084-1289>

Representantes de Departamentos Científicos ALAT

- **Manuel Conrado Pacheco** (Tabaquismo y medio ambiente) <https://orcid.org/0000-0001-6783-1608>
- **Sergio Monraz Pérez** (Fisiopatología) <https://orcid.org/0000-0001-7372-9802>
- **Rodrigo Torres-Castro** (Cuidados Respiratorios) <https://orcid.org/0000-0001-7974-4333>

Colaborador manejo editorial

- **José María Durán** <https://orcid.org/0009-0002-7018-2834>

AUTOR CORRESPONSAL:

Efraín J. Sánchez-Angarita, epoc@alatorax.org

Resumen

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa un importante desafío para la salud pública en América Latina, contribuyendo sustancialmente a la morbilidad y la mortalidad. Este documento busca brindar recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico y el tratamiento de la EPOC en América Latina, adaptadas a las necesidades y recursos específicos de la región. Su propósito es servir de guía para los profesionales de la salud en sus esfuerzos por mejorar la calidad de vida de las personas con EPOC.

Metodología: Se estableció el comité ejecutivo de las recomendaciones conformado por cuatro médicos neumólogos miembros del departamento de EPOC de ALAT y dos epidemiólogos clínicos. Representantes de sociedades nacionales de Neumonología y representantes de departamentos científicos de ALAT, quienes formularon preguntas clínicas; se seleccionaron 12 preguntas por su relevancia para contexto latinoamericano. Luego, se utilizó el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para evaluar la evidencia disponible y formular las recomendaciones.

Resultados: Se obtuvieron recomendaciones en 12 preguntas PICO divididas en cuatro apartados: prevención secundaria, pronóstico I, pronóstico II y terapéutica.

Conclusiones: El objetivo del presente documento es proporcionar recomendaciones de relevancia para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC en Latinoamérica, que sean aplicables para médicos especialistas y de atención primaria con la finalidad de reducir el impacto asistencial y los costos asociados a la enfermedad.

Palabras clave: recomendaciones, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diagnóstico, pronóstico, tratamiento, GRADE.

Abstract

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represents a major public health challenge in Latin America, contributing substantially to morbidity and mortality. This document seeks to provide evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of COPD in Latin America, tailored to the specific needs and resources of the region. Its purpose is to serve as a guide for healthcare professionals in their efforts to improve the quality of life of people with COPD.

Methods: An executive committee for the recommendations was established, consisting of four pulmonologists from the COPD Department of ALAT and two clinical epidemiologists. Representatives of national pulmonology societies and representatives of

ALAT scientific departments formulated clinical questions, and twelve questions were selected based on their relevance to the Latin American context. The GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) system was then used to evaluate the available evidence and formulate recommendations.

Results: Recommendations were obtained in 12 PICO questions divided into four sections: secondary prevention, prognosis I, prognosis II and therapeutics.

Conclusions: The objective of this document is to provide recommendations for the diagnosis and treatment of COPD relevant to Latin America, applicable to specialists and primary care physicians, with the goal of reducing the healthcare impact and costs associated with the disease.

Keywords: recommendations, chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis, prognosis, treatment, GRADE.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición pulmonar heterogénea. En 2022 la *Lancet Commission* para la eliminación de la EPOC¹ destaca la necesidad de reducir la carga de la enfermedad con las estrategias de cesación tabáquica y manejo de la EPOC secundaria al tabaco, pero reconoce varios factores de riesgo diferentes al tabaco en la etiología de la EPOC que son relevantes en Latinoamérica (LA). Varias normativas internacionales han adoptado esta clasificación de factores de riesgo de la EPOC, reconociendo que existe escasa evidencia sobre las recomendaciones en el diagnóstico y tratamiento en estos etiopitos.

La aplicabilidad de las recomendaciones de normativas en el manejo de la EPOC en fumadores presenta limitaciones por el pobre acceso y poder adquisitivo a los tratamientos y métodos diagnósticos actuales en Latinoamérica.² Además, se reconoce que la prevalencia de EPOC no relacionado a tabaco en Latinoamérica es frecuente,³⁻⁵ particularmente en los países de bajos y medianos recursos, y se dispone de escasa evidencia sobre la efectividad de las intervenciones terapéuticas en estos pacientes, lo que ha llevado a la necesidad de aplicar los resultados conocidos en pacientes con EPOC fumadores a aquellos no fumadores.

Por estas razones, el Departamento de EPOC, junto con las sociedades nacionales afiliadas de ALAT, se comprometieron a desarrollar recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC que se ajusten de mejor manera a la diversidad socio-geográfica y cultural de Latinoamérica, utilizando preguntas clínicas en formato PICO y la metodología GRADE.

Metodología

La metodología de este documento sigue los lineamientos de las orientaciones “Guidelines 2.0” para el desarrollo de recomendaciones basadas en evidencia.⁶ La certeza de la evidencia y la calificación de las recomendaciones se realizaron según la metodología GRADE.⁷⁻¹¹ Además, la organización y gestión del desarrollo del documento, incluyendo financiamiento y conflictos de interés, siguieron la “Guideline International Network-McMaster Guideline Development Checklist”.¹²

Organización y composición del panel

El panel estuvo integrado por cuatro especialistas en neumología (ES, LM, MC, RP) y dos epidemiólogos clínicos (DT, JV), quienes se encargaron de coordinar la revisión de la evidencia y la elaboración de recomendaciones. Asimismo, cada neumólogo trabajó en conjunto con expertos latinoamericanos para validar el desarrollo de la guía. Los médicos formaban parte de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), siendo la coordinadora general la Dra. Laura Mendoza, quien se desempeñó como directora del Departamento de EPOC de la ALAT en el período 2022-

2024, seguida por el Dr. Efraín Sánchez en el periodo 2024-2026. Los epidemiólogos guiaron la síntesis de la evidencia y facilitaron la discusión en el panel. Las reuniones se realizaron mediante Microsoft Excel, Google Forms y Zoom.

Financiamiento y gestión de conflictos de interés

La elaboración del documento fue financiada de manera exclusiva por ALAT, una sociedad médica sin ánimo de lucro. Los neumólogos contribuyeron sin retribución económica, mientras que los epidemiólogos recibieron subvenciones a través de ALAT. La gestión de conflictos de interés siguió las recomendaciones del *Institute of Medicine* y la *Guideline International Network*.^{12,13} Ninguno de los epidemiólogos presentaba conflictos de interés comerciales que pudieran influir en la guía.

Formulación de preguntas clínicas y desenlaces

Los representantes de las sociedades científicas nacionales y los directores del departamento de EPOC de ALAT presentaron sus propuestas de preguntas, enfocándose en las particularidades y los desafíos que presenta la EPOC en la región. Posteriormente, se realizó un proceso de priorización a través de encuestas y reuniones virtuales, lo que facilitó la selección de las preguntas clínicas más relevantes para el contexto latinoamericano.

Se seleccionaron desenlaces de interés categorizados como “críticos”, “importantes” o “sustitutos”. Entre los desenlaces críticos, se incluyeron la mortalidad, calidad de vida y eventos adversos graves.

Revisión de la evidencia y elaboración de recomendaciones

Se utilizó la matriz “Evidence to Decision” (EtD) basada en GRADEpro para sintetizar la información de revisiones sistemáticas.¹⁴ Se analizaron los efectos de las intervenciones, la utilización de recursos sanitarios, equidad, aceptabilidad e implementación. La búsqueda de revisiones sistemáticas se realizó en MEDLINE, Embase y la Librería Cochrane hasta el 1 de julio de 2024. Se realizaron meta-análisis utilizando modelos de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel utilizando RevMan 5.3, y se exploró la heterogeneidad mediante pruebas chi cuadrado e I² ($\geq 60\%$ considerado significativo).

El sesgo de publicación se evaluó mediante funnel plots y la certeza de la evidencia se determinó según los dominios de riesgo de sesgo, precisión, consistencia, evidencia directa y sesgo de publicación.^{9,10} La certeza global se categorizó en muy baja, baja, moderada o alta. No se identificaron estudios específicos de costos y valores en Latinoamérica para estas intervenciones.

Las recomendaciones finales fueron fuertes o condicionales, y estar a favor o en contra de la intervención, lo que aseguró rigor y transparencia en su formulación.

Justificación, evidencia y recomendaciones

Pregunta 1: ¿Cuál es el impacto clínico de la educación individual en inhaloterapia comparada con el cuidado habitual en los pacientes con EPOC?

Justificación

Para que la terapia inhalatoria tenga beneficios clínicos en pacientes con EPOC, es importante que la técnica se aplique correctamente. Actualmente, en LA hay gran variedad de dispositivos inhalatorios, con diferentes técnicas de inhalación. La técnica subóptima puede limitar la eficacia de la terapia inhalatoria. A pesar de que se considera que la educación en inhaloterapia es breve, es habitual que tanto los médicos como el personal de salud no la realicen. Existen dudas sobre el verdadero impacto clínico de la educación individual en inhaloterapia para los pacientes con EPOC.

Resumen de la evidencia

Se analizó la implementación de la educación individual de inhaloterapia de forma verbal y mediante demostración realizada por profesionales sanitarios previamente entrenados, se complementó con la entrega de material informativo adicional, que incluye instrucciones escritas en folletos, manuales y demostración en videos. El grupo control no recibió educación, solo manejo habitual.

Se incluyeron ocho ensayos controlados aleatorizados,¹⁵⁻²² con un total de 1.715 pacientes, en los cuales se reportó el número de exacerbaciones y hospitalizaciones, la calidad de vida y el uso correcto de la inhaloterapia.

Comparado con el tratamiento habitual, la educación individual en inhaloterapia probablemente reduce el número de exacerbaciones con certeza de la evidencia moderada. (Material suplementario: Tabla S1.2, Figura S1.1). También podría tener un impacto en reducir el número de hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida, pero con baja certeza de la evidencia. (Material suplementario: Tabla S1.2, Figuras S1.2 y S1.3)

La educación individual en inhaloterapia podría asociarse a una mejor técnica inhalatoria (Material suplementario: Tabla 1.2, Figura 1.4). Este resultado no se considera crítico, pero sí importante para lograr los resultados críticos como los descritos anteriormente, sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

Recomendación: En pacientes con EPOC, **ALAT RECOMIENDA** realizar educación individual en inhaloterapia comparado con no realizarla.

(Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia baja)

Comentarios del panel: La instrucción individual en inhaloterapia puede ser impartida de forma verbal mediante demostraciones realizadas por profesionales sanitarios debidamente entrenados, complementándose con material informativo adicional que incluya instrucciones escritas en folletos y demostraciones en video.

Pregunta 2: ¿Cuál es el impacto clínico del incentivo de la actividad física (AF) comparado con el cuidado habitual en los pacientes con EPOC?

Justificación

Es conocido que la AF se encuentra disminuida en los pacientes con EPOC,^{23,24} lo que también se ha documentado en LA.²⁵

La baja AF impacta negativamente en la EPOC, asociándose con una mayor mortalidad y frecuencia de hospitalizaciones por exacerbaciones,^{25,26} mayor disnea,²⁷ peor calidad de vida²⁸ y menor fuerza muscular.²⁹

Se desconoce si las intervenciones que incentivan a la AF conducen a una reducción del sedentarismo de los pacientes con EPOC.

Resumen de la evidencia

Se identificaron siete estudios aleatorizados que analizaron programas de incentivo de la AF en un total de 1.070 pacientes con EPOC, en los cuales se compararon estos programas con el cuidado usual.

Los programas de incentivo de AF incluyeron diversas intervenciones: caminatas grupales supervisadas de 30 a 45 minutos,³⁰ asesoría personalizada para aumentar la AF,³¹ "Urban Training" con mapas de rutas y apoyo continuo,³² aplicación y sitio web para monitorear AF,³³ uso de podómetros con ajuste de metas,³⁴ tele asesoría con aplicaciones móviles³⁵ y un programa de ejercicio postrehabilitación con circuitos urbanos y registro de caminatas.³⁶ (Material suplementario: Tabla S2.1)

Los programas de incentivo de AF pueden tener un efecto pequeño en las exacerbaciones y un efecto pequeño-moderado en la calidad de vida, aunque podrían no tener efecto en la capa-

ciudad funcional en pacientes con EPOC. La certeza global de la evidencia fue muy baja, dado el riesgo de sesgo y heterogeneidad de los estudios y la imprecisión de los resultados. (Material suplementario: Tablas S2.1 y S2.2; Figuras: S2.1, S2.2 y S2.3)

Recomendación: En pacientes con EPOC, **ALAT RECOMIENDA** la implementación de **programas de incentivo de la AF** en combinación con el cuidado habitual, comparado con realizar solo cuidado habitual. (**Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia baja**).

Comentarios del panel: Las diversas intervenciones a promover la AF en pacientes con EPOC se consideran relativamente sencillas de implementar en LA, dado que presentan un bajo costo y pueden implementarse en atención primaria.

Pregunta 3: ¿Cuál es el impacto clínico del entrenamiento de músculos inspiratorios (EMI) comparado con el cuidado habitual en los pacientes con EPOC?

Justificación

Desde la década de 1970, se ha investigado la función del EMI en los pacientes con EPOC. Varios estudios demuestran los efectos sobre la fuerza muscular inspiratoria, ya sea como intervención única³⁷ o como parte de programas de rehabilitación pulmonar.³⁸ La fuerza muscular inspiratoria disminuye en la EPOC debido al acortamiento del diafragma por la hiperinflación pulmonar, pero se mantiene la fuerza muscular normal respecto a su nivel de acortamiento.³⁹

La justificación de esta pregunta se fundamenta en la falta de claridad del impacto clínico que la EMI tiene en pacientes con EPOC.

Resumen de la evidencia

Se identificó una revisión sistemática con metaanálisis que evaluó desenlaces relevantes sobre el EMI más rehabilitación respiratoria en comparación con rehabilitación respiratoria o del EMI comparado con control/sham, en 2.467 pacientes con EPOC.⁴⁰

Se incluyeron diferentes tipos de EMI: entrenamiento de resistencia (carga alta/baja frecuencia y carga baja/alta frecuencia) y de dispositivos (carga umbral, dispositivo de flujo resistivo, hiperpnea isocápnica). La rehabilitación respiratoria incluyó entrenamiento físico, fisioterapia, educación terapéutica, atención nutricional y psicosocial.

La evidencia es incierta respecto al efecto en la disnea y la capacidad funcional en la combinación de EMI más rehabilitación pulmonar, en comparación con rehabilitación pulmonar sola (certeza de evidencia muy baja). (Material suplementario: Tabla S3.1)

Esta combinación podría no tener ninguna diferencia o una diferencia pequeña en la calidad de vida en comparación con la rehabilitación pulmonar sola (certeza de la evidencia baja). (Material suplementario: Tabla S3.2)

El EMI comparado con la intervención control/sham podría mejorar la disnea (certeza de la evidencia baja). Probablemente, mejore la capacidad funcional (certeza de la evidencia moderada) y quizás mejore la calidad de vida, pero existe considerable incertidumbre porque la certeza de la evidencia es muy baja. (Material suplementario: Tabla S3.3)

La certeza global de la evidencia con relación al impacto benéfico fue evaluada como muy baja, dado el riesgo de sesgo de la mayoría de los estudios identificados y por la imprecisión de los resultados debido al tamaño óptimo de la información (menos de 400 sujetos) en algunos de los desenlaces críticos. (Material suplementario: Tabla S3.3)

Recomendación: En pacientes con EPOC, **ALAT RECOMIENDA** no incorporar el entrenamiento de músculos inspiratorios de forma rutinaria y de forma aislada al cuidado habitual, sino en conjunto con un programa de rehabilitación respiratoria. (**Recomendación condicional en contra, certeza de la evidencia baja**).

Comentarios del panel: Existen múltiples modalidades de entrenamiento muscular inspiratorio, siendo importante diferenciar si se implementan solos o en combinación con un programa de rehabilitación respiratoria. La síntesis de evidencia no describe un impacto clínico significativo; sin embargo, los profesionales sanitarios han indicado que este entrenamiento podría tener efecto significativo cuando se adapta de forma individualizada a cada paciente.

Pregunta 4: ¿Cuál es el riesgo para desarrollar EPOC en fumadores con espirometría anormal no obstructiva (patrón PRISm) en comparación con fumadores con espirometría normal?

Justificación

La espirometría anormal con cociente VEF₁/CVF preservado (*Preserved Ratio Impaired Spirometry*, PRISm), ha sido objeto de estudio reciente por su asociación con incremento en la mortalidad, enfermedades cardíacas y metabólicas. Este patrón con frecuencia puede transitar hacia otros patrones, incluyendo el obstructivo, en particular en fumadores. Por lo expuesto, resulta relevante investigar el riesgo de desarrollar EPOC en pacientes fumadores con patrón PRISm en la espirometría.

Resumen de la evidencia

Se identificaron cuatro estudios de cohorte con un total de 6.827 individuos fumadores sin EPOC, expuestos a una medición de espirometría basal y con posterior seguimiento.⁴¹⁻⁴⁴ (Material suplementario: Tabla S4.1)

En una cohorte con un seguimiento a tres años, la incidencia de EPOC en los sujetos con patrón PRISm fue significativamente superior comparada con aquellos con espirometría normal.⁴⁴ Una cohorte prospectiva con un seguimiento a 4,5 años mostró que la progresión hacia EPOC en sujetos con patrón PRISm fue mayor comparada con aquellos con espirometría normal.⁴²

La cohorte de seguimiento de COPDGene® muestra que de los 1.375 participantes con estadio GOLD 0, el 6,8% progresó hacia estadio GOLD 1 y el 2,0% a GOLD 2-4. En la Fase 2 (seguimiento a cinco años), 36% de los participantes disponibles para el análisis de progresión PRISm en la Fase 1 progresaron hacia GOLD 2-4 en la Fase 2. No hubo conversión de PRISm a GOLD 0 o a GOLD 1 en la Fase 2.⁴¹

El estudio PLATINO longitudinal muestra que del grupo PRISm el 19,8% progresó hacia EPOC. Mientras que, en el grupo de los sujetos con espirometría normal, solo el 7,9% progresó hacia EPOC.⁴³

La certeza global de la evidencia fue evaluada como **muy baja**, dado el **riesgo de sesgo** y el **diseño de los estudios** identificados. (Material suplementario: Tabla S4.2)

Recomendación: ALAT CONSIDERA que en individuos fumadores con espirometría anormal no obstructiva (patrón PRISm), existe un incremento en la incidencia de EPOC en comparación con aquellos fumadores con espirometría normal. (**Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia muy baja**).

Comentarios del panel: En sujetos con un patrón espirométrico PRISm que continúan fumando, se debe enfatizar en las estrategias de cesación tabáquica (farmacológicas y/o no farmacológicas), y en realizar seguimiento cada 6-12 meses incluyendo una espirometría con broncodilatador durante la consulta.

Pregunta 5: ¿Cuál es el riesgo de hospitalizar y de morir en pacientes con EPOC tabáquico que continúan fumando en comparación con los que dejan de fumar?

Justificación

La cesación tabáquica constituyó la primera intervención capaz de modificar la historia natural de la EPOC y reducir la mortalidad, siendo durante muchos años la única reconocida. La investi-

gación del riesgo de hospitalización y mortalidad en pacientes con EPOC relacionada con el tabaquismo, los que persisten fumando en comparación con aquellos que dejan de fumar, es fundamental para entender el impacto del tabaquismo en la progresión de la enfermedad.

Resumen de la evidencia

Se analizaron cinco estudios de cohorte.^{45–48} Los fumadores con EPOC podrían presentar mayores riesgos de mortalidad por todas las causas y mortalidad relacionada con enfermedades respiratorias en comparación con los no fumadores.

Los fumadores activos tienen una estancia hospitalaria mayor en comparación con los exfumadores, fumadores pasivos y no fumadores. Sin embargo, esta diferencia podría carecer de significancia estadística al ajustarse por la puntuación basal mMRC, la gravedad de la tos, el índice de oxigenación y la PaCO₂. (Material suplementario: Tablas S5.1 y S5.2)

No fue posible determinar el efecto único para el riesgo de hospitalización y mortalidad en los estudios analizados.

La certeza global de la evidencia fue evaluada como **muy baja**, dadas las características de estudios observacionales con **elevado riesgo de sesgo**. Se requieren más estudios longitudinales para aumentar la certeza en esta conclusión. (Material suplementario: Tablas S5.1 y S5.2).

Recomendación: En pacientes con EPOC, **ALAT CONSIDERA** que el tabaquismo activo aumenta el riesgo de hospitalización y de mortalidad, por causa respiratoria y por todas las causas. (**Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia muy baja**).

Comentarios del panel: En pacientes con diagnóstico de EPOC se debe enfatizar en estrategias de cesación tabáquica (farmacológicas y/o no farmacológicas) con el objetivo de reducir las exacerbaciones severas y mortalidad.

Pregunta 6: ¿Cuál es el impacto clínico de la terapia broncodilatadora en pacientes con EPOC que siguen fumando?

Justificación

Aproximadamente, el 40% de los pacientes con EPOC que reciben tratamiento inhalado regular continúan fumando.⁴⁹ La cesación tabáquica se asocia a una menor declinación en la función pulmonar.⁵⁰ Por otro lado, el uso de medicamentos inhalados puede resultar en mejoras significativas en la función pulmonar, en la calidad de vida y en el riesgo de exacerbaciones en los pacientes con EPOC que continúan fumando, por lo que es importante aclarar la interacción entre el tabaquismo activo y el uso de broncodilatadores inhalados.

Resumen de la evidencia

Se incluyeron cuatro ECA que incluyeron 18.530 pacientes con EPOC fumadores y no fumadores.^{51–54} Los pacientes con EPOC intervenidos con broncodilatadores inhalados que continuaban fumando tuvieron una diferencia en el cambio absoluto y en la mediana de las pendientes de VEF₁, en comparación con los que dejaron fumar (Material Suplementario: Tablas S6.1 y S6.2; Figura S6)

La certeza global de la evidencia fue evaluada como **baja**, dado el **riesgo de sesgo** de la mayoría de los estudios identificados y por la **heterogeneidad** en el desenlace importante.

Recomendación: En pacientes con EPOC que reciben tratamiento con broncodilatadores y que continúan fumando, **ALAT CONSIDERA** que tanto el cambio de los valores absolutos del VEF₁, como su declinación parecen descender de forma más acelerada en aquellos que continúan fumando, comparado con aquellos exfumadores, a pesar de la terapia broncodilatadora. (**Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia baja**).

Comentarios del panel: Aunque es fundamental tratar con terapia broncodilatadora a pacientes con EPOC fumadores y exfumadores, se requiere promover la cesación tabáquica, dado su impacto en el descenso de la función pulmonar. Es necesario tipificar a fumadores y exfumadores en futuros estudios para evaluar las posibles diferencias en la efectividad de nuevas combinaciones de broncodilatadores.

Pregunta 7: ¿Cuáles son los pacientes con EPOC que al recibir oxigenoterapia domiciliaria presentan reducción de mortalidad?

Justificación

A partir de los estudios NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial)⁵⁵ y el realizado por el Medical Research Council (MRC) en Inglaterra,⁵⁶ se ha considerado que la oxigenoterapia crónica domiciliaria está indicada en pacientes con EPOC e hipoxemia grave, definida como una $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg, o bien < 60 mmHg con evidencia de respuesta a la hipoxia o presencia de edema. Estos criterios se han mantenido como un estándar⁵⁷ y siguen vigentes en las normativas para la provisión de oxígeno domiciliario recomendadas por organizaciones internacionales.⁵⁸⁻⁶⁰ Esta aplicación es válida en diversas patologías y altitudes residenciales a pesar de haberse generado para pacientes con EPOC en localidades cercanas al nivel del mar.

Es pertinente preguntarse cuáles son los grupos de pacientes con EPOC que podrían beneficiarse de una disminución de la mortalidad al recibir oxigenoterapia domiciliaria.

Resumen de la evidencia

En la revisión realizada para la actualización, se identificaron seis ensayos clínicos aleatorizados con hipoxemia moderada ($\text{PaO}_2 > 55$), sin evidencia de reducción significativa en la mortalidad con el uso del oxígeno.⁶¹⁻⁶⁶ (Material suplementario: Tabla S6.1, S6.2)

En pacientes con hipoxemia nocturna sin hipoxemia grave, no se ha demostrado una mejoría en la sobrevida,⁶² ni en el deterioro hemodinámico,⁶⁷ ni en el tiempo para la transición a oxígeno continuo por cumplir los criterios de hipoxemia grave.⁶⁸ Sin embargo, un ensayo clínico controlado logró una reducción en la presión media de la arteria pulmonar.⁶¹ (Material suplementario: Tabla S6.1, S6.2, Figura S7)

En un estudio aleatorizado reciente en 241 pacientes con hipoxemia grave (70% con EPOC), se observó que la prescripción de oxígeno durante 15 horas proporcionó resultados similares a la prescripción de oxígeno por 24 horas respecto a la sobrevida y las hospitalizaciones en un año. Es decir, el uso del oxígeno debe mantenerse al menos durante 15 horas diarias.⁶⁹

En pruebas de laboratorio, se observó que el uso de oxígeno durante el ejercicio mejora ligeramente la distancia recorrida y el tiempo de ejercicio,⁷⁰ aunque no mejoró la sobrevida en comparación con aquellos que no usaron oxígeno.⁶¹ El uso de oxígeno en pacientes con EPOC que presentan desaturación tampoco ha mostrado una mejoría en la distancia recorrida en 6 minutos, en el shuttle test, ni en el grado de disnea evaluado mediante la escala de Borg al terminar la prueba.⁷¹ En una revisión Cochrane, se observó que el uso de oxígeno ambulatorio mejoró la disnea y la fatiga al terminar el ejercicio; sin embargo, no hubo cambios en la sobrevida ni en el desempeño de la caminata de 6 minutos.⁷²

Como tratamiento paliativo, se ha demostrado que el oxígeno suplementario es eficaz para mejorar la disnea solamente durante el ejercicio,⁷³ incluso en pacientes con EPOC sin hipoxemia o con hipoxemia leve.⁷³ Después de una hospitalización, entre el 40-60% de los pacientes con EPOC pueden experimentar mejoría progresiva y recuperarse de la hipoxemia grave; por ende, es pertinente reevaluar la hipoxemia y la necesidad de oxígeno domiciliario.⁷⁴⁻⁷⁶

Recomendaciones:

- En pacientes con EPOC e hipoxemia grave, **ALAT RECOMIENDA** el uso de oxígeno suplementario al menos durante 15 horas diarias, en lugar de no usarlo. (**Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia baja**)

- En caso de hipoxemia moderada ($\text{PaO}_2 > 55$ mmHg) sin evidencias de policitemia o hipertensión pulmonar, **ALAT RECOMIENDA** no usar oxígeno domiciliario suplementario a largo plazo. **(Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia baja)**

Comentarios del panel: En pacientes sin hipoxemia grave diurna, la oxigenoterapia nocturna y durante el ejercicio en aquellos con desaturación ofrece beneficios marginales. Las indicaciones del oxígeno derivadas de pacientes con EPOC en centros cercanos a nivel del mar han sido extrapoladas a otras patologías respiratorias, en diferentes grupos etarios y altitudes geográficas. Esto demanda una valoración empírica que es necesaria para determinar la costo-efectividad de las diferentes opciones para la provisión de oxígeno suplementario, las cuales pueden presentar variaciones regionales.

Pregunta 8: ¿Hay diferencias en el riesgo de hospitalizar y de morir entre la triple terapia en dispositivo único o múltiple en pacientes con EPOC?

Justificación

Conforme a las directrices de la ALAT-2019, el uso de triple terapia (TT) en pacientes con EPOC debe reservarse a aquellos con $\text{VEF}_1 \leq 65\%$ que continúen experimentando compromiso en su calidad de vida, a pesar de recibir doble terapia broncodilatadora (LABA + LAMA) o terapia combinada (LABA/CI), especialmente en los que tienen un patrón eosinofílico o características propias del asma.⁷⁷

La TT está disponible en un solo inhalador (SITT, por sus siglas en inglés) y en dispositivos separados (MITT, por sus siglas en inglés).^{78,79} Los pacientes que usan medicamentos inhalados una vez al día tienen una mayor adherencia en comparación con aquellos que se administran dos o más veces al día.⁸⁰⁻⁸²

La disponibilidad de la SITT en nuestra región es limitada, por lo que es pertinente analizar su efectividad en la reducción de exacerbaciones y mortalidad en comparación con los MITT en pacientes con EPOC.

Resumen de la evidencia

Se identificaron seis estudios aleatorizados con un total de 6.993 pacientes con EPOC. Estos evaluaron programas de triple terapia cerrada (en dispositivo único, SITT).⁸³⁻⁸⁸ Los hallazgos indicaron que el uso de la SITT tuvo un efecto no significativo o que podría ser trivial en términos de mortalidad, frecuencia de exacerbaciones y calidad de vida en comparación con los pacientes que usaron MITT. (Material suplementario: Tablas: S8.1 y 8.2; Figuras: S8.1, S8.2, S8.3, S8.4)

La certeza global de la evidencia fue calificada como **muy baja**, debido al **riesgo de sesgo** e **imprecisión** de los resultados. Desafortunadamente, la evaluación del efecto en la adherencia en los ensayos clínicos controlados identificados no fue factible, ya que no fueron reportados estos datos.

Recomendación: En pacientes con EPOC estable que requieren triple terapia inhalada, **ALAT CONSIDERA** que no existen diferencias clínicamente significativas al utilizar triple terapia en inhalador único en comparación con el uso de múltiples inhaladores. **(Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia baja).**

Comentarios del panel: Estudios observacionales han indicado que la SITT podría aumentar la adherencia a la medicación en comparación con la MITT (Material suplementario: Tabla S8.3).^{82,89-96} La elección entre la SITT y múltiples inhaladores debe considerar los costos, la disponibilidad en cada país y las preferencias del paciente. Es imperativo investigar sobre la costo-efectividad de la terapia triple cerrada o abierta en países latinoamericanos.

Pregunta 9: ¿Qué clasificación de exacerbaciones de EPOC (E-EPOC) tendría un mayor impacto clínico?

Justificación

Las E-EPOC constituyen un evento de considerable relevancia clínica ya que se asocian a un deterioro agudo de la condición clínica, un empeoramiento de la calidad de vida, a mayor utilización y costos de servicios sanitarios, incluyendo hospitalización, mayor riesgo de mortalidad y posterior deterioro de la función respiratoria.

De manera convencional, las exacerbaciones han sido categorizadas según su gravedad, cuantificada en función del nivel más alto asistencial requerido para su manejo. La desventaja de esta clasificación es que, por lo general, no se asigna al momento en el que el paciente accede a la atención clínica.

Recientemente, se propusieron los criterios de Roma,⁹⁷ desarrollados con la técnica Delphi por expertos, para clasificar la gravedad de una exacerbación, basándose en mediciones clínicas desde el momento de la llegada del paciente. Se espera que la clasificación tenga una buena aceptación, por utilizar variables y algunos puntos de corte reconocidos para la falla respiratoria, además de incorporar mediciones clínicas accesibles, exceptuando la proteína C reactiva (PCR) y la gasometría arterial, aunque estas son mediciones rutinarias en el entorno hospitalario.

Resumen de la evidencia

Se identificaron cinco estudios observacionales en pacientes con EPOC y exacerbación, atendidos en centros de nivel terciario u hospitalario.⁹⁸⁻¹⁰² Estos evaluaron la clasificación de gravedad de exacerbaciones de la propuesta de Roma, pero sin poder compilar un efecto combinado debido a que utilizaron diferentes estimadores. (Material Suplementario: Tabla S9.1 y S9.2)

Cortés-Tellez et al. evaluaron las dificultades asociadas a la implementación de los criterios de Roma en ciudades situadas a altitud moderada o alta, ya que la disminución de la presión barométrica genera valores basales más bajos de PaO_2 , SaO_2 , y PaCO_2 , las cuales son mediciones que se utilizan para cuantificar la gravedad, pero están fundamentadas en valores obtenidos a nivel del mar. Algo similar se espera por alteraciones crónicas en los niveles de oxigenación o PaCO_2 , comunes en pacientes con EPOC.

La certeza global de la evidencia fue calificada como **muy baja**, considerando las características inherentes de estudios observacionales con **elevado riesgo de sesgo**.

Recomendación: En la evaluación de la gravedad de las E-EPOC, **ALAT RECOMIENDA** no usar la propuesta de Roma como único instrumento hasta que se obtenga un mayor número de evidencia y validación. (**Recomendación condicional en contra, certeza de la evidencia baja**).

Comentarios del panel: Son necesarios un mayor número de estudios para determinar si la propuesta de Roma puede discriminar de manera confiable el riesgo de mortalidad a corto plazo. Los criterios de Roma para gravedad de las exacerbaciones requieren validación adicional, especialmente en pacientes residentes en altitudes moderadas a elevadas. También es necesario demostrar que estos criterios ofrecen ventajas en la atención de los pacientes en comparación con los indicadores utilizados actualmente, antes de ser considerados como un instrumento estándar.

Pregunta 10: ¿Cuáles medidas no farmacológicas son útiles para lograr la cesación tabáquica en pacientes con EPOC?

Justificación

La cesación tabáquica es la intervención más costo-efectiva para prevenir y detener la progresión de la EPOC, aumentar la supervivencia y reducir la morbilidad asociada. Una proporción im-

portante de pacientes continúa fumando y requieren de apoyo farmacológico y no farmacológico para lograr la cesación.¹⁰³ Los pacientes con EPOC necesitan mayor apoyo debido a factores como la edad avanzada, mayor consumo de tabaco, grado elevado de dependencia a la nicotina, menor motivación para dejar de fumar y baja autoeficacia.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

La estrategia más eficaz para lograr mayor éxito en la cesación tabáquica es la combinación de tratamiento farmacológico y conductual. Sin embargo, en Latinoamérica, en muchos países el acceso a estos fármacos es limitado o inexistente.² Por consiguiente, es imperativo conocer si solo las intervenciones no farmacológicas, que pueden resultar más accesibles, tienen un efecto beneficioso en pacientes con EPOC.

Resumen de la evidencia

Se identificaron seis estudios aleatorizados,¹⁰⁷⁻¹¹² con un total de 4.411 pacientes, los cuales evaluaron programas de cesación tabáquica no farmacológica individual, comparado con manejo habitual o no intervención en pacientes fumadores con EPOC. Se evaluaron los programas de cesación tabáquica no farmacológica individual que incluían consejería individual o grupal con o sin intervenciones conductuales. Se consideró el uso de material informativo complementario con instrucciones escritas en folletos o manuales, además de llamadas o mensajes recordatorios. El grupo control recibió una única sesión de consejería breve o manejo habitual. Se excluyeron los estudios que incluyeron intervenciones farmacológicas. (Material suplementario: Tablas S10.1 y S10.2).

En comparación con el tratamiento habitual o consejería breve, es probable que los programas de cesación tabáquica no farmacológica individual incrementen **la tasa de abstinencia**, con **certeza de la evidencia moderada**. Adicionalmente, podrían asociarse a una menor **mortalidad**; sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la **certeza de la evidencia es muy baja**. (Material suplementario: Figuras S10.1 y S10.2)

Recomendación: En pacientes con EPOC, **ALAT CONSIDERA** que las medidas no farmacológicas favorecen la cesación tabáquica (**Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia moderada**), pero han demostrado mínimo efecto sobre la mortalidad. (**Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia muy baja**)

Comentarios del panel: En pacientes con EPOC, es fundamental enfatizar en las estrategias no farmacológicas de cesación tabáquica para aumentar la abstención tabáquica. Sin embargo, se requieren nuevos estudios para valorar su efecto en otros desenlaces clínicos (reducción de exacerbaciones, hospitalizaciones, mortalidad y costo-eficiencia). Asimismo, es imperativo continuar promoviendo la prohibición de la venta y uso de todas las formas de nicotina en la región, dado que favorecen la adicción a la nicotina, y constituye la estrategia más rentable para prevenir y tratar las enfermedades asociadas al tabaquismo y vapeo. Si hay acceso a tratamiento farmacológico, este debe combinarse con el no farmacológico.

Preguntas 11 y 12.

¿Cuál es el impacto clínico de la terapia broncodilatadora prolongada (en comparación con la terapia broncodilatadora de corta acción) en pacientes con EPOC no tabáquico en Latinoamérica?

¿Cuál es el impacto clínico de la terapia con corticoides inhalados (CI) asociada a terapia broncodilatadora inhalatoria prolongada asociada (LABA + LAMA + ICS) en comparación con terapia broncodilatadora inhalatoria prolongada asociada inhalatoria (LABA + LAMA) en pacientes con EPOC no tabáquico?

Justificación

La epidemiología de EPOC en no fumadores, definidos como personas que fumaron menos de 100 cigarrillos en la vida, es muy variable, influenciada por factores sociodemográficos, pobla-

cionales y los métodos diagnósticos utilizados en los estudios de cada región. Es relevante señalar que la falta o subutilización de la espirometría puede resultar en subestimaciones de la prevalencia de la enfermedad. La prevalencia de EPOC en no fumadores en estudios poblacionales, que utilizaron definición espirométrica, incluidos estudios en LA,^{3,113,114} varía entre 4 a 16%. En pacientes con EPOC, representa entre el 21-51% y hasta un 66% de los DALYs.^{4,115} Latinoamérica es heterogénea en su nivel socioeconómico, geográfico, cultural y en la provisión de servicios sanitarios, con múltiples factores de riesgo para el desarrollo de EPOC en no fumadores. Su curso clínico, radiológico y los marcadores inflamatorios difieren de aquellos del EPOC en fumadores.¹¹⁶⁻¹²³ Después del tabaquismo, la exposición más estudiada en LA es la ambiental tanto intra como extra domiciliaria. Sin embargo, aunque la prevalencia de infecciones respiratorias en la infancia,¹²⁴ tuberculosis¹²⁵⁻¹²⁷ y VIH¹²⁸ es significativa, estas han sido menos estudiadas como factor de riesgo para EPOC.

Si bien las normativas actuales ofrecen una estructura para intervenciones efectivas en el diagnóstico y manejo, la evidencia científica que respalda la efectividad de tratamientos específicos para el EPOC en no fumadores es limitada, dado que esta población ha sido excluida de los estudios clínicos. Además, la implementación de protocolos específicos debe considerar los recursos disponibles y la costo-efectividad de estas intervenciones en cada país.

Estas preguntas son relevantes dado que en Latinoamérica es probable que el porcentaje de EPOC en no fumadores supere al de EPOC en fumadores. Al analizar los estudios epidemiológicos en EPOC por exposición a biomasa,^{117-119,129,130} se observa que los pacientes reciben broncodilatadores tanto de acción corta como de prolongada, aunque se desconoce cuál es el efecto en los desenlaces clínicos.

Resumen de la evidencia

Al momento del corte de búsqueda de evidencia, no se logró obtener información para contestar las preguntas PICO establecidas. Posteriormente, Ramírez-Venegas et al. publicaron el único estudio de seis meses de duración que compara desenlaces clínicos del uso de LABA/LAMA vs. LABA/ICS en pacientes con EPOC por biomasa (n= 31 y 33, respectivamente) y EPOC en fumadores (n=34 y 34, respectivamente). Los pacientes tenían historia de dos exacerbaciones moderadas en el año previo. El estudio no demostró diferencias en exacerbaciones, síntomas, función pulmonar y calidad de vida entre los dos tratamientos, ni entre los distintos tipos de EPOC, incluso en pacientes con historia de asma o eosinofilia ≥ 300 cel·mm⁻³.¹³¹

Recomendación: Ante la falta de datos específicos y el único estudio piloto en EPOC-Biomasa, **ALAT RECOMIENDA** tratar la EPOC en no fumadores siguiendo las normativas del EPOC en fumadores, excepto en casos posttuberculosis con obstrucción, donde el uso de esteroides inhalados no es aconsejable por el riesgo de reactivación de la tuberculosis.¹³²⁻¹³⁵

Comentarios del panel: Para poder contestar estas preguntas, el Departamento de EPOC de ALAT ha emprendido un proyecto de investigación multicéntrico destinado a evaluar la prevalencia de EPOC en no fumadores y su manejo en Latinoamérica. Este proyecto está en curso y se espera obtener resultados a la brevedad para establecer las recomendaciones sobre el manejo de los pacientes conforme al etiotipo de EPOC.

Conclusiones

El objetivo de responder preguntas que surgen en el día a día de la valoración de pacientes con EPOC es proporcionar recomendaciones de relevancia para Latinoamérica, basadas en cuestionamientos planteados no sólo por los integrantes del departamento de EPOC de ALAT, sino también por los representantes de las sociedades Nacionales de Neumología. Se consideran relevantes para médicos neumólogos, internistas, médicos familiares, generales, salubristas, así

como aquellos que participan en la toma de decisiones en el ámbito sanitario para el desarrollo de programas aplicables a nivel local, nacional o latinoamericano, orientados al diagnóstico y tratamiento de la EPOC, teniendo como objetivo reducir la carga asistencial y los costos asociados a la enfermedad.

El Departamento de EPOC y las sociedades nacionales miembros de ALAT reconocen la importancia de adherirse a las normativas internacionales para el diagnóstico y manejo de EPOC en fumadores. Sin embargo, reconocen la limitada aplicabilidad de estas normativas en la mayoría de los países de la región, debido a la heterogeneidad socio-geográfica y cultural de Latinoamérica, lo que dificulta el acceso y continuidad del tratamiento recomendado. En consonancia con lo anterior, aunque se planteó la interrogante de analizar las nuevas terapias emergentes (biológicos,¹³⁶⁻¹³⁸ ensifentrine,^{139,140} broncoscópicas,¹⁴¹⁻¹⁴³ etc), estas no se consideraron apropiadas para la presente guía, debido a las limitaciones de acceso y el poder adquisitivo en la región.

Muchas de las interrogantes planteadas por los expertos participantes parecen sencillas, sin embargo, son muy relevantes para el manejo de la EPOC en nuestra región. Por primera vez, las recomendaciones proporcionadas han sido evaluadas con criterios estrictos de la metodología GRADE y ha quedado en evidencia la escasez o ausencia de información disponible para responder las preguntas. Aquellas que cuentan con evidencia son de baja o muy baja calidad, debido a la heterogeneidad de los datos disponibles. En consecuencia, varias de las preguntas fueron respondidas con la información disponible en forma narrativa, o bien, a través de las opiniones de los participantes en el panel de expertos.

Indudablemente, estos son temas relevantes para futuras investigaciones, especialmente en el contexto de nuestro entorno y para países de bajos y medianos recursos.

Financiamiento: los autores declaran que se recibió financiamiento de GSK y Chiesi México para realizar este trabajo.

Conflictos de interés: DT: Recibió honorarios de ALAT como coordinador del grupo de trabajo de este manuscrito. JPV: Recibió honorarios por parte de ALAT como asesor metodológico de este manuscrito durante el año 2024. MC: recibió apoyo financiero para viajes a Congresos Internacionales, para dar charlas y para consultorías de parte de las empresas AstraZeneca, GKK, BI, Pfizer. Los otros autores declaran que no tienen conflictos de interés con relación al tema de este manuscrito.

Contribuciones de los autores: LM: administración del proyecto, conceptualización, escritura, revisión y edición, redacción borrador original. ESA: administración del proyecto, conceptualización, escritura, revisión y edición, redacción borrador original, visualización. DT: análisis formal, investigación, metodología, escritura, revisión y edición, redacción borrador original. JPV: análisis formal, investigación, metodología, escritura, revisión y edición, redacción borrador original. MC: escritura, revisión y edición, redacción borrador original. RPP: conceptualización, escritura, revisión y edición, redacción borrador original.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Tabla 1.

Resumen Recomendaciones ALAT para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC en América Latina

Pregunta PICO	Recomendación final
PREGUNTA 1: ¿Cuál es el impacto clínico de la educación individual en inhaloterapia comparada con el cuidado habitual en los pacientes con EPOC?	En pacientes con EPOC, ALAT RECOMIENDA realizar educación individual en inhaloterapia comparado con no realizarla. (Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia baja)
PREGUNTA 2: ¿Cuál es el impacto clínico del incentivo de la actividad física (AF) comparado con el cuidado habitual en los pacientes con EPOC?	En pacientes con EPOC, ALAT RECOMIENDA la implementación de programas de incentivo de la AF en combinación con el cuidado habitual, comparado con realizar solo cuidado habitual. (Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia baja).
PREGUNTA 3: ¿Cuál es el impacto clínico del entrenamiento de músculos inspiratorios (EMI) comparado con el cuidado habitual en los pacientes con EPOC?	En pacientes con EPOC, ALAT RECOMIENDA no incorporar el entrenamiento de músculos inspiratorios de forma rutinaria de forma aislada al cuidado habitual sino en conjunto a un programa de rehabilitación respiratoria (Recomendación condicional en contra, certeza de la evidencia baja).
PREGUNTA 4: ¿Cuál es el riesgo para desarrollar EPOC en fumadores con espirometría anormal no obstructiva (patrón PRISm) en comparación con fumadores con espirometría normal?	ALAT CONSIDERA que en individuos fumadores con espirometría anormal no obstructiva (patrón PRISm) existe un incremento en la incidencia de EPOC en comparación con aquellos fumadores con espirometría normal. (Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia muy baja).
PREGUNTA 5: ¿Cuál es el riesgo de hospitalizar y de morir en pacientes con EPOC tabáquico que continúan fumando en comparación con los que dejan de fumar?	En pacientes con EPOC, ALAT CONSIDERA que el tabaquismo activo aumenta el riesgo de hospitalización y de mortalidad, por causa respiratoria y por todas las causas (Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia muy baja)
PREGUNTA 6: ¿Cuál es la efectividad clínica de la terapia broncodilatadora en pacientes con EPOC que siguen fumando?	En pacientes con EPOC que reciben tratamiento con broncodilatadores y que continúan fumando, ALAT CONSIDERA que tanto el cambio de los valores absolutos del VEF1, como su declinación parecen descender de forma más acelerada en aquellos que continúan fumando, comparado con aquellos exfumadores, a pesar de la terapia broncodilatadora (Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia muy baja).
PREGUNTA 7: ¿Cuáles son los pacientes con EPOC que al recibir oxigenoterapia domiciliaria presentan reducción de mortalidad?	En pacientes con EPOC e hipoxemia grave, ALAT RECOMIENDA el uso de oxígeno suplementario al menos durante 15 horas diarias, en lugar de no usarlo. (Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia baja); En caso de hipoxemia moderada ($\text{PaO}_2 > 55$ mmHg) sin evidencias de policitemia o hipertensión pulmonar, ALAT RECOMIENDA no usar oxígeno domiciliario suplementario a largo plazo. (Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia baja)

Pregunta PICO	Recomendación final
PREGUNTA 8: ¿Hay diferencias en el riesgo de hospitalizar y de morir entre la triple terapia abierta versus cerrada en pacientes con EPOC estable?	En pacientes con EPOC estable que requieren triple terapia inhalada, ALAT CONSIDERA que no existen diferencias clínicamente significativas al utilizar triple terapia en inhalador único en comparación con el uso de múltiples inhaladores. (Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia baja).
PREGUNTA 9: ¿Qué clasificación de exacerbaciones de EPOC (E-EPOC) tendría un mayor impacto clínico?	En la evaluación de la gravedad de las E-EPOC, ALAT RECOMIENDA no usar la propuesta de Roma como único instrumento hasta que se obtenga un mayor número de evidencia y validación (Recomendación condicional en contra, certeza de la evidencia baja).
PREGUNTA 10: ¿Cuáles medidas no farmacológicas son útiles para lograr la cesación tabáquica en pacientes con EPOC?	En pacientes con EPOC, ALAT CONSIDERA que las medidas no farmacológicas favorecen la cesación tabáquica (Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia moderada), pero han demostrado mínimo efecto sobre la mortalidad. (Recomendación condicional a favor, certeza de la evidencia muy baja).
PREGUNTAS 11 Y 12: ¿Cuál es el impacto clínico de la terapia broncodilatadora prolongada (en comparación con la terapia broncodilatadora de corta acción) en pacientes con EPOC no relacionado a tabaco en Latinoamérica? ¿Cuál es el impacto clínico de la terapia con corticoides inhalados (CI) asociada a terapia broncodilatadora inhalatoria prolongada asociada (LABA + LAMA + ICS) en comparación con terapia broncodilatadora inhalatoria prolongada asociada inhalatoria (LABA + LAMA) en pacientes con EPOC no tabáquico?	— No se logró obtener evidencia para contestar estas preguntas PICO establecidas por el grupo de expertos. — Ante la falta de datos específicos y el único estudio piloto en EPOC-Biomasa, ALAT RECOMIENDA tratar la EPOC en no fumadores siguiendo las normativas del EPOC en fumadores, excepto en casos posttuberculosis con obstrucción, donde el uso de esteroides inhalados no es aconsejable por el riesgo de reactivación de la tuberculosis.

Referencias

- Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet Lond Engl* 2022;400(10356):921-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01273-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01273-9)
- Polverino F, Bhutani M, Zabert G et al. Access to Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Americas: A Call for Action. A Joint Perspective from the Brazilian Thoracic Society, Canadian Thoracic Society, Latin American Thoracic Society, and the American Thoracic Society. *Ann Am Thorac Soc* 2024;21(11):1463-70. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202404-386FR>
- Torres-Duque CA, Jaramillo C, Caballero A et al. Chronic obstructive pulmonary disease related to wood smoke and impact of the combined exposure to tobacco. *IJTL Open* 2024;1(3):130-5. <https://doi.org/10.5588/ijtdopen.24.0004>
- 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://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00506-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00506-3)
- Joo H, Yoon HK, Hwang YI et al. Application of the Lancet Commission COPD classification to COPD Cohort Population in South Korea. *Respir Med* 2024;230:107679. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107679>
- Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ* 2014;186(3):E123-142. <https://doi.org/10.1503/cmaj.131237>
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016;353:i2016. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2016>
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016;353:i2089. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2089>
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-Grade evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
- Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol* 2016;76:89-98. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.032>
- Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Editors: Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. National Academies Press (US), Washington (DC), 2011.

13. Freitas-Martínez A, Santana N, Arias-Santiago S et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr* 2021;112(1):90-2. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.009>
14. Kirmayr M, Quilodrán C, Valente B et al. The GRADE approach, Part 1: how to assess the certainty of the evidence. *Medwave* 2021;21(2):e8109. <https://doi.org/10.5867/medwave.2021.02.8109>
15. Khmour MR, Kidney JC, Smyth BM et al. Clinical pharmacy-led disease and medicine management programme for patients with COPD. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(4):588-98. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03493.x>
16. Rootmensen GN, van Keimpema ARJ, Looysen EE et al. The effects of additional care by a pulmonary nurse for asthma and COPD patients at a respiratory outpatient clinic: results from a double blind, randomized clinical trial. *Patient Educ Couns* 2008;70(2):179-86. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2007.09.021>
17. Xin C, Xia Z, Jiang C et al. The impact of pharmacist-managed clinic on medication adherence and health-related quality of life in patients with COPD: a randomized controlled study. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:1197-203. <https://doi.org/10.2147/PPA.S110167>
18. Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(5):756-66. <https://doi.org/10.1111/bcp.12242>
19. Göriş S, Taşci S, Elmali F. The effects of training on inhaler technique and quality of life in patients with COPD. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2013;26(6):336-44. <https://doi.org/10.1089/jamp.2012.1017>
20. Bosnic-Anticevich SZ, Sinha H, So S et al. Metered-dose inhaler technique: the effect of two educational interventions delivered in community pharmacy over time. *J Asthma* 2010;47(3):251-6. <https://doi.org/10.3109/02770900903580843>
21. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH et al. Evaluation of the long-term effectiveness of three instruction modes for inhaler medicines. *Patient Educ Couns* 1997;32(1):S87-95. [https://doi.org/10.1016/s0738-3991\(97\)00100-6](https://doi.org/10.1016/s0738-3991(97)00100-6)
22. De Blaquiere P, Christensen DB, Carter WB et al. Use and misuse of metered-dose inhalers by patients with chronic lung disease. A controlled, randomized trial of two instruction methods. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(4):910-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/140.4.910>
23. Pitta F, Troosters T, Spruit MA et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(9):972-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-855OC>
24. Watz H, Waschki B, Meyer T et al. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009;33(2):262-72. <https://doi.org/10.1183/09031936.00024608>
25. Mendoza L, de Oca MM, López Varela MV et al. Physical Activity Levels and Associated Factors in a Latin American COPD Population of Patients. The LASSYC Study. *COPD* 2021;18(4):393-400. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1937090>
26. 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://doi.org/10.1378/chest.10-2521>
27. Parada A, Klaassen J, Lisboa C et al. [Reduction of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Med Chil* 2011;139(12):1562-72. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011001200005>
28. Esteban C, Quintana JM, Aburto M et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur Respir J* 2010;36(2):292-300. <https://doi.org/10.1183/09031936.00021409>
29. Shrikishna D, Patel M, Tanner RJ et al. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2012;40(5):1115-22. <https://doi.org/10.1183/09031936.00170111>
30. Wootton SL, Hill K, Alison JA et al. Effects of ground-based walking training on daily physical activity in people with COPD: A randomised controlled trial. *Respir Med* 2017;132:139-45. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.008>
31. Hospes G, Bossenbroek L, Ten Hacken NHT et al. Enhancement of daily physical activity increases physical fitness of outclinic COPD patients: results of an exercise counseling program. *Patient Educ Couns* 2009;75(2):274-8. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.10.005>
32. Arbillaga-Etxarri A, Gimeno-Santos E, Barberan-García A et al. Long-term efficacy and effectiveness of a behavioural and community-based exercise intervention (Urban Training) to increase physical activity in patients with COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018;52(4):1800063. <https://doi.org/10.1183/13993003.00063-2018>
33. Vorrink SNW, Kort HSM, Troosters T et al. Efficacy of an mHealth intervention to stimulate physical activity in COPD patients after pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2016;48(4):1019-29. <https://doi.org/10.1183/13993003.00083-2016>
34. Mendoza L, Horta P, Espinoza J et al. Pedometers to enhance physical activity in COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2015;45(2):347-54. <https://doi.org/10.1183/09031936.00084514>
35. 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://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209026>
36. Pleguezuelos E, Pérez ME, Guirao L et al. Improving physical activity in patients with COPD with urban walking circuits. *Respir Med* 2013;107(12):1948-56. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.07.008>
37. Lisboa C, Borzone G, Cruz E. [Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Med Chil* 1998;126(5):563-8.
38. Leiva LE, Lammie PJ. Modulation of lymphocyte activation by soluble *Brugia pahangi* extracts. *Trop Med Parasitol* 1989;40(3):327-31.
39. Similowski T, Yan S, Gauthier AP et al. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med* 1991;325(13):917-23. <https://doi.org/10.1056/NEJM199109263251304>
40. Ammou O, Feki W, Lotfi T et al. Inspiratory muscle training, with or without concomitant pulmonary rehabilitation, for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2023;1(1):CD013778. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013778.pub2>
41. Young KA, Strand M, Ragland MF et al. Pulmonary Subtypes Exhibit Differential Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Spirometry Stage Progression: The COPDgene® Study. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019;6(5):414-29. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.5.2019.0155>
42. 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):1901217. <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2019>
43. 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://doi.org/10.2147/COPD.S406208>
44. Park HJ, Byun MK, Rhee CK et al. Significant predictors of medically diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in patients with preserved ratio impaired spirometry: a 3-year cohort study. *Respir Res* 2018;19(1):185. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0896-7>
45. Hersh CP, DeMeo DL, Al-Ansari E et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest* 2004;126(5):1443-51. <https://doi.org/10.1378/chest.126.5.1443>
46. 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://doi.org/10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005>
47. Li X, Wu Z, Xue M et al. Smoking status affects clinical characteristics and disease course of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A prospectively observational study. *Chron Respir Dis* 2020;17:1479973120916184. <https://doi.org/10.1177/1479973120916184>
48. Kang HR, Kim SJ, Nam JG et al. Impact of Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease on All-Cause, Respiratory, and Cardio-Cerebrovascular Mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024;19:1261-72. <https://doi.org/10.2147/COPD.S458356>

49. Montes de Oca M, Lacho-Contreras ME. Smoking cessation and vaccination. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2023;32(167):220187. <https://doi.org/10.1183/16000617.0187-2022>
50. 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://doi.org/10.1001/jama.1994.03520190043033>
51. Tashkin DP, Celli B, Kesten S et al. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010;35(2):287-94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00082909>
52. Tashkin DP, Goodin T, Bowling A et al. Effect of smoking status on lung function, patient-reported outcomes, and safety among COPD patients treated with glycopyrrolate inhalation powder: pooled analysis of GEM1 and GEM2 studies. *Respir Res* 2019;20(1):135. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1112-0>
53. 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://doi.org/10.1164/rccm.201610-2086OC>
54. Pauwels RA, Löfdahl 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://doi.org/10.1056/NEJM199906243402503>
55. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93(3):391-8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-391>
56. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet Lond Engl* 1981;1(8222):681-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)91970-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)91970-X)
57. Magnet FS, Storre JH, Windisch W. Home oxygen therapy: evidence versus reality. *Expert Rev Respir Med* 2017;11(6):425-41. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1325323>
58. 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):e121-41. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3608ST>
59. McDonald CF, Serginson J, AlShareef S et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand clinical practice guideline on adult home oxygen therapy. *Respirol Carlton Vic* 2024;29(9):765-84. <https://doi.org/10.1111/resp.14793>
60. Hardinge M, Annandale J, Bourne S et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax* 2015;70(Suppl 1):i1-43. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206865>
61. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S et al. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO2 above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(5):1070-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.5.1070>
62. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14(5):1002-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.14510029>
63. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P et al. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52(8):674-9. <https://doi.org/10.1136/thx.52.8.674>
64. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L et al. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax* 2011;66(1):32-7. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.132522>
65. Albert RK, Au DH, et al.; 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):1617-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604344>
66. Ringbaek T, Martinez G, Lange P. The long-term effect of ambulatory oxygen in normoxaemic COPD patients: a randomised study. *Chron Respir Dis* 2013;10(2):77-84. <https://doi.org/10.1177/1479972312473135>
67. Lacasse Y, Sériès F, Corbeil F et al. Randomized Trial of Nocturnal Oxygen in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2020;383(12):1129-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2013219>
68. Sun L, Chang YF, Wang YF et al. Prognostic value of oxygen inhalation therapy for simple nocturnal hypoxemia in COPD: a meta-analysis. *Front Pharmacol* 2023;14:1123945. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1123945>
69. Ekström M, Andersson A, Papadopoulos S et al. Long-Term Oxygen Therapy for 24 or 15 Hours per Day in Severe Hypoxemia. *N Engl J Med* 2024;391(11):977-88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402638>
70. McDonald CF, Blyth CM, Lazarus MD et al. Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(5 Pt 1):1616-9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.5.7582304>
71. Ejiofor SI, Bayliss S, Gassamma A et al. Ambulatory Oxygen for Exercise-Induced Desaturation and Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Systematic Review and Meta-Analysis. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2016;3(1):419-34. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.3.1.2015.0146>
72. Ameer F, Carson KV, Usmani ZA et al. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(6):CD000238. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000238.pub2>
73. Hasegawa T, Ochi T, Goya S et al. Efficacy of supplemental oxygen for dyspnea relief in patients with advanced progressive illness: A systematic review and meta-analysis. *Respir Investig* 2023;61(4):418-37. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.03.005>
74. Khor YH, Wong R, McDonald CF. Post-Hospitalization Short-Term Oxygen Therapy: Use of a Clinical Management Pathway and Long-Term Follow-Up. *Respir Care* 2019;64(3):272-8. <https://doi.org/10.4187/respcare.06303>
75. Oba Y, Salzman GA, Willsie SK. Reevaluation of continuous oxygen therapy after initial prescription in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2000;45(4):401-6.
76. Wiener RS, Ouellette DR, Diamond E et al. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians policy statement: the Choosing Wisely top five list in adult pulmonary medicine. *Chest* 2014;145(6):1383-91. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0670>
77. Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A et al. Incorporating New Evidence on Inhaled Medications in COPD. The Latin American Chest Association (ALAT) 2019. *Arch Bronconeumol* 2020;56(2):106-13. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.09.023>
78. Chapman KR, Ringdal N, Backer V et al. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 microg) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. *Can Respir J* 1999;6(1):45-51. <https://doi.org/10.1155/1999/894803>
79. López-Campos JL, Carrasco-Hernández L, Román Rodríguez L et al. The clinical implications of triple therapy in fixed-dose combination in COPD: from the trial to the patient. *Arch Bronconeumol* 2020;56(4):242-8. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2020.02.002>
80. Sposato B, Ricci A, Lacerenza LG et al. Triple Therapy in COPD in Real Life: Is It Better to Use Single or Multiple Inhalers? *J Clin Med* 2024;13(20):6191. <https://doi.org/10.3390/jcm13206191>
81. Zhang S, King D, Rosen VM et al. Impact of Single Combination Inhaler versus Multiple Inhalers to Deliver the Same Medications for Patients with Asthma or COPD: A Systematic Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:417-38. <https://doi.org/10.2147/COPD.S234823>
82. 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://doi.org/10.2147/COPD.S370540>

83. Bremner PR, Birk R, Brealey N et al. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. *Respir Res* 2018;19(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0724-0>
84. Ferguson GT, Brown N, Compton C et al. Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. *Respir Res* 2020;21(1):131. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01360-w>
85. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6(10):747-58. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30327-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30327-8)
86. 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://doi.org/10.1183/23120541.00950-2020>
87. Salvi S, Balki A, Krishnamurthy S et al. Efficacy and safety of single-inhaler triple therapy of glycopyrronium, formoterol and fluticasone in patients with COPD: a double-blind, randomised controlled trial. *ERJ Open Res* 2021;7(3):00255-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00255-2021>
88. 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 Lond Engl* 2017;389(10082):1919-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30188-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5)
89. Vogelmeier CF, Beeh KM, Schultze M et al. Evaluation of Adherence and Persistence to Triple Therapy in Patients with COPD: A German Claims Data Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024;19:1835-48. <https://doi.org/10.2147/COPD.S460903>
90. Mannino D, Bogart M, Wu B et al. Adherence and persistence to once-daily single-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy among patients with chronic obstructive pulmonary disease in the USA: A real-world study. *Respir Med* 2022;197:106807. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106807>
91. Lin L, Liu C, Cheng W et al. Comparison of treatment persistence, adherence, and risk of exacerbation in patients with COPD treated with single-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy: A prospective observational study in China. *Front Pharmacol* 2023;14:1147985. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1147985>
92. Gessner C, Trinkmann F, Bahari Javan S et al. Effectiveness of Extrafine Single Inhaler Triple Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Germany - The TriOptimize Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:3019-31. <https://doi.org/10.2147/COPD.S382405>
93. Deslee G, Fabry-Vendrand C, Poccardi N et al. Use and persistence of single and multiple inhaler triple therapy prescribed for patients with COPD in France: a retrospective study on THIN database (OPTI study). *BMJ Open Respir Res* 2023;10(1):e001585. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001585>
94. Brusselle G, Himpe U, Fievez P et al. Evolving to a single inhaler extrafine LABA/LAMA/ICS - Inhalation technique and adherence at the heart of COPD patient care (TRIVOLVE). *Respir Med* 2023;218:107368. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107368>
95. Alcázar-Navarrete B, Jamart L, Sánchez-Covisa J et al. Clinical Characteristics, Treatment Persistence, and Outcomes Among Patients With COPD Treated With Single- or Multiple-Inhaler Triple Therapy: A Retrospective Analysis in Spain. *Chest* 2022;162(5):1017-29. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.06.033>
96. Bogart M, Bengtson LGS, Johnson MG et al. Outcomes Following Initiation of Triple Therapy with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol versus Multiple-Inhaler Triple Therapy Among Medicare Advantage with Part D Beneficiaries and Those Commercially Enrolled for Health Care Insurance in the United States. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024;19:97-110. <https://doi.org/10.2147/COPD.S424497>
97. 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://doi.org/10.1164/rccm.202108-1819PP>
98. Amado Diago CA, Figueira Gonçalves JM, Golpe R et al. Classification of the Severity of COPD Exacerbations in Hospitalized Patients According to Rome vs GesEPOC Criteria. *Arch Bronconeumol* 2023;59(1):57-8. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.06.009>
99. Jacobson PK, Lind L, Persson HL. Applying the Rome Proposal on Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Does Comorbid Chronic Heart Failure Matter? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:2055-64. <https://doi.org/10.2147/COPD.S425592>
100. Lee HJ, Lee JK, Park TY et al. Validation of the Rome proposal for severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2023;17:17534666231172917. <https://doi.org/10.1177/17534666231172917>
101. Reumkens C, Endres A, Simons SO et al. Application of the Rome severity classification of COPD exacerbations in a real-world cohort of hospitalised patients. *ERJ Open Res* 2023;9(3):00569-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00569-2022>
102. Cortes A, Cureño A, Elizondo A, Hernández R, Carranza J. Impacto de las exacerbaciones en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Exacerbaciones en la EPOC. *Respirar* 2023;15(2):113-127. <https://doi.org/10.55720/respirar.15.2.5>
103. Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev* 2013;22(127):37-43. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007212>
104. Jiménez Ruiz CA, Ramos Pinedo A, Cicero Guerrero A et al. Characteristics of COPD smokers and effectiveness and safety of smoking cessation medications. *Nicotine Tob Res* 2012;14(9):1035-9. <https://doi.org/10.1093/ntr/ctn001>
105. Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N et al. Treatment of smoking in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)*. *Arch Bronconeumol* 2013;49(8):354-63. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2013.02.005>
106. Warnier MJ, van Riet EES, Rutten FH et al. Smoking cessation strategies in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;41(3):727-34. <https://doi.org/10.1183/09031936.00014012>
107. Chen J, Chen Y, Chen P et al. Effectiveness of individual counseling for smoking cessation in smokers with chronic obstructive pulmonary disease and asymptomatic smokers. *Exp Ther Med* 2014;7(3):716-20. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1463>
108. Hilberink SR, Jacobs JE, Bottema BJAM et al. Smoking cessation in patients with COPD in daily general practice (SMOCC): six months' results. *Prev Med* 2005;41(5-6):822-7. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2005.08.003>
109. Lei S, Li M, Duan W et al. The long-term outcomes of tobacco control strategies based on the cognitive intervention for smoking cessation in COPD patients. *Respir Med* 2020;172:106155. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106155>
110. Lou P, Zhu Y, Chen P et al. Supporting smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease with behavioral intervention: a randomized controlled trial. *BMC Fam Pract* 2013;14:91. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-91>
111. Pederson LL, Wanklin JM, Lefcoe NM. The effects of counseling on smoking cessation among patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Addict* 1991;26(1):107-19. <https://doi.org/10.3109/10826089109056242>
112. Wilson JS, Fitzsimons D, Bradbury I et al. Does additional support by nurses enhance the effect of a brief smoking cessation intervention in people with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease? A randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2008;45(4):508-17. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2006.10.001>
113. Perez-Padilla R, Fernandez R, Lopez Varela MV et al. Airflow obstruction in never smokers in five Latin American cities: the PLATINO study. *Arch Med Res* 2012;43(2):159-65. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.03.007>

114. Pike WJ, Cockayne A, Webster CA et al. Development and design of a novel in vivo chamber implant for the analysis of microbial virulence and assessment of antimicrobial therapy. *Microb Pathog* 1991;10(6):443-50. [https://doi.org/10.1016/0882-4010\(91\)90109-n](https://doi.org/10.1016/0882-4010(91)90109-n)
115. Ivey MA, Smith SM, Benke G et al. COPD in Never-Smokers: BOLD Australia Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024;19:161-74. <https://doi.org/10.2147/COPD.S439307>
116. Dutta J, Singh S, Greeshma MV et al. Diagnostic Challenges and Pathogenetic Differences in Biomass-Smoke-Induced versus Tobacco-Smoke-Induced COPD: A Comparative Review. *Diagn Basel Switz* 2024;14(19):2154. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14192154>
117. Fekete M, Horvath A, Santa B et al. Analysis of COPD: Distinguishing Characteristics and Management of Smoking vs Never Smoking Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024;19:2671-88. <https://doi.org/10.2147/COPD.S484664>
118. García Morales OM, Cañas-Arboleda A, Rodríguez Malagón MN et al. Blood eosinophils levels in a Colombian cohort of biomass-and tobacco-related COPD patients. *Front Med* 2024;11:1321371. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1321371>
119. Giraldo-Montoya AM, Torres-Duque CA, Giraldo-Cadavid LF et al. Sputum Biomarkers in Wood and Tobacco Smoke Etiotypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024;19:1-10. <https://doi.org/10.2147/COPD.S439064>
120. Gutiérrez-Romero KJ, Falfán-Valencia R, Ramírez-Venegas A et al. Altered levels of IFN- γ , IL-4, and IL-5 depend on the TLR4 rs4986790 genotype in COPD smokers but not those exposed to biomass-burning smoke. *Front Immunol* 2024;15:1411408. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1411408>
121. Pérez-Padilla R, Ramírez-Venegas A, Sansores-Martínez R. Clinical Characteristics of Patients With Biomass Smoke-Associated COPD and Chronic Bronchitis, 2004-2014. *Chron Obstr Pulm Dis* 2014;1(1):23-32. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.1.1.2013.0004>
122. Ramírez-Venegas A, Montiel-Lopez F, Pérez Lara-Albisua JL et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and biomass smoke in rural areas. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022;26(12):1191-3. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0337>
123. Torres-Duque CA, García-Rodríguez MC, González-García M. Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease Caused by Wood Smoke a Different Phenotype or a Different Entity? *Arch Bronconeumol* 2016;52(8):425-31. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.04.004>
124. 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://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00364-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00364-2)
125. Seo W, Kim HW, Kim JS et al. Long term management of people with post-tuberculosis lung disease. *Korean J Intern Med* 2024;39(1):7-24. <https://doi.org/10.3904/kjim.2023.395>
126. Kamenar K, Hossen S, Gupta AN et al. Previous tuberculosis disease as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional analysis of multicountry, population-based studies. *Thorax* 2022;77(11):1088-97. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216500>
127. 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://doi.org/10.21037/atm-20-4576>
128. Konstantinidis I, Zou RH, Papageorgiou SN et al. Effect of Human Immunodeficiency Virus on Lung Function and Structure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2025;22(2):274-84. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202404-384OC>
129. Ramírez-Venegas A, Velázquez-Uncal M, Aranda-Chávez 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://doi.org/10.2147/COPD.S201314>
130. González-García M, Torres-Duque CA, Bustos A et al. Bronchial hyperresponsiveness in women with chronic obstructive pulmonary disease related to wood smoke. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:367-73. <https://doi.org/10.2147/COPD.S30410>
131. Ramírez-Venegas A, Montiel-Lopez F, Robles-Hernández RE et al. Effectiveness of ICS/LABA and LAMA/LABA in COPD due to biomass. *ERJ Open Res* 2024;10(6):00154-2024. <https://doi.org/10.1183/23120541.00154-2024>
132. Huang TM, Kuo KC, Wang YH et al. Risk of active tuberculosis among COPD patients treated with fixed combinations of long-acting beta2 agonists and inhaled corticosteroids. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):706. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05440-6>
133. Kim JH, Park JS, Kim KH et al. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013;143(4):1018-24. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1225>
134. Lee CM, Heo J, Han SS et al. Inhaled Corticosteroid-Related Tuberculosis in the Real World Among Patients with Asthma and COPD: A 10-Year Nationwide Population-Based Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(4):1197-1206.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.007>
135. Shu CC, Wu HD, Yu MC et al. Use of high-dose inhaled corticosteroids is associated with pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)* 2010;89(1):53-61. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181cafcd3>
136. Sciruba FC, Criner GJ, Christenson SA et al. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med* 2025;392(17):1710-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2413181>
137. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med* 2024;390(24):2274-83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401304>
138. 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://doi.org/10.1056/NEJMoa2303951>
139. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM et al. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med* 2023;208(4):406-16. <https://doi.org/10.1164/rccm.202306-0944OC>
140. Sciruba FC, Christenson SA, Rheault T et al. Effect of Dual Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor Ensifentrine on Exacerbation Rate and Risk in Patients With Moderate to Severe COPD. *Chest* 2025;167(2):425-35. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.07.168>
141. Posthuma R, Van Der Molen MC, Hartman JE et al. Treatable traits in advanced emphysema patients eligible for bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Respir Med* 2024;224:107558. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107558>
142. Buttery SC, Banya W, Bilancia R et al. Lung volume reduction surgery versus endobronchial valves: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2023;61(4):2202063. <https://doi.org/10.1183/13993003.02063-2022>
143. Roodenburg SA, Hartman JE, Deslée G et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction Coil Treatment for Severe Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Respiration* 2022;101(7):697-705. <https://doi.org/10.1159/000524148>